

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE FRÈRES MENTOURI - CONSTANTINE1
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE PHYSIQUE

N° d'ordre :.....

Série :.....

THÈSE

PRESENTÉE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT EN SCIENCES

SPECIALITE : PHYSIQUE

OPTION

PHYSIQUE MEDICALE

THÈME

**Etude et modélisation de la réponse d'un dosimètre chimique en
radiothérapie interne vectorisée. Application au gel polymère MAGIC**

Par : Nadjla BOURBIA

Soutenue le : 13 janvier 2019

Devant le jury ;

Président :	Mme O. HALIMI	Professeur	Univ. Frères Mentouri - Constantine1
Rapporteur :	Mr K. MANSOUR	Professeur	Univ. S. Boubenider - Constantine3
Examineurs :	Mme S. BOUHEDJA	Professeur	Univ. S. Boubenider - Constantine3
	Mr J. J. GAUMET	Professeur	Univ. De Lorraine
	Mr K. MIROUH	Professeur	Univ. Frères Mentouri - Constantine1

REMERCIEMENTS

Ma gratitude profonde et ma sincère reconnaissance à Monsieur K. MANSOUR, Professeur à l'université de Constantine 3. Ses conseils précieux, sa disponibilité et sa patience ont permis de mener ce sujet de recherche dans un contexte motivant, favorable et très enrichissant. Je le remercie vivement pour la confiance et la considération qu'il m'a toujours octroyées.

Je tiens à exprimer mes respectueuses remerciements envers Madame O. HALIMI, Professeur à l'université des frères MENTOURI, qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je suis très reconnaissante à Madame S. BOUHEDJA, Professeur à l'université de Constantine 3, qui a accepté d'être membre de jury.

Monsieur J.J.GAUMET, Professeur à l'université de lorraine, a eu l'amabilité de bien vouloir siéger au jury de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur K.MIROUH, Professeur à l'université des frères MENTOURI, a bien voulu accepter de juger ce travail, je l'en remercie très sincèrement et lui exprime mes sentiments de vive reconnaissance.

Je tiens aussi à remercier la direction de l'hôpital Benbaatouche régionale pour m'avoir ouvert les portes pour réaliser ce travail de recherche. Je remercie très chaleureusement Mr A.BOURBIA, responsable du service des stages pour toute l'aide et la facilité qu'il m'a apporté. Je tiens à exprimer ma gratitude à H.HATHOUT, chef de service de médecine nucléaire à l'hôpital régionale Benbatouche qui m'a accueilli au sein de son service, pour avoir mis à disposition tous les moyen nécessaires à la réalisation de ce travail expérimental, Un grand merci à Adel qui m'a apporté toutes les facilités et l'aides durant la période de mon stage. C'est grâce à eux que j'ai pu réaliser ce travail pratique.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à M.BALI, physicien médicale au centre anti cancer ATHENA, pour m'avoir accueillie au sein du service de radiothérapie et consacré du temps dans la réalisation de cette tâche, je remercie chaleureusement S.KENIDA physicien médicale au centre anti cancer ATHENA pour l'aide précieuse qu'il m'a apporté.

Je voudrais exprimer mes remerciements et mon respect à I. Berry, Professeur-Praticien Hospitalier de Centre hospitalier universitaire de Toulouse, pour m'avoir accueilli pendant la période de mon stage de

long séjour au sein de laboratoire de biophysique dans le service de la médecine nucléaire et pour son aide inestimable.

Je remercie très sincèrement F.Courbon, Professeur-Praticien Hospitalier de CHU Toulouse, pour le temps qu'il m'a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, et qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à Monsieur A. Boudjelal directeur de l'INATAA à l'université des Frères Mentouri - Constantine1, pour l'aide et les facilités qu'il m'a apportées durant la réalisation de la thèse.

Un grand merci pour l'accueil chaleureux aux personnels de la clinique d'imagerie médicale El Houceini où j'ai pu réaliser la lecture des échantillons par IRM et scanner à rayon X et en particulier à K. Mansour, Directeur technique de la clinique El Houceini, pour l'aboutissement de ce travail, qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Souad, Hassina et Rawdha je ne saurais exprimer mes remerciement pour votre aide et soutiens et aux moments de joie partagés.

