Projet ProtoBeamLine: Conception et mise en place d'une salle multi instrumentée pour la protonthérapie basée sur l'utilisation d'un faisceau clinique de protons de nouvelle génération (S2C2)

1. Contexte Médical

En Europe, le cancer est la préoccupation la plus importante de santé publique et la principale cause de décès dans les tranches d'âges entre 45 et 65 ans : 1,5 million de nouveaux cas de cancer surviennent chaque année. ([WorldHealth14], [Boyle86]). La radiothérapie est une modalité essentielle de la lutte contre le cancer. La plupart des traitements de radiothérapie ($> 98\%$) sont basés sur la radiothérapie externe avec des faisceaux de rayons X (photons). Par conséquent, il est devenu impératif d'élaborer des modalités de radiothérapie de plus en plus efficace en optimisant la dose délivrée à la tumeur par rapport aux tissus sains. La plate-forme technique de la radiothérapie a été profondément améliorée au cours des dernières années avec l'émergence de nouvelles technologies issues des accélérateurs de particules, capables d'effectuer des radiothérapies sophistiquées conformationelle avec modulation de l'intensité (IMRT, RCMI). Par ailleurs, l'hadronthérapie est une des modalités pour le traitement du cancer, basée sur l'utilisation de particules (protons et ions légers), particulièrement adaptées pour le traitement des tumeurs radiorésistantes, du fait à la fois d'une meilleure précision balistique, ainsi que d'une efficacité biologique élévée (RBE˜3-4 pour les ions carbone). À l'heure actuelle l'utilisation d'autres ions légers est aussi envisagée (en particulier l'hélium, le lithium et l'oxygène). L'intérêt clinique des protons ou des ions carbone de haute énergie apparait comme une alternative prometteuse à la radiothérapie conventionnelle externe par rayons X et a donc augmenté de manière significative au cours de la dernière décade. ([Schulz06],[Laney07],[Durante10]). Depuis sa création dans les années 1950 et 1960, plus de 100 000 patients ont été traités dans le monde entier avec la thérapie par faisceau de particules (environ 85% avec des protons et 15% avec des ions plus lourds, principalement du carbone)([PTCOG14a]). À l'heure actuelle, 43 installations cliniques par protons et 8 par carbone sont en fonctionnement de par le monde ([PTCOG14b]). 25 centres supplémentaires en protons et 3 en carbone sont prévues pour commencer des traitements à court terme ([PTCOG14c]) et 13 autres sont dans une phase de planification ([PTCOG14d]). Le nombre global de traitements effectués par an avec ces thérapies a augmenté d'environ 3000 patients en 2005 à environ 14.000 patients en 2013 ([PTCOG14e]).

2. L'Infrastructure Nationale France Hadron

Le projet national d'infrastructure en biologie et santé France Hadron (*FrHA*) a été créé en 2014 pour 5 ans dans le cadre de la mise en place du programme « Investissements d'avenir ». Ce projet a pour vocation à fédérer et à coordonner la recherche en hadronthérapie afin d'optimiser les moyens de traitement, notamment via le développement de nouvelles technologies valorisables. Il s'articule autour de quatre grandes thématiques de recherche :

1. la recherche clinique, afin de mieux cibler et évaluer l'intérêt médical de l'hadronthérapie,
2. la modélisation et la simulation informatique, afin d'améliorer les plans de traitement,
3. la radiobiologie, afin de mieux comprendre l'effet des traitements,
4. l'instrumentation, afin d'améliorer la qualité et la sécurité des traitements ;

Ce réseau offre l'opportunité aux 25 groupes et équipes de recherche qui sont affiliés au consortium *FrHA* de mettre en commun leurs savoir-faire, de favoriser les échanges entre les différents sites et de développer communément les recherches scientifiques d'excellence touchant à l'hadronthérapie (proton et carbone). L'IN2P3 est l'organisme de tutelle du projet *FrHA* du fait qu'une grande majorité des groupes de recherche appartiennent à des laboratoire de l'IN2P3. Ce réseau est organisé autour de 5 noeuds :

1. Le centre de protonthérapie d'Orsay de l'institut Curie,
2. Le centre Antoine Lacassagne à Nice,
3. Le projet Pericles à l'Oncopôle de Toulouse,
4. Le projet Archade à Caen,
5. Le projet Etoile à Lyon ;

Le projet Etoile a été abandonné dans sa version initiale, de sorte que l'utilisation de faisceaux de carbone à

haute énergie ne pourra être envisagée que par la mise en place du centre Archade à l'horizon 2019. Le programme Archade, tel qu'il est connu actuellement est articulé en plusieurs étapes :

1. La création d'un centre de protonthérapie, utilisant un accélérateur S2C2 AIMA-IBA. Ce centre à finalité clinique devrait être opérationnel au cours du 2ème semestre 2018,
2. Un programme de R&D, mené par le consortium Normandie Hadrontherapie, destiné à étudier et réaliser un cyclotron supraconducteur (C400) capable de délivrer dans une configuration clinique, des faisceaux de carbone à haute énergie (400 MeV/A) est en cours.
3. Une salle de recherche associée à ce cyclotron permettra à la communauté française de bénéficier d'une installation et de temps faisceau pour poursuivre les programmes de R&D initiés en proton, dans le cas de faisceau de carbone et d'ion légers. Selon le planning avancé par Archade, cette installation devrait être disponible pour la communauté scientifique entre 2019 et 2021.

FrHA se doit de maintenir la dynamique de la communauté scientifique Française travaillant sur l'hadronthérapie jusqu'au terme du projet ; c'est-à-dire fin 2019 et assurer la transition vers l'ouverture du centre de recherche Archade. De plus, La réalité française et son impact sur *FrHA* doit être prise en compte. En effet, la stratégie française s'oriente dans une première étape, vers un déploiement de la protonthérapie. Il existe actuellement plusieurs projets de centre clinique de protontérapie sur le territoire national (Lyon, Montpellier, Nantes, Strasbourg..). Le retour sur investissement n'est pas accessoire pour *FrHA* qui est, doit-on le rappeler, un projet du PIA, avec cet objectif principal. Aussi de ce point de vue, il semble opportun d'essayer de tirer parti du fait que de nombreuses salles de protonthérapie vont précéder l'installation de salles de carbone thérapie et que de surcroit, au moins au plan français, il est probable que le même accélérateur équipe une majorité de ces salles de protonthérapie : le S2C2 AIMA-IBA qui est en cours de qualification pour les traitements au CAL de Nice

3. Présentation et objectif du Projet *ProtoBeamLine*

Depuis des années maintenant, les groupes français effectuent un programme important de R&D en instrumentation pour l'hadronthérapie dans des conditions difficiles, compte tenu de la difficulté de bénéficier dans de bonnes conditions de temps faisceau pour effectuer les tests de leurs développements. Du temps faisceau en carbone à basse énergie (environ 20 UT par an) est financé par *FrHA* au GANIL. Par ailleurs, des heures de faisceau proton ont également été financées auprès des centre protonthérapie (CPO Orsay et CAL Nice) mais en mode "'parasite"', c'est à dire en utilisant les salles de traitement selon les disponibilités autorisées par la clinique (i.e. temps de faisceaux intercalés entre les séances de traitement des patients).

Ces conditions d'expérience ne sont pas forcément optimales pour des études de R&D du fait que les salles de traitement sont peu disponibles et pas forcemment adaptées pour effectuer ce type d'expérience.

Une ligne de traitement proton à haute énergie (230 MeV), basée sur un accélérateur S2C2 commercialisé par la société IBA, associé à une gantry est en cours d'installation et de qualification au centre Antoine Lacassagne à Nice. Cette ligne clinique à devrait être opérationnelle pour les traitements des patients fin 2015-début 2016.

Conjointement à cette ligne à finalité exclusivement clinique, grâce à un financement important de *FrHA*, le centre Lacassagne va mettre à disposition des groupes de recherche de *FrHA*, de manière permanente sur la fin du programme *FrHA* (2015-2019), deux salles dédiées aux travaux de recherche, et notamment pour l'instrumentation associée à l'hadrontherapie.