Dédicace

A mes très chers parents Rabah et Fadila. Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude, l'amour, le respect et la reconnaissance que je vous porte. Merci pour le soutien, la présence, la générosité, l'aide et plus... que vous m'avez apporté.

A mes sœurs et frères Widad, Abir, Selsabil, Omar et Issam

A ma belle-sœur Sara

A mes nièces et neveux

A Maïssane et Amine

A mon mari Kamel

LISTE DES FIGURES

N°	Titre de la figure	Page
1.1	Schématisation de la diffusion Rayleigh	10
1.2	Schématisation de la diffusion Thomson	10
1.3	Schématisation de l'effet photoélectrique	11
1.4	Schématisation de l'effet Compton.	12
1.5	Schématisation de l'effet de matérialisation	12
1.6	Zone d'interaction des rayonnements électromagnétique avec la matière en fonction de l'énergie et du nombre atomique	13
1.7	L'accélérateur linéaire à usage médical.	19
1.8	Les différents modèles expérimentaux d'irradiation en médecine nucléaire	21
2.1	Modèle schématique de la synthèse de polymère	31
2.2	Représentation de la chaîne d'un polymère linéaire	32
2.3	Représentation schématique d'un polymère Bidimensionnel	33
2.4	Représentation schématique d'un polymère Tridimensionnel	33
2.5	Méthodes d'étalonnage en dosimétrie par gels	42
2.6	Précession des moments magnétiques autour de l'axe du champ magnétique \vec{B}_0 .	44
2.7	Courbe de repousse de l'aimantation longitudinale (M_z).	45
2.8	Signal RMN mesuré dans une bobine de détection.	45
2.9	Amortissement de l'aimantation transversale à l'arrêt de l'onde radiofréquence	46
2.10	Signal RMN mesuré à l'arrêt de l'onde radiofréquence.	47
2.11	Gradients de localisation du signal [128].	48
2.12	Séquence spin écho (TE temps d'écho et TR temps de répétition)	49
2.13	La séquence multi-spin-écho (TE temps d'écho)	49
3.1	Modèle compartimental de la réponse d'un gel de polymères, à une irradiation.	59
3.2	Variations temporelles du nombre de protons par compartiment.	66
3.3	Variations du rapport $S1(t)/S0$ en fonction du débit de dose \dot{D} . T est la période du radioélément	70
3.4	Variations du rapport $S1(t)/S0$ en fonction de la probabilité d'amorçage de la polymérisation k_1 , T est le période du radioélément	70
4.1	Fabrication du gel polymère MAGIC en laboratoire (A) et remplissage des flacons à échantillons de (B) 50 cm ³ et (C) 20 cm ³ .	77
4.2	Irradiation du gel avec un accélérateur linéaire VARIAN (Clinique Athéna Constantine).	78
4.3	Schématisation de l'irradiation des échantillons de gel	78
4.4	Positionnement des échantillons de gel dans l'antenne tête (IRM Philips Intera, 1.5 tesla, Centre de Diagnostic El Hoceni de Constantine)	79

4.5	Coupe coronale des flacons à échantillons (pour différentes doses) correspondant à deux temps d'échos 20 ms et 100ms	80
4.6	Variation de R_2 en fonction de la dose.	81
4.7	Coupe coronale tomодensitométrique des échantillons ayant reçu de 0 à 8 Gy	81
4.8	La variation du ΔN_{CT} en fonction de la dose absorbée	82
4.9	Evolution de la réponse du gel MAGIC en fonction du temps	83
4.10	Réponse du gel MAGIC pour différents débits de dose	84
4.11	Réponse du gel MAGIC à deux types d'énergies 6 MeV et 18 MeV	85
4.12	(A) Fabrication du gel, (B) flacons à échantillon de 10 ml et (C) de 16 ml, (D) cellule d'élution à gants et (E) portes flacons en plomb.	86
4.13	(A) Antenne tête + Flacons de gel MAGIC, (B) IRM Philips Intera, 1.5 tesla, du Centre de Diagnostoc El Hoceini Constantine.	88
4.14	Courbe de tendance exponentielle des valeurs de l'intensité du signal d'une séquence multispin-écho pour 16 échos.	88
4.15	Les flacons irradiés en source non-scellées du Tc-99m	89
4.16	Dose en fonction de l'activité ajoutée au gel	89
4.17	Une séquence d'image IRM des tubes irradiés	90
4.18	la courbe T_2 en fonction de l'activité administrée (a) et la courbe de R_2 en fonction de la dose absorbée(b).	90
4.19	Images obtenues par séquence IRM à deux spins-écho pour différentes valeurs de l'activité de technécium.	92
4.20	Variations du temps de relaxation en fonction de l'activité des activités des échantillons (en rouge : méthode classique et en noir : notre méthode). L'ajustement a été réalisé par la méthode des moindres carrés.	93
4.21	IRM en coupes axiales des échantillons de gel MAGIC pour différentes activités de ^{99m}Tc . Mesures effectuées 36 heures après la préparation du gel.	94

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre du tableau	Page
1.1	Quelques radionucléides utilisés en médecine nucléaire diagnostic	20
2.1	Formules de quelque grands polymères industriels [114]	32
2.2	Description de différentes formules des gels polymères normoxiques	34
2.3	Le rendement de la radiolyse de l'eau	37
3.1	Rapport $S1(t)/S0$ pour différentes valeurs du temps et du débit de dose.	70
4.1	Composition du gel MAGIC et rôle de chacun des constituants	77
4.2	Influence du vieillissement du gel sur la réponse du celui-ci.	82
4.3	Réponse de trois lots de gel fabriqués séparément	83
4.4	Réponse du gel MAGIC pour $D = 6\text{Gy}$ avec différents débits de dose	84
4.5	Composition chimique du gel MAGIC	85
4.6	Activités contenue dans les différents tubes de gel MAGIC	87
4.7	Dose absorbée en fonction de l'activité de Tc-99m mélangée au gel.	89
4.8	Calcul du temps de relaxation en fonction de l'activité déposée dans le Gel MAGIC (S est l'intensité du signal et σ_S est l'écart type).	93
4.9	Intensité moyenne du signal IRM émis par les échantillons de gel MAGIC pour différentes activités de ^{99m}Tc . Mesures effectuées 36 heures après la préparation du gel.	94
4.10	Intensité moyenne du signal IRM émis par les échantillons de gel MAGIC pour différentes activités de ^{99m}Tc . Mesures effectuées 72 heures après la préparation du gel.	95
4.11	Intensité moyenne du signal IRM émis par les échantillons de gel MAGIC pour différentes activités de ^{99m}Tc . Mesures effectuées 108 heures après la préparation du gel.	95

LISTE DES ABREVIATIONS

\tilde{A}	- activité cumulée
2D	- deux dimensions
3D	- trois dimensions
BANG	- Bis Acrylamide, nitrogene and aqueous Gélatine
Bq	- Becquerel
Ci	- Curie
CT	- computerised tomography
D	- Dose absorbée
FID	- Free Induction Decay
Gy	- Gray
IMRT	- Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
IRM	- Imagerie par résonance magnétique
Kev	- kilo électron volt
LINAC	- accélérateurs linéaire
MAGAS	- Methacrylic acid, ascorbic acid, gelatine
MAGAT	- Methacrylic acid, tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride, gelatine
MAGIC	- Methacrylic acid, ascorbic acid, hydroquinone CuSO ₄ -5H ₂ O, gelatin
Mev	- Méga électron volt
MIRD	- Medical Internal Radiation Dose
MLCs	- collimateurs à lames multiples
mm	- millimètre
N _{CT}	- unité Hounsfield
OD	- densité optique
PAG	- PolyAcrylamide Gélatine
PAGAT	- Acrylamide, N,N-methylene-bis-acrylamide, THPC, gelatin
PVA	- l'alcool polyvinylique
R ₁	- taux de relaxation longitudinale
R ₂	- taux de relaxation transversale
RC	- radiothérapie conformationnelle
RCMI	- Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
RIT	- radio immunothérapie
RMN	- Résonance Magnétique Nucléaire
RX	- rayon X
SPECT	-
SPECT	- single photon emission computed tomography
T ₁	- temps de relaxation longitudinale
T ₂	- temps de relaxation transversale
Tc	- technétium
TDM	- Tomodensitométrie
T _E	- temps d'écho
TEP	- Tomographie par émission de positrons
THPC	- Tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride
TLD	- dosimètre thermoluminescents
TLE	- Transfert linéique d'énergie
TPS	- système de planning de traitement
T _R	- temps de répétition
UV	- ultraviolet
Z	- le nombre atomique

Table des matières

Remerciement	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	

Introduction Générale	01
------------------------------------	----

Chapitre I : RADIATION ET DOSIMETRIE.