Dans ce cadre, un certain nombre de partenaires de *FrHA*, dont la plupart des laboratoires de l'IN2P3 travaillant dans ce domaine, ont décidé de mettre en place un projet fédératif de R&D. Ce projet, nommé *ProtoBeamLine*, viserait à profiter de la disponibilité des salles dédiées recherche pour intégrer l'essentiel de la R&D développée par les équipes impliquées actuellement dans le domaine de l'hadronthérapie pour la mise en place d'une salle multi instrumentée, basée sur l'utilisation d'un faisceau clinique de protons de nouvelle génération. C'est à dire un faisceau de haute intensité et utilisant un mode de traitement par faisceau balayé (Pencil Beam Scanning).

Ce projet offre donc l'opportunité aux différents partenaires de *FrHA* de mettre en commun leurs savoir-faire, de favoriser les échanges entre les différents groupes et de développer en commun un programme fédérateur de recherche et de développement cohérent touchant à l'hadronthérapie (proton et carbone). Ce projet, même s'il est surtout adapté au « contexte » actuel (protonthérapie) permettrait de maintenir le potentiel des équipes françaises en attendant la mise à disposition des faisceaux de carbone du centre Archade.

A ce titre le projet ProtoBeamLine serait la première phase d'un projet de recherche à long terme sur l'hadronthérapie pour lequel la R&D développée en proton serait ensuite appliquée et transférée sur la ligne de recherche en ions d'Archade.

Les développements envisagés dans ce projet incluent toutes les composantes nécessaires à la réalisation d'une salle clinique, c'est à dire :

1. Le contrôle et le monitoring du faisceau,
2. Les dispositifs, éventuellement combinés en mode multimodale, des dispositifs de contrôle en ligne de la qualité du traitement, utilisant les particules se-

condaires corrélées avec le dépôt de dose par le faisceau incident,

3. La tomographie proton et ses développements,
4. Les dispositifs d'imagerie de positionnement du patient, si possible minimisant la dose délivrée au patient,
5. La robotique de positionnement du patient et des détecteurs impliqués lors du traitement,

Cette installation sera également un laboratoire performant où pourra être testé en conditions réelles, les éléments devant être pris en compte par les protocoles cliniques :

1. Prise en compte des mouvements du patient lors des traitements,
2. Simulation de la lignes de faisceau, notamment d'un faisceaux de type PBS,
3. Caractérisation de la qualité des faisceaux (estimation des RBE selon les configurations d'irradiation) et application aux protocoles cliniques

ProtoBeamLine doit pouvoir s'appuyer sur la communauté des utilisateurs actuels ou futurs des centres de protonthérapie, pour faire un effort de prospective et de vision à moyen-long terme, et définir les performances attendues dans les centres de protonthérapie basé sur le S2C2. Un groupe de travail (WP1 de *FrHA*), composé de radiothérapeutes, de physiciens médicaux, quelques physiciens a été mis en place pour instaurer un espace de compréhension réciproque des besoins à mettre en oeuvre. Ce groupe devrait se réunir régulièrement.

4. Présentation de l'installation de R&D au CAL de Nice

La configuration finale du centre Antoine Lacassagne, tel qu'il est en cours de réalisation est présentée dans la figure 1. Les éléments en orange, dans la partie inférieure de cette figure, constitue la ligne clinique ; c'est à dire le S2C2 à gauche, suivie dans le prolongement de la gantry à droite. En sortie du S2C2 (figure 2), le faisceau peut être transporté par une ligne de transport indiquée en bleu dans la figure 1 vers un ensemble de deux salles successives (RDR : PU2 sur la figure 1 et FBTR : PU1 sur la figure 1). Ces salles seront :

1. La salle RDR est une petite salle, située en aval des aimants de déviation du faisceau en sortie du S2C2. Cette salle a cependant le désavantage d'avoir un espace disponible limité de sorte que celle-ci ne permettra d'envisager que des programmes de R&D relativement limités (test de partie de détecteur, radiobiologie..). La ligne de faisceau permettra de pouvoir réaliser un isocentre sur une large gamme d'énergie, entre 70 et 230 MeV avec une délivrance du faisceau par spot scanning. Le champ du spot scanning est nécessairement restreint car du fait que la place disponible est limitée, le bras de levier entre le scanner et l'isocentre est court. L'objectif est de couvrir 10x10 cm^2.
2. En prolongement de la cette première salle, se trouve la salle FTBR avec une ligne fixe horizontale, dont la finalité est à terme (2020), d'augmenter les capacités cliniques du centre Lacassagne. La ligne de faisceau se termine actuellement par deux quadripôles. La taille du champ maximum transversal couvert par le spot scanning dans cette salle n'est pas encore connue, ainsi le dimensionnement et la position des 2 derniers quadripôles de la ligne et du scanner peuvent encore être modifiés. Cette salle dont la surface est relativement importante pourra être le lieu ou pourront être installés sur de grandes périodes, les détecteurs et donc permettre leur optimisation au faisceau de protons du S2C2 sans contraintes liées à l'utilisation médicale du faisceau. Le plan d'implantation prévoit à cet effet la porte blindée qui donne un accès direct à l'isocentre de la FBTR.

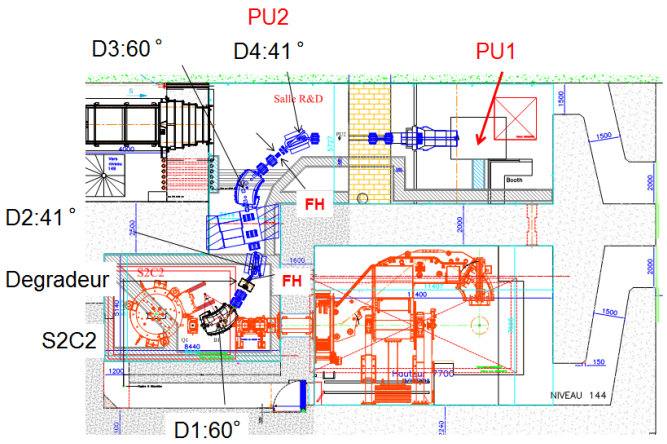

FIGURE 1 – *Configuration finale du centre Antoine Lacassagne, tel qu'il est en cours de réalisation*

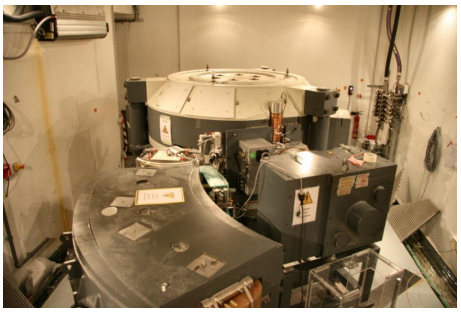

FIGURE 2 – *Vue du S2C2 installé sur site au centre A.Lacassagne, ainsi que le dipôle à 60 degrés pour envoyer le faisceau dans les salles de R&D*

En conclusion, les deux salles RDR et FTBR permettront de mettre en place au sein de *FrHA*,

une plateforme de R&D ou les groupes de *FrHA* pourront effectuer leur campagne de test dans des conditions optimales, en bénéficiant d'installations pérennes, d'un grand nombre d'heures de faisceaux de protons de haute énergie et à grande intensité ; faisceau délivré selon un mode actif (PBS) correspondant au configuration clinique actuelle. Par ailleurs, le S2C2 permet également avec quelques adaptations mineures de délivrer également un faisceau d'Helium3 de basse énergie mais avec un range équivalent-eau de 70mm. Ceci peut donc permettre d'aborder et d'initier de la R&D pour des faisceaux d'ions légers qui ne manqueront pas de prendre une plus grande place à l'avenir dans l'arsenal des faisceaux cliniques pertinents pour certaine thérapie.

5. Programme de R&D envisagé par *ProtoBeamLine*

L'objectif de *ProtoBeamLine* étant de tester et concevoir l'instrumentation nécessaire pour une salle clinique en protonthérapie, plusieurs domaines de R&D devront être abordés simultanément mais de manière cohérente par la collaboration *ProtoBeamLine* Très schématiquement, une salle de traitement consiste en un faisceau, un système de positionnement du patient traité et des dispositifs de contrôle de la qualité de la qualité du traitement incluant à la fois des systèmes d'imagerie de positionnement du patient, du contrôle de la dose délivrée, du contrôle du mouvement des organes du patient pendant le traitement. Différents développements sur certain de ces domaines sont déjà explorés par certains groupes et commencent à être appliqué en clinique. D'autres techniques telle que la tomographie proton (pCT) sont encore en phase de développement et n'ont pas été transférés dans un environnement clinique Le programme développé sur la plateforme de recherche devra tenir compte de ce contexte selon trois principes :

1. Permettre la continuité des travaux en cours. Des dispositifs expérimentaux sont en cours d'achèvement et devront bénéficier de temps de faisceau pour être mener à terme et bénéficier des retours d'expérience avant de passer à des systèmes plus innovants et plus performants,
2. Permettre d'effectuer facilement des tests de faisabilité de concepts innovants, généralement par l'utilisation de dispositifs instrumentaux de moindre ampleur mais qui nécessitent de nombreuses périodes de test dans des modes opératoires simples et souples,
3. Favoriser l'intégration de ces développements et dispositif dans un système global et unique et non plus concevoir cette activité sous la forme de dispositifs séparés et indépendants les uns des autres ;

A côté de ces grand domaines, seront abordés également des activités connexes mais importantes telles que la caractérisation des faisceaux (mesure de TEL et de RBE), la simulation des faisceaux de type PBS, la contamination neutron et sa mesure dans la salle de traitement Un certain nombre de ces activités qui constitueront l'essentiel du programme envisagé dans le cadre de *ProtoBeamLine* vont être maintenant rapidement décrites dans les sections suivantes. Un mémoire d'entente (MOU) sera rédigé pour définir avec les groupes impliqués, France Hadron et le noeud Niçois, le cadre général de la collaboration et en particulier des livrables, les conditions opératoires au sein de *ProtoBeamLine*, ainsi que les développements techniques nécessaires pour obtenir une plateforme de recherche optimale pour réaliser ce programme.

5.1 Etude pour le contrôle et le monitoring d'un faisceau de proton de haute énergie

Les moniteurs et le contrôle des faisceaux "hauts débits" (type S2C2) délivrés au patient sont des points importants pour une ligne de traitement clinique. Dans ce domaine les laboratoires de l'IN2P3 et le LPC Caen en particulier ont développé un savoir-faire indéniable et reconnu. Le LPC Caen a déjà développé un premier moniteur faisceau IC2/3 en collaboration avec IBA, utilisé en clinique. Le LPC Caen est en cours de développement d'un système plus adaptés au contrôle des irradiations biologiques (système DOSION) dont l'efficacité a déjà été démontré par des expériences au GANIL ([Pautard06], [Courtois11], [Fontbonne12], [Boissonnat15]). La plateforme ProtobeamLine devra être équipée avec un tel dispositif après l'adaptation aux intensités du S2C2. L'intégration de ce système Dosion modifié sera une priorité pour avoir l'information essentielle qu'est la caractérisation du faisceau incident pour les autres dispositifs instrumentaux implantés et testés sur la ligne de faisceau *ProtoBeamLine*. Cette tache constituera un des premiers livrables du projet. Le LPC Caen coordonnera cette tâche avec la mise en oeuvre de moyen humain supplémentaire pour mener à bien celle-ci.
D'autres moniteurs faisceaux sont également en cours d'étude et de développement.
Le groupe DAMe du LPSC a développé le détecteur TraDeRa pour le contrôle en ligne de l'IMRT ([Weber13], [Delorme14]. Ce détecteur pixellisé a la capacité de vérifier le positionnement des lames de collimation de l'IMRT en temps réel, et donc de détecter d'éventuelles erreurs sur la conformation transversale du faisceau. Le groupe DAMe souhaite évaluer leur prototype, après quelques modifications techniques, sur un faisceau à haut débit de proton.
Le LLR est également en cours d'étude d'un moniteur faisceau par émission secondaire d'électrons. La plateforme *ProtoBeamLine* permettra d'effectuer les tests de faisabilité des prototypes de ce moniteur pour des faisceaux issus du S2C2.
Enfin l'étiquetage spatial et temporel des particules du faisceau incident est nécessaire pour certain système utilisant des temps de vol ; comme les systèmes de contrôle en ligne de la dose délivrée par l'utilisation de la cor-

rélation des particules secondaires émises avec la localisation du dépôt de dose : gammas prompts par caméra Compton ou caméra collimatée, gammas d'annihilation de positon pour la TEP en ligne.
Un hodoscope faisceau à fibres scintillantes, lues par des tubes photomultiplicateurs matriciels, a été conçu à l'IPN de Lyon pour l'étiquetage spatial et temporel des particules du faisceau incident ; une électronique de lecture intégrée dédiée a été mise au point ([Deng12], [Deng13]). Cependant cet hodoscope ne peut être utilisé sur des faisceaux aussi intenses.
Des études sont actuellement en cours au LPSC sur des diamants monocristallins (projet ANR Monodiam) et polycristallins (projet CLARA MoniDiam), qui ont en particulier une grande rapidité, donc une excellente précision temporelle, et une bonne résistance aux radiations. Ses tests de faisabilité pour sa conception et sa mise au point seront également une des taches du programme *ProtoBeamLine*.

5.2 Etude pour les dispositifs, éventuellement combinés en mode multimodale, de contrôle de la dose en ligne

L'hadronthérapie présente l'avantage, par rapport à la radiothérapie photonique conventionnelle, d'une grande précision balistique associée au maximum de dépôt d'énergie en fin de parcours des ions dans la matière, ce qui permet d'épargner les tissus sains situés en aval du volume traité, et dans une certaine mesure ceux situés en amont (phénomène du Pic de Bragg). De plus, pour les ions tels que les ions carbone, l'efficacité biologique importante associée au dépôt de dose en fin de parcours permet de traiter efficacement les tumeurs radiorésistantes.
Malgré cette précision balistique et cette efficacité thérapeutique, qui rendent l'hadronthérapie adaptée pour les tumeurs résistantes situées près d'organes à risque, les praticiens appliquent des marges sur le volume à traiter. Ces marges sont dues en partie à la déformation des tissus traversés au cours du temps (inter- et intra-fractions), mais aussi aux incertitudes sur le parcours calculé pour le plan de traitement. Celui-ci est déduit d'une conversion de l'atténuation des photons X d'un scan CT en pouvoir d'arrêt pour les ions.
Un des enjeux majeurs pour permettre d'améliorer l'assurance qualité des traitements, et donc d'améliorer la confiance à la fois du praticien et du patient dans cette thérapie innovante, est de contrôler en temps réel le parcours des ions. Les rayonnements incidents étant entièrement absorbés dans le patient lors du traitement, la mesure en ligne et in vivo du parcours des ions doit résulter de la détection de rayonnements secondaires. La principale piste actuellement explorée est celle des rayonnements induits par les réactions nucléaires.
Les différentes modalités d'imagerie en ligne pour un contrôle en conditions cliniques sont la tomographie par émission de positons (TEP), l'imagerie monophotonique par gamma prompts (PGI pour Prompt Gamma Imaging).
Le projet *ProtoBeamLine* devra participer au développement de ces deux modalités. En particulier, il s'avère que jusqu'à présent, ces divers modes de contrôle ont été envisagés séparément, un des axes de développement pour le projet *ProtoBeamLine* consistera à envisager un contrôle par une utilisation simultanée et intégrée (contrôle multimodale) de ces divers rayonnements secondaires.

Imagerie TEP

La seule modalité d'imagerie en ligne employée en condition clinique jusqu'à présent a été la TEP, utilisée au GSI pour le contrôle de près de 500 patients de 1998 à 2008 ([Enghardt04]) et implémentée sur une gantry protons à Kashiwa ([Nishio06]). L'imagerie des désintégrations beta+ repose sur la radioactivité induite par activation au cours du traitement. Cependant, par rapport à un imageur TEP classique, l'imagerie par autoactivation présente un certain nombre de contraintes et de limitations :

1. la quantité de signal disponible est beaucoup plus faible qu'en imagerie,
2. la durée de vie des émetteurs beta+ formés varie de quelques secondes (19 s pour ^{10}C) à quelques minutes (20 minutes pour ^{11}C) ce qui rend l'information disponible à l'échelle de la durée d'une fraction, voire quelques dizaines de minutes au-delà, mais guère plus.
3. le métabolisme disperse rapidement une partie des noyaux émetteurs,
4. un imageur TEP en ligne doit être compatible avec le système de délivrance du faisceau et de positionnement du patient ; le système à deux têtes utilisé au GSI souffrait d'artefacts de reconstruction en raison de son angle solide limité.
5. Le signal physique, coïncidence de deux photons gammas de 511 keV, doit être séparé des coïncidences fortuites issues des gammas prompts émis en phase avec le faisceau.