1. Introduction	06
2. Sources de rayonnements ionisants	06
2.1. La radioactivité	06
2.1.1. Les différents types de désintégration	07
a. La radioactivité α	07
b. La radioactivité β	07
c. La radioactivité γ	08
2.1.2. La radioactivité naturelle et artificielle	08
a. La radioactivité naturelle	08
b. La radioactivité artificielle	09
2.2. Les accélérateurs de particules	09
2.3. Tube à rayon X	09
3. Interactions rayonnements-matière	09
3.1. La diffusion de Rayleigh	10
3.2. La diffusion Thomson	10
3.3. Effet photoélectrique	10
3.4. Effet Compton	11
3.5. Effet de matérialisation	12
4. Interaction des électrons avec la matière	13
5. La quantification de l'énergie	13
5.1. L'atténuation	13
6. Grandeurs dosimétriques	15
6.1. La fluence	15
6.2. L'exposition	15
6.3. Le Kerma	16
6.4. La dose absorbée	16
6.5. La mesure de la dose	16
7. Application des rayonnements ionisants en radiothérapie et en médecine nucléaire	17
7.1. Application à la radiothérapie	17
7.2. Application à la médecine nucléaire	19

8. Dose absorbée en irradiations internes (MIRD)	21
9. La dosimétrie des rayonnements ionisants	22
9.1. La calorimétrie	23
9.2. La chambre d'ionisation	23
9.3. Le film dosimétrique	23
9.4. Les dosimètres thermoluminescents	24
9.5. La dosimétrie par semi-conducteurs	25
9.6. La dosimétrie chimique	25
9.7. Les dosimètres de gel	26

Chapitre II : LES GELS POLYMERES.

1. Introduction	28
2. Dosimétrie de Fricke	28
3. Le gel de polymère	30
3.1. Définition d'un polymère	31
3.2. Structures des polymères	32
3.2.1. Polymères linéaires ou monodimensionnels	32
3.2.2. Polymères bidimensionnels	33
3.2.3. Polymères tridimensionnels	33
4. La dosimétrie de gel normoxique	33
5. La polymérisation radicalaire	35
5.1. Le mécanisme de la polymérisation radio-induite	35
5.1.1. La formation de radicaux libres	36
a. La radiolyse de l'eau	36
5.1.2. L'initiation	38
5.1.3. La propagation	38
5.1.4 La terminaison	39
6. Méthodes de calibration	41
6.1. La méthode multi faisceau	42
6.2. La méthode multi échantillons	42
6.3. La méthode rendement en profondeur	42
7. Lecture par IRM	43
7.1. Principe de l'IRM	43
a. Phénomène de résonance magnétique nucléaire	43
b. Le signal de résonance	46
c. Formation de l'image de résonance	47
8. Lecture par Tomodensitométrie X.....	50
9. Lecture par tomographie informatisée et optique	51
10. Lecture par ultrasons	51
11. Lecture par spectroscopie vibrationnelle	52
12. Propriétés du gel de polymères	52
12.1. L'effet de l'oxygène	52
12.2. L'effet de la lumière	53

12.3. L'effet de la température	53
12.4. Effet de la concentration des monomères	54
12.5. Effet du vieillissement du gel	54
13. Conclusion	55

Chapitre III : MODELISATION MATHEMATIQUE DE LA REPOSE DU GEL MAGIC A UNE IRRADIATION.

1. Introduction	58
2. Description du modèle proposé	58
3. Mise en équation du modèle proposé	60
3.1. Cas d'un débit de dose constant	61
3.2. Cas d'une irradiation interne	63
4. Modélisation mathématique du signal IRM	66
4.1. Cas d'une irradiation à débit constant	66
4.2. Cas d'une irradiation à débit variable	67
5. Discussion	70
6. Conclusion	72

Chapitre IV : ETUDE EXPERIMENTALE ET VALIDATION DU MODELE : RESULTATS ET DISCUSSION.