Cette derniére contrainte est surement la plus difficile à gérer. La production importante de gammas prompts est fortement dépendante de la structure temporelle du faisceau délivré au patient car elle est directement corrélée au deversement du faisceau et "'aveugle"' pratiquement un imageur TEP installé en ligne et opérant en temps réel. Il est donc important de concevoir un systéme orienté principalement sur le contrôle balistique en ligne (évaluation du parours des ions incidents) au détriment d'une imagerie TEP au sens traditionnelle qui ne peut être appliquée que lorsque la production de gammas prompts est moindre (période hors déversement faisceau). L'équipe du LPC Clermont a mis au point un prototype d'imageur en ligne (DPGA), représenté sur la figure 3, constitué d'un anneau non complet de détection, utilisant des scintillateurs LYSO, lus par des tubes

photomultiplicateurs, couplé à une électronique de lecture à échantillonnage. Cette électronique de lecture est associé à un système d'acquisition basé sur le standard xTCA, de grande capacité de transfert de données (liens Gbit par seconde en entrée et en sortie). Cette acquisition est développée en commun pour les imageurs TEP et gammas prompts du consortium sous la coordination du CPPM-Marseille ([Abellan14]). Le détecteur est en cours de caractérisation en milieu hospitalier (Centre de lutte contre le Cancer Jean Perrin de Clermont) avec des fantômes remplis de FDG. La reconstruction est en cours d'étude avec plusieurs stratégies : méthodes analytique rapides, itérative de type MLEM avec calcul par Monte Carlo de la matrice système du détecteur.

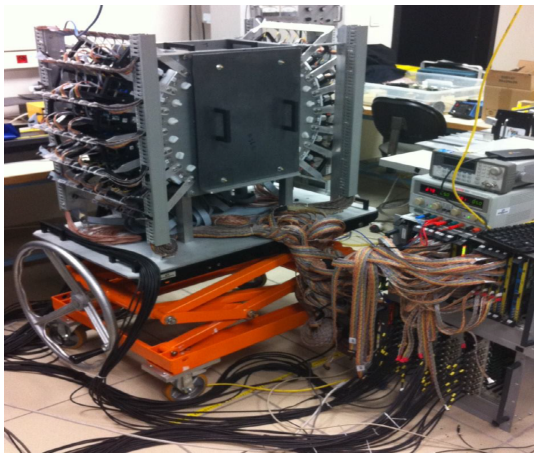

FIGURE 3 – *Prototype d'imageur en ligne (DPGA) constitué d'un anneau de détection non complet utilisant des scintillateurs LYSO lus par des tubes photomultiplicateurs, associé à une électronique de lecture à échantillonnage et un système d'acquisition basé sur le standard xTCA.*

A court terme, l'objectif est de tester ce détecteur en faisceau sur la plateforme *ProtoBeamLine* et de pouvoir finaliser les algorithmes de séparation des événements du bruit de fond fortuit. A moyen et long terme, l'objectif consistera en la mise au point des imageurs, le traitement de l'information pour la reconstruction utilisant des algorithmes adaptés aux modalités d'imageries spécifiques, la mise au point d'algorithmes d'évaluation quantitative pour l'aide à la décision pour le praticien, à partir de l'imagerie mesurée et prédite par la simulation et la modélisation 4D.
Les développements à long terme impliquent :

1. l'utilisation de nouveau type de photodétecteur (MCPPMT de grande surface),
2. l'inclusion du temps de vol dans les algorithme de déclenchement et de reconstruction,
3. La multimodalité avec l'utilisation de détecteurs de gammas prompts

A court terme, le DPGA pourra être également utilisé pour la mesure des sections efficaces de production des émetteurs beta+. La mesure de cette activité d'émetteurs beta+ est importante non seulement pour le contrôle balistique mais aussi pour un meilleur contrôle dosimétrique des irradiations en hadronthérapie. Le but de ces mesures est d'étendre l'utilisation des mesures d'activité des noyaux émetteurs beta+ (principalement ^{10}C, ^{11}C et ^{15}O) produits par des collisions de noyaux projectiles sur les noyaux cibles. Ces mesures seront réalisées sur des cibles minces d'intérêt médical, à savoir H,C,O et Ti (˜Ca). Cette étude devrait permettre de lier l'activité mesurée à la fluence des projectiles et donc à la dose déposée dans un patient. Dans un deuxième temps (à partir de 2020), des mesures à plus hautes énergies seront réalisées auprès du centre Archade avec des faisceaux de protons, d'ions carbone et de particules ^{4}He.

Imagerie gammas prompts

Les équipes de l'IPNL et du CREATIS ont réalisé les premières mesures de mise en évidence de la corrélation entre les profils d'émission gamma-prompts et le parcours d'ions carbone, au moyen de la technique de temps de vol, nécessaire pour identifier les rayonnements gamma du bruit de fond induit par les neutrons ([Testa08]).

Dans le cadre d'ENVISION et de l'ANR Gamhadron, deux systèmes de détection PGI ont été développés : une caméra multi-collimatée à temps de vol ([Krimmer15]), et une caméra Compton à temps de vol.

Ces développements ont été précédés d'un travail de simulation afin d'optimiser leur design ([Roellinghoff11], [Pinto15], [Roellinghoff14], [Richard12]) qui a conduit au dépôt d'un brevet en commun avec IBA. En effet, la problématique de la détection des gamma-prompts présente plusieurs aspects originaux par rapport à l'imagerie monophotonique TEMP classique : le rayonnement est polyénergétique, avec un spectre qui s'étale de 1 à 10 MeV environ (domaine pour lequel l'absorption est difficile), le taux de comptage instantané est élevé, et bruité par un bruit de fond induit par les neutrons et les particules chargées. Les solutions retenues nécessitent donc des concepts nouveaux.

1. La caméra collimatée consiste en un assemblage de blocs de scintillateurs BGO lus par des photomultiplicateurs. Le collimateur est constitué de plaques de tungstène de 17 cm de longueur, et de 1,5 mm d'épaisseur, espacées sur une largeur totale du collimateur de 30 cm.
2. La caméra Compton utilise le même type de détecteur absorbeur que la caméra collimatée réalisé au LPC Clermont, et un empilement de détecteurs silicium à pistes double face, de 2 mm d'épaisseur chacun, réalisé à l'IPNL.
3. Un hodoscope faisceau à fibres scintillantes lues par des tubes photomultiplicateurs matriciels a été conçu pour l'étiquetage spatial et temporel des particules du faisceau incident.

Des mesures effectuées au GANIL sur des cibles comportant des hétérogénéités, associées à des simulations GEANT4, ont montré que les profils gamma-prompts reproduisent les variations du parcours ainsi que les augmentations/diminutions des rendements sur les sites des hétérogénéités, avec une résolution spatiale millimétrique ([Pinto15]).
Les simulations Monte Carlo ont également permis d'évaluer la précision sur la mesure du parcours des ions du faisceau dans des cibles homogènes en fonction de la statistique ([Roellinghoff14]) avec une caméra collimatée. Une précision millimétrique est attendue pour un seul spot faisceau de protons avec le prototype du détecteur développé. Pour la caméra Compton, les simulations montrent que les conditions d'utilisation pour le monitorage de l'hadronthérapie dépendent très fortement de la structure temporelle du faisceau. Des intensités réduites seront nécessaires pour minimiser le bruit constitué de coïncidences fortuites entre le diffuseur et l'absorbeur.
Par ailleurs l'IPN et le CREATIS de Lyon, toujours en collaboration avec le Centre Lacassagne, a obtenu un financement de l'INSERM (projet GammaDosi) pour l'étude d'un système de monitorage intégral qui a pour objectif une mesure intégrale des photons émis au niveau du patient (et identifiés comme tel grâce au temps de vol). Cette mesure doit permettre, grâce à une calibration basée sur les sections efficaces d'émission gamma élémentaires, de remonter à l'énergie déposée dans le patient. Un système de détection *stand-alone* est mis au point, incluant l'acquisition de plusieurs détecteurs en coïncidence avec un moniteur externe ou la HF faisceau. Sur le court terme, la première livrable est la mise en service et les tests des différents imageurs : en laboratoire (à l'aide de source radioactives ponctuelles et monoénergétiques en 2015) et sur la plateforme *ProtoBeamLine*. L'hodoscope à fibres sera remplacé par le moniteur spatio-temporel diamant polycristallin de grande surface developpé au LPSC.

La valorisation du système de monitorage intégré GammaDosi sera également un des objectifs de la collaboration entre l'IPNL, le CREATIS et le CAL. Les mesures utilisant les différentes modalités seront effectuées selon une procédure standardisée, alliant l'inclusion d'une planification de traitement dans GEANT4/GATE sur un fantôme anthropomorphique fixe (puis mobile), et son irradiation dans un centre clinique (proton et carbone) afin de permettre une intercomparaison.
A moyen et long terme, l'objectif consistera en la combinaison des différents type d'imageurs (systéme multimodale), le traitement de l'information pour la reconstruction utilisant l'ensemble des données issues des différentes modalités d'imageries, la mise au point d'algorithmes d'évaluation quantitative pour l'aide à la décision pour le praticien, à partir de l'imagerie mesurée et prédite par la simulation et la modélisation 4D.

5.3 Etudes pour la tomographie proton et ses développements

Si la balistique favorable qu'offrent les particules chargées comme les protons permet de traiter plus efficacement certaines tumeurs cancéreuses la protonthérapie demande aussi une caractérisation plus précise des tissus lors de la planification du traitement. Aujourd'hui les caractéristiques tissulaires en terme de pouvoir d'arrêt, pouvoir de diffusion et sections efficaces d'interaction sont estimées sur la base d'une tomodensitométrie X (scanner X).
Une conversion des coefficients d'atténuation des rayons X est nécessaire pour déterminer les paramètres d'intérêt. Des erreurs jusqu'à 3% sur le parcours et sur la distribution de dose sont engendrées par cette procédure. Parmi les différents axes de recherche autour de cette problématique, l'imagerie proton s'est imposée comme une solution possible.
Cette technique permet de cartographier directement le pouvoir d'arrêt des protons dans les tissus traversés, conduisant à une meilleure précision dans la caractérisation des tissus et secondairement dans la prévision balistique.
Dans le cadre du projet *ProtoBeamLine*, deux approches en modalité intégrée, complémentaires seront poursuivies et testées sur la ligne de protons de la plateforme de Nice :

1. Une approche (pour le moment théorique) dite *pencil beam* a été mise en place, elle se propose d'utiliser les dispositifs instrumentaux en mode intégré. Les protons ne sont alors pas suivis un par un mais regroupés et seule l'information sur l'énergie moyenne perdue par cet ensemble est nécessaire.
2. Une seconde approche basées sur les travaux menés actuellement au CAL reposant sur l'utilisation d'un modulateur de parcours du proton et de mesures de débit de dose avec des détecteurs 2D du commerce.

Développement d'un trajectographe *pencil beam* pour l'imagerie proton

Dans la formulation classique du problème, les protons sont suivis un par un. L'énergie résiduelle de chaque proton ainsi que sa position et sa direction sont mesurées respectivement par un calorimètre (ou "range-meter") et par deux paires de trajectographes.
Bien que plusieurs groupes travaillent actuellement sur ce type de développement, il n'existe pas actuellement en clinique un prototype de cet imageur, le facteur limitant étant le besoin de détecteurs et de systèmes d'acquisition à très haut taux de comptage. Bien que plusieurs prototypes d'imageurs aient été conçus (et dans certains cas développés) chacun utilisant un dispositif différent en terme de trajectographie (SSD, GEM et fibres scintillantes) et de calorimétrie (cristaux, cristaux multiétage et "range-meter"), aucune de ces solutions n'est pour le moment transposable en milieu clinique. Il faut considérer qu'un tel système doit être intégré dans des

centres de traitement protons actuellement existants. La limite inférieure de courant délivré par la plupart des cyclotrons d'IBA est d'environ 0,1 nA. Des valeurs de courant plus basses sont plus difficiles à atteindre, ou plus précisément plus difficiles à stabiliser. Ceci implique le développement d'une technologie capable de soutenir un flux de particule de l'ordre du GHz.
La nécessité de suivre les protons un par un limite le choix du détecteur. **En changeant l'approche de cette problématique en considérant, comme pour la tomodensitométrie X, un ensemble statistique de protons plutôt que chaque proton, les contraintes sur le détecteur seront modifiées**.
Une approche (pour le moment théorique) dite *pencil beam* a été mise en place, elle se propose d'utiliser les dispositifs instrumentaux en mode intégré. Les protons ne sont alors pas suivis un par un mais regroupés et seule l'information sur l'énergie moyenne perdue par cet ensemble est nécessaire.
Le groupe ImaBio de l'IPHC se propose donc dans le cadre du projet *ProtoBeamLine* de :

1. construire un prototype d'imageur basé sur une technique de détecteurs fibrés en mode intégré,
2. de concevoir un plan de traitement basé sur des simulations Monte Carlo,
3. de développer des algorithme de reconstruction pour l'imagerie de contrôle ;

La construction d'un prototype d'imageur sera réalisée. Ce prototype comprendra deux paires de trajectographes et un calorimètre ou range-mètre. Parmi les différents trajectographes possibles, un détecteur fibré s'avère être, pour le moment, le meilleur choix. La même technologie pourra être exploitée pour la mesure en énergie dans une solution de type range-mètre.
Des études expérimentales préalables à la construction de l'imageur sont nécessaires. Le détecteur principal, le trajectographe, devra être caractérisé, il faudra évaluer ses performances et ses limitations dans le domaine de l'imagerie proton, notamment sa fonction de réponse pour la gamme en énergie caractéristique des applications médicales (< 300 MeV pour les protons). Les développements envisagés à court terme incluent :

1. Le choix du type de détecteur,
2. la finalisation de la méthode *pencil-beam*,
3. La validation de la fonction de réponse d'un module élémentaire de détection par simulation,
4. La validation par simulation d'un détecteur complet,
5. La construction et les test en faisceau d'un module du détecteur,

Les développements envisagés à moyen et long terme incluent :

1. La construction d'un prototype avec son électronique de lecture et son système d'acquisition,
2. La validation de la méthode *pencil-beam* par des tests en faisceau et de la reconstruction d'image,
3. La validation de l'ensemble du pCT,

Développement d'un imageur basé sur une mesure de débit de dose pour l'imagerie proton

L'IPN et le CREATIS de Lyon, en collaboration avec le Centre Lacassagne proposent d'intégrer un modulateur de parcours des protons à des détecteurs 2D commerciaux d'imagerie par rayons X pour effectuer des radiographies 2D et des tomographies 3D proton. Des études optimisation Monte Carlo sont prévues pour la conception du système d'imagerie (dimensionnement de la roue, matériaux, vitesse de rotation...). Des méthodes d'analyses de données, de reconstruction tomographique et de traitement d'image seront développées et optimisées pour l'imagerie proton.
Les développements envisagés à court terme incluent :

1. La conception de la roue de modulation du parcours des protons,
2. Simulation Monte Carlo du système complet (depuis la sortie du faisceau),
3. Choix du détecteur 2D commerciaux d'imagerie par rayons X,
4. Développements algorithmiques,
5. Calibration spécifique au patient du parcours,

Les développements envisagés à moyen et long terme incluent :

1. Assemblage du système d'imagerie complet,
2. Tests et mesures de la faisabilité sur faisceau,
3. Optimisation et calibrage du paramétrage et des algorithmes associés,
4. Validation de la méthode d'imagerie ;

5.4 Etude des dispositifs de positionnement du patient prenant en compte le mouvement des organes

Les mouvements internes, en particulier ceux engendrés par la respiration modifient la forme, la position et la densité des organes, source d'erreur et d'incertitude sur la position du dépôt de dose.
Le traitement de tumeurs mobiles telles que les tumeurs pulmonaires pose un problème encore plus crucial dans le cas de l'hadronthérapie, où la localisation précise du volume à traiter permettra d'optimiser le différentiel de dose entre le volume à traiter et les tissus sains.
Le mouvement respiratoire est chaotique et non reproductible. Ces mouvements impactent la qualité de la dosimétrie et de la reconstruction de l'imagerie de contrôle en ligne : TEP et Gamma prompt. En conséquence, ces mouvements doivent être constamment calculés en ligne afin de contrôler la qualité du traitement.