1. Introduction	76
2. Propriétés dosimétriques du gel MAGIC.....	76
2.1. Matériel et méthode	76
2.1.1. Préparation des échantillons	76
2.1.2. Protocole d'irradiation	78
2.1.3. Lecture des échantillons par IRM	79
2.1.4. Lecture des échantillons par tomодensitométrie	79
2.2. Résultats	80
2.2.1. Réponse du gel MAGIC mesurée par IRM	80
2.2.2. Mesure de la réponse du gel par TDM	81
2.2.3. Etude de l'influence du vieillissement post-irradiation	82
2.2.4. Etude de la reproductibilité de la fabrication du gel	83
2.2.5 Influence du débit de dose	83
2.2.6. Influence de l'énergie du rayonnement incident	84
3. Application en médecine nucléaire	85
3.1. Matériel et méthode	85
3.1.1 Préparation du gel MAGIC	86
3.1.2. Calcul de la dose	87
3.1.3. Lecture par IRM	87
3.2. Résultats	89
4. Validation en médecine nucléaire du modèle compartimental établi	91
4.1. Expression de $\overline{T_{2p}^*}$ en fonction du signal IRM.....	91

4.2. Etude de l'homogénéité des échantillons	94
5. Discussion	96
6. Conclusions.....	99
Conclusion Générale	100

Références

Liste des Publications

INTRODUCTION

La radiothérapie est une modalité thérapeutique qui joue un grand rôle dans le traitement dans la plupart des cancers. Cependant, cette modalité nécessite une précision balistique et dosimétrique, car le but du traitement en radiothérapie est de délivrer un maximum de dose au volume cible tout en minimisant celle-ci au niveau des tissus sains. Aussi, et afin d'éviter une sur exposition des patients et de traiter au mieux la tumeur, une simulation dosimétrique préalable est indispensable avant toute irradiation. Ce compromis est d'autant plus difficile à trouver lorsqu'il s'agit de sources radioactives non scellées, comme c'est le cas pour la radiothérapie interne vectorisée. Les techniques de dosimétrie utilisées en radiothérapie externe (chambres d'ionisations, films radiologiques, détecteurs thermoluminescents, diodes,...), ne sont pas adaptées à la dosimétrie utilisant les radionucléides en médecine nucléaire, car elles ne sont pas équivalent-tissus, elles ne permettent qu'une lecture de la dose en une ou deux dimensions et ne sont pas adaptées pour un recueil de dose sur plusieurs jours.

En Radiothérapie interne vectorisée, l'administration des radiopharmaceutiques aux patients se fait par voie orale ou intraveineuse. Ces derniers sont des vecteurs ayant une affinité pour une cible ou un organe d'intérêt. Ils sont constitués d'une molécule vectrice associée à un radionucléide ou simplement d'un radionucléide seul quand celui-ci a un tropisme sélectif. Contrairement à la radiothérapie externe, la radiothérapie vectorisée n'a pas une méthode dosimétrique standard applicable facilement en routine, car on ne connaît pas précisément la quantité de radioactivité déposée dans la cible.

En effet, la dosimétrie des radionucléides en radiothérapie interne vectorisée nécessite en premier lieu, une quantification des images obtenues par SPECT ou par TEP. Cette quantification est corrigée pour obtenir la valeur de l'activité cumulée de l'isotope administré dans le volume cible. L'estimation de la dose dépend des périodes physique et biologique du radionucléide, et de la taille de la cible. Cependant, l'évaluation de la dose administrée reste approximative et du domaine de la recherche.

Ces dernières décennies, s'est développée une nouvelle approche basée sur les dosimètres chimiques et notamment ceux faisant appel à des matrices de gel. Parmi ces nouveaux dosimètres, les gels de polymères se sont avérés être prometteurs en dosimétrie clinique. Le gel de polymères est basé sur la polymérisation radio-induite des monomères, qui est spatialement fixée grâce à une matrice de gélatine [1]. Lorsque le dosimètre de gel est irradié, le processus de radiolyse commence immédiatement, les molécules d'eau sont séparées en plusieurs radicaux et ions hautement réactifs. Le nombre de radicaux libres réactifs créés est directement proportionnel à la dose absorbée. Un processus de polymérisation est ensuite induit par ces radicaux libres, et la molécule de polymère continue de croître à travers les réactions de propagation de la chaîne [2]. La quantité de polymères est proportionnelle à la dose absorbée.

Le gel polymère est un dosimètre relatif qui a beaucoup de potentialités