Modélisation biomécanique

Un travail sur la modélisation biomécanique de la déformation d'organes pour la dosimétrie, l'imagerie 4D et le contrôle en ligne en hadronthérapie a été effectué au sein d'une collaboration LIRIS-IPNL([Manescu14a], [Manescu14b]).
Pour la quantification des mouvements internes, le LIRIS-IPNL a développé un modèle biomécanique patient-spécifique personnalisé du système respiratoire (poumons, cage thoracique, diaphragme, plèvre, médiastin et chair), en prenant en compte le comportement mécanique de chaque organe. Ce modèle permet le suivi et une relative anticipation du mouvement des organes internes, avec une précision de l'ordre du mm.
Il permet en outre une représentation de la variabilité du mouvement respiratoire. Il est piloté par des paramètres externes : capteurs 3D, spiromètre, ..., et a un caractère non-invasif.
Dans cette approche, les organes sont modélisés avec différents types d'éléments (tétraèdres, hexaèdres, combinaisons hybrides...) ou le champ de déformation à chaque sommet est obtenu par la méthode des éléments finis. Afin d'obtenir un modèle unifié avec le processus de dépôt de dose et d'imagerie de contrôle, la représentation discrète des densités (modèle de voxels) a été remplacé par une approche continue, comme pour les éléments finis, en plaçant les densités, les doses, ainsi que les activités nucléaires sur les sommets des maillages. Ces valeurs pour les autres points sont obtenues par interpolation.
Cette approche permettra, à partir d'observables externes, de prédire le positionnement et la forme des organes mobiles, et ainsi de permettre des traitements adaptés par gating (le faisceau n'est actif que si la tumeur n'est pas alignée), voire par tracking (le faisceau suit la tumeur).
En outre le LIRIS en collaboration avec l'IPNL a développé un modèle multi-physique pour apporter une solution aux problèmes de dosimétrie et de reconstruction de l'imagerie de contrôle dans le cas des organes en mouvement.

Calcul de la distribution de dose 4D :

Pour chaque organe d'un patient, les valeurs d'atténuation voxélisées (scanner CT) sont converties en cartes de densités, en respectant le principe de la conservation de la masse. Les déformations d'organes internes sont calculées à l'aide d'un modèle biomécanique personnalisé. Afin de tenir compte de la forme de la tumeur et autoriser ainsi une irradiation conformationnelle, nous avons développé une plateforme logicielle qui permet de simuler un mode de distribution « passif » d'un faisceau de protons d'énergie fixe par un profileur. Le code de Monte Carlo GEANT4 est utilisé pour le calcul et les simulations de dépôt de dose. L'énergie déposée est accumulée sur chaque noeud des éléments déformables, au cours du temps. Les résultats des simulations obtenus montrent un comportement conforme des calculs.

Tomographie par Emission de Positons TEP 4D :

Pour une imagerie TEP 4D, le LIRIS propose et développe une nouvelle méthode de correction d'artefacts liés aux mouvements basée sur ce modèle biomécanique de l'appareil respiratoire. Ainsi, l'algorithme de reconstruction itérative « Maximum Likelihood Expectation Maximization » (MLEM) a été adapté en intégrant les déformations pour repositionner les activités beta+ aux sommets des éléments du modèle numérique du patient. Les résultats des simulations effectuées sont très encourageants et montrent un comportement correct de notre « fantôme numérique patient-spécifique 4D ».
Pour le programme de R&D sur la prise en compte des mouvements des organes, la ligne instrumentée de faisceau *ProtoBeamLine* de la plateforme de Nice sera vitale pour atteindre les objectifs de ce programme.
Cependant, avant de pouvoir utiliser ce procédé dans les cas cliniques, que ce soit ; pour le calcul des distributions de dose 4D ou la Tomographie par Emission de Positons TEP 4D, pour une validation et une calibration avec des mesures réelles, en utilisant par exemple des fantômes physiques *anthropomorphe* genre LUCAS (lung cancer du centre de protonthérapie PSI) est indispensable.
Les développements envisagés à court terme incluent :

1. La confrontation expérimentale du dépôt de dose dans le fantôme physique, avec les résultats obtenus par les algorithmes de simulation,
2. L'expérimentation de plusieurs types respiration et leur impact sur la distribution de dose ;

Les développements envisagés à moyen et long terme incluent

1. La validation des algorithmes de reconstruction d'imagerie TEP pour les organes mobiles,
2. L'intégration du mouvement dans la reconstruction d'imagerie par gamma prompt,
3. La mise en place d'une boucle fermée du suivi du mouvement par des repères externes croisé avec les différentes modalités d'imagerie de contrôle

5.5 Robotique de guidage et positionnement

En protonthérapie, l'utilisation des robots (faisant suite au premier prototype 6DDL CPO 1995) est un standard pour tous les centres aujourd'hui. Néanmoins, avec les enjeux actuels d'IGRT et tout particulièrement en proton avec le pencil beam scanning et l'IMPT, les enjeux de guidage et d'asservissement sont majeurs (notamment liés aux nouvelles modalités d'imagerie en ligne).
Sur l'utilisation des potentialités des robots, la marge d'évolution est néanmoins encore importante :

1. Asservissement en temps réel du robot,
2. Contrôle externe du positionnement,

3. Longs déplacement pendant l'irradiation,
4. Versatilité d'utilisation : cobotique[1]

L'objectif est donc la construction et les tests d'un robot de nouvelle génération et son environnement. Cette tâche repose essentiellement sur la contribution de l'Oncopôle de Toulouse et du centre Claudius Regaud, qui constitue le noeud Toulousain de France Hadron. Ce développement sera une préfiguration du positionneur de patients et son environnement d'IGRT nouvelle génération, incluant le test de nouvelles fonctionnalités de guidage :

1. cobotique
2. Ajustements temps réel
3. tracking
4. Lien avec les systèmes d'imagerie en ligne

Ce robot sera utilisable (y compris commandable à distance) comme élément support permettant de réaliser l'ensemble des expériences à l'isocentre (déplacement, ajustement, porte échantillon, asservissement).
Issu du savoir développé au CPO (projets R. Ferrand : thèse cifre 2006, projet ANR Poros 2009-2012) ayant donné lieu à un nouveau développement technologique avec la société Leoni. Le premier prototype du robot ORION (Operated Robotics Innovative Oncology a été développé en 2014 par la société Leoni. Ses caractéristiques principales sont une nouvelle cinématique et contrôle commande, incluant notamment :

1. Temps de cycle T court (<100 ms) pour asservissement
2. Amplitude de déplacement importante (4m en longitudinal)
3. Position de chargement basse
4. Versatilité de commande et d'outils (table, chaise, fantômes, porte échantillons)
5. Environnement soft (guidage externe optique, environnement de rendu 3D temps réel)

L'approche envisagée pour le programme *ProtoBeamLine* est divisée en deux phases. La phase 1 comprend : La construction et test du robot et de son environnement de guidage Les tests des fonctionnalités innovantes :

1. Asservissement mouvement sur du tracking externe (ajustement temps réel pendant le traitement)
2. Mise en oeuvre des fonctionnalités cobotique (déplacement du robot avec une seule main) et de réalité virtuelle
3. Déplacement programmable externe asservi
4. Les tests des modalités de guidage et de sécurité du traitement (tracking optique, capteurs d'efforts)

1. Ce terme technique désigne une branche de la technologie qui se situe à l'interface d'intervention humaine, de la biomécanique, de la robotique et de la cognitique. Elle est constituée par l'interaction entre un être humain et un robot programmé pour l'assister dans ses tâches.

Cette phase sera donc réalisée à Toulouse et se terminera par l'implantation du robot sur *ProtoBeamLine* :

1. Connexion et tests avec les dispositifs d'imagerie en ligne et de dosimétrie
2. Test de l'ensemble intégré

La phase 2 inclut l'ajout de nouvelles fonctionnalités de guidage comme un « Cone Beam » CT annulaire robotisé (figure 4). Les tests des fonctionnalités 6D du robot en conditions d'IGRT :

1. Maintien de la stabilité (annulation de flèche même en déplacement),
2. Ajustement de la position du robot en fonction d'un signal (respiratoire, modification du scanning ou d'une information des dispositifs d'imagerie en ligne du programme *ProtoBeamLine*),
3. Développement de l'ensemble des accessoires et programmation softwares (possibilité de scripts) pour la réalisation de l'ensemble des expériences de recherche ;

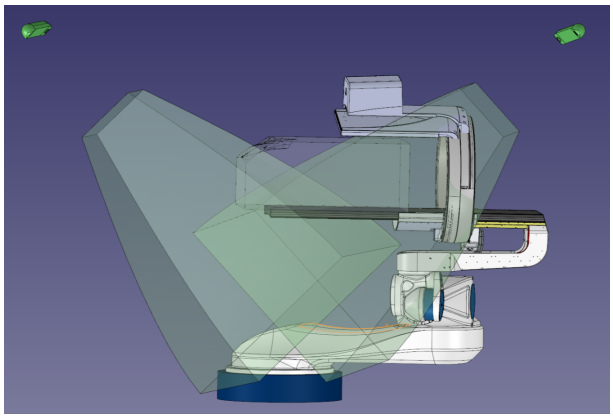

FIGURE 4 – *Système combiné pour le positionnement de patient comprenant le robot Orion, l'anneau d'imagerie développé par MedPhoton et un système de tracking stéréovision Infra Rouge*

5.6 Mesure et dosimétrie des neutrons secondaires en protonthérapie

En complément des études sur le faisceau primaire, il est nécessaire de développer des méthodes dosimétriques permettant d'estimer la dose liée aux rayonnements secondaires produits à la fois par l'accélérateur et par le corps du patient.
Les photons et les neutrons sont les deux types de rayonnements secondaires principaux en protonthérapie. Durant le traitement, des neutrons produits par réactions nucléaires avec les composants de l'accélérateur et de la ligne de faisceau sont émis dans l'ensemble de la salle de traitement.
Le patient se retrouve ainsi irradié dans un bain de neutrons, ces derniers pouvant interagir avec

des organes à risques très éloignés de la tumeur. La dose neutron reçue par le patient peut alors dépasser les 100 mSv par traitement, justifiant la mise en place d'études de radioprotection dans les centres de traitement.

Le groupe RaMsEs de l'IPHC Strasbourg propose la mise en place d'un système de mesure dosimétrique des neutrons secondaires en proton thérapie. Ce système a pour objectif de permettre un enregistrement systématique de la dose neutron reçue par le patient durant le traitement. La méthodologie générale du projet consiste à combiner les mesures expérimentales (flux de neutrons, spectre en énergie) et la simulation Monte Carlo (dosimétrie sur fantôme voxélisé). Ce système rassemble un ensemble de détecteurs neutrons temps réel utilisant la technologie des détecteurs silicium CMOS et de logiciels de simulation Monte Carlo (Geant4/GATE) :

1. Mesure du flux de neutrons : le groupe RaMsEs a développé un prototype de dosimètre actif neutron en technologie CMOS utilisée par des détecteurs silicium pour la physique des particules. Les neutrons sont détectés par conversion en particules chargées (alphas pour les neutrons de faible énergie, protons pour les neutrons de haute-énergie). Le capteur (*AlphaRad3*) présente l'avantage d'être quasi-transparent aux photons et d'avoir une réponse angulaire stable, conditions importantes dans le contexte de la proton thérapie. Il offre une mesure en temps réel du flux de neutrons dans une large gamme en énergie (du microeV à la centaine de MeV) et avec une très bonne sensibilité (du microSv à près de 10^9 n/s/cm2). Son encombrement limité et sa faible consommation en font un outil idéal pour la mesure en ligne du flux de neutrons secondaires lors du traitement.
2. Spectrométrie neutrons : le groupe RaMsEs a développé dans le cadre d'une collaboration avec l'IRSN un prototype de détecteur, de technologie CMOS pixélisée, permettant d'estimer le spectre en énergie des neutrons (5-20 MeV) à partir de la mesure de l'angle d'émission des protons de recul. L'avantage de ce détecteur est sa compacité et son information en temps réel, ainsi qu'une reconstruction du spectre en énergie beaucoup moins complexe que dans le cas du système par sphères de Bonner. Bien qu'il n'autorise qu'une reconstruction partielle du spectre, cette mesure permettra de normaliser (à chaque traitement) les simulations Monte Carlo utilisées pour le calcul de dose.

Le projet *ProtoBeamLine* offre un cadre privilégié pour le développement d'un système de mesure des neutrons secondaires produits auprès de la ligne d'irradiation du Centre Antoine Lacassagne à Nice. Dans une première phase, ce projet pourra permettre d'étudier la réponse des détecteurs aux protons de haute-énergie, ainsi que de réaliser des mesures en temps réel de la production des neutrons secondaires dans différentes configurations d'irradiation (énergie, fluence). Ces mesures permettront également de valider les développements liés à la simulation Monte Carlo de la ligne d'irradiation ainsi que les calculs de dose (comparaison avec d'autres systèmes passifs de dosimétrie tels que les détecteurs thermo-luminescents et les détecteurs solides de traces nucléaires). Dans une seconde phase, il est d'ores et déjà envisagé de développer de nouveaux détecteurs encore plus adaptés au contexte clinique de la proton thérapie. La conception d'un nouveau capteur CMOS de surface plus importante permettra d'augmenter l'efficacité de détection des neutrons. Le développement d'un nouveau télescope à proton de recul (TPR) est quant à lui indispensable pour permettre de couvrir une plus grande partie du spectre en énergie des neutrons secondaires produits en augmentant l'énergie maximale accessible jusqu'à 200 MeV environ. Ce nouveau TPR permettra également d'enregistrer des flux très importants jusqu'à 10^9 n/s/cm2 avec une très bonne sensibilité.

6. Conclusion

En conclusion, les développements instrumentaux, permettant l'amélioration des dispositifs de traitement des cancers par hadronthérapie (proton, ions légers et carbone) s'appuient naturellement sur les compétences techniques et scientifiques de l'IN2P3. C'est pourquoi cette activité, et plus généralement les thérapies innovantes, ont pris une place importante dans l'activité des laboratoires de l'institut : 10 des 19 laboratoires de l'IN2P3 sont impliqués plus ou moins dans les différents domaines liés à l'hadronthérapie. Ces travaux de R&D en hadronthérapie sont cependant freinés par la difficulté de réaliser sur faisceau les expériences nécessaires pour tester les développements réalisés. En effet la disponibilité de temps de faisceau auprès des centres existants en France est très limitée. Le temps de faisceau en carbone de basse énergie (93 MeV/u au lieu des 400 MeV/u pour un faisceau clinique) ne permet pas de satisfaire la demande des chercheurs. Actuellement un nombre limité d'heure de faisceau proton est disponible auprès des centres cliniques (CPO Orsay et CAL Nice), avec bien sur les fortes contraintes issues de l'environnement clinique pour le traitement des patients. Cependant la situation n'est pas totalement négative grâce à la mise en place de France Hadron. En effet ce projet a permis des investissements dans les centres cliniques protons (CPO Orsay et CAL Nice) pour réaliser des salles exclusivement dédié à la de recherche, à côté des salles de traitement des patients. Le centre ARCHADE qui fournira à l'horizon 2020 des faisceaux d'ion, avec la mise au point de l'accélérateur C400 bénéficiera également de l'aide de France Hadron. En attendant, la disponibilité des ions auprès du centre Archade, le projet *ProtoBeamLine*, se veut être un projet fédérateur, axé sur la protonthérapie. Ce programme de recherche est basé sur la disponibilité des 2016 de salles

entièrement dédiés à la recherche au centre Lacassagne à Nice. En donnant l'opportunité de rassembler en un seul lieu l'ensemble des travaux de R&D, le projet *ProtoBeamLine* se veut être un « creuset » de recherche et d'innovation dans le domaine de l'instrumentation lié à l'hadronthérapie. Après une première phase ou les différents groupes effectueront les tests de leurs développements actuels, ce programme imposera dans une seconde phase d'envisager la R&D dans une logique d'intégration globale dans un environnement clinique. Cette logique est une condition indispensable pour concevoir des instruments transférables pour améliorer le traitement des patients. Ce projet, même s'il est surtout adapté au contexte actuel (protonthérapie) permettrait de maintenir le potentiel des équipes françaises en attendant la mise à disposition des faisceaux de carbone du centre Archade où les travaux de R&D initiés par *ProtoBeamLine* pourront être transféré pour l'utilisation d'ions légers et des ions carbones.

7. Laboratoires impliqués

Laboratoires IN2P3

- IPHC Strasbourg (Groupe Imabio : pCT, Groupe Ramses : Contamination neutrons)
- LPC Caen (Moniteur faisceau, Section efficace production beta+)
- LPC Clermont (Contrôle Dose en Ligne par TEP, Simulation GATE)
- LLR (Moniteur faisceau)
- IPN Lyon (Contrôle Dose en Ligne par gammas prompts, pCT, Monitoring globale par gammas prompts, organe en mouvement)
- LPSC Grenoble (moniteurs faisceau : Tradera, Détecteur diamant)
- CPPM (DAQ Contrôle Dose en Ligne)

Laboratoires hors IN2P3

- LIRIS Lyon (organe en mouvement)
- CREATIS Lyon (Contrôle Dose en Ligne par gammas prompts, pCT, Monitoring globale par gammas prompt)
- Oncopôle Toulouse (Robotique positionnement patient)
- CAL Nice (pCT, Monitoring globale par gammas prompts)

Références

[WorldHealth14] World Health Organization. Cancer : WHO fact sheet no. 297, [updated February 2014]. Available from : http ://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/

[Boyle86] Boyle P., Levin B. : Boyle P., Levin B. World cancer report, International Agency for Research on Cancer. Lyon, France : World Health Organization ; 2008

[Wilson46] R.R. Wilson : "'Radiology use of fast protons", Radiology, 47, pp. 487, 1946

[Schulz06] Schulz-Ertner D., Jäkel O., Schlegel W. : Schulz-Ertner D., Jäkel O., Schlegel W. Radiation therapy with charged particles. Semin Radiat Oncol, 16, 2006 pp.249-59

[Laney07] De Laney T.F., Kooy H.M. : De Laney T.F., Kooy H.M. Proton and charged particle radiotherapy. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins ; 2007

[Durante10] Durante M., Loeffler J.S. : Durante M., Loeffler J.S. Charged particles in radiation oncology. Nat Rev Clin Oncol, 7, pp.37-43, 2010,.

[PTCOG14a] Particle Therapy Co-Operative Group PTCOG : Particle Therapy Co-Operative Group PTCOG, [Updated June 2014.] Available from : http ://www.ptcog.ch/index.php/ptcog-patient-statistics

[PTCOG14b] Particle Therapy Co-operative Group PTCOG : Particle Therapy Co-operative Group PTCOG, [Updated 25 September 2014.] Available from : http ://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation

[PTCOG14c] Particle Therapy Co-operative Group PTCOG : Particle Therapy Co-operative Group PTCOG, [Updated September 2014.] Available from : http ://www.ptcog.ch/index.php/facilities-under-construction

[PTCOG14d] Particle Therapy Co-operative Group PTCOG : Particle Therapy Co-operative Group PTCOG, [Updated September 2014.] Available from : http ://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-planning-stage

[PTCOG14e] Particle Therapy Co-operative Group PTCOG : Particle Therapy Co-operative Group PTCOG, [Updated June 2014.] Available from : http ://www.ptcog.ch/index.php/ptcog-patient-statistics

[Courtois11] C. Courtois : "'Contrôle faisceau et dosimétrie en protonthérapie", Thèse Université de Caen, 2011.

[Pautard06] C. Pautard : "' DOSION, on-Line Beam Monitoring for Hadronbiology", Workshop on the Innovative Techniques for Hadron Therapy at the NSS-MIC IEEE 2006, Oct 2006, San Diego, United States, 2006.

[Fontbonne12] J.M. Fontbonne : "' Contrôle faisceau en radiothérapie & hadronthérapie", HDR Université de Caen, 2012.

[Boissonnat15] G. Boissonnat : "'Thèse Université de Caen en cours", 2015.

[Delorme14] Delorme, R., Arnoud, Y., Rossetto, O., Gallin-Martel, M.-L., Boyer, B., Pelissier, A., Gallin-Martel, L., Guillaudin, O., Weber, L., fonteille, I., Giraud, J.-Y. : "'Development of a Transparent Photon Detector for the Online Monitoring of IMRT Beams", in : Radiotherapy and Oncology. Presented at the International Conference on Translational Research in Radio-Oncology and Physics for Health in Europe, Feb 2014, Geneva, Switzerland, pp. S27-S28, 2014.

[Weber13] Weber, L., Arnoud, Y., Delorme, R., Guillaudin, O., Boyer, B., Gallin-Martel, L., Pelissier, A., Rosetto, O., Gallin-Martel, M.-L., Lei, C., Reboulet, G., Sihanath, R., Docquieres, N., Giraud, J.-Y. : "'Development of a transparent photon detector for the online monitoring of IMRT beams", Phys. Medica Eur. J. Med. Phys. 29, e42-e43, 2013.

[Deng13] Deng, S., Dauvergne, D., Lu, G.-N., Mathez, H., Zoccarato, Y. : "'Very fast front end ASIC associated with multi-anode PMTs for a scintillating-fibre beam hodoscope", J. Instrum. 8, C01047-C01047, 2013.

[Deng12] Deng, S., Mathez, H., Dauvergne, D., Zoccarato, Y., Lu, G.-N. : "'Front-end multichannel PMT-associated readout chip for hodoscope application", Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. Accel. Spectrometers Detect. Assoc. Equip. 695, 390-393, 2012.

[Enghardt04] Enghardt, W., Parodi, K., Crespo, P., Fiedler, F., Pawelke, J., Pönisch, F. : "'Dose quantification from in-beam positron emission tomography", Radiother. Oncol. , 73, pp. S96–S98, 2004.

[Nishio06] Nishio, T., Ogino, T., Nomura, K., Uchida, H. : "'Dose-volume delivery guided proton therapy using beam on-line PET system", Med. Phys., 33, pp.4190, 2006.

[Testa08] Testa, E., Bajard, M., Chevallier, M., Dauvergne, D., Le Foulher, F., Freud, N., Leìtang, J.-M., Poizat, J.-C., Ray, C., Testa, M. : "'Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt γ-ray measurements", Appl. Phys. Lett. 93, 093506, 2008.

[Krimmer15] Krimmer, J., Chevallier, M., Constanzo, J., Dauvergne, D., Rydt, M.D., Dedes, G., Freud, N., Henriquet, P., Tessa, C.L., Létang, J.M., Pleskaè, R., Pinto, M., Ray, C., Reithinger, V., Richard, M.H., Rinaldi, I., Roellinghoff, F., Schuy, C., Testa, E., Testa, M. : "'Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations", J. Instrum. 10, P01011–P01011, 2015.

[Roellinghoff11] Roellinghoff, F., Richard, M.-H., Chevallier, M., Constanzo, J., Dauvergne, D., Freud, N., Henriquet, P., Le Foulher, F., Létang, J.M., Montarou, G., Ray, C., Testa, E., Testa, M., Walenta, A.H. : "'Design of a Compton camera for 3D prompt-gamma imaging during ion beam therapy", Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. Accel. Spectrometers Detect. Assoc. Equip. 648, pp. S20-S23, 2011.

[Pinto15] Pinto, M., De Rydt, M., Dauvergne, D., Dedes, G., Freud, N., Krimmer, J., Létang, J.M., Ray, C., Testa, E., Testa, M. : "'Monitoring of hadron therapy : correlation between density variations in the target and the prompt-gamma profile", Medical Physics 42, 2015.

[Roellinghoff14] Roellinghoff, F., Benilov, A., Dauvergne, D., Dedes, G., Freud, N., Janssens, G., Krimmer, J., Létang, J.M., Pinto, M., Prieels, D., Ray, C., Smeets, J., Stichelbaut, F., Testa, E. : "'Real-time proton beam range monitoring by means of prompt-gamma detection with a collimated camera", Phys. Med. Biol. 59, pp. 1327-1338, 2014.

[Abellan14] Abellan, C., Cachemiche, J.-P., Dauvergne, D., Morel, C., Réthoré, F., Zoccarato, Y. : "'A micro-TCA Data Acquisition System and its application for Hadrontherapy Monitoring using a Compton Camera", Radiation Oncology. Presented at the ICTR-PHE Conference, Geneva, pp. S1-S2,2014.

[Richard12] Richard, M.-H., Dahoumane, M., Dauvergne, D., De Rydt, M., Dedes, G., Freud, N., Krimmer, J., Letang, J.M., Lojacono, X., Maxim, V., Montarou, G., Ray, C., Roellinghoff, F., Testa, E., Walenta, A.H. : "'Design Study of the Absorber Detector of a Compton Camera for On-Line Control in Ion Beam Therapy", IEEE Trans. Nucl. Sci. 59, pp. 1850-1855, 2012.

[Manescu14a] P. Manescu, H. Ladjal, J. Azencot, M. Beuve, E. Testa, B.Shariat : "'Four dimensional radiotherapeutic dose calculation using biomechanical respiratory motion description", International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, Volume 9, Number 3, pp 449-457, 2014.

[Manescu14b] P. Manescu : "'Continuum description of deformable organs based on tetrahedral meshes : application to dosimetry and imaging for hadron therapy", Thèse Université Claude Bernard Lyon 1, 2014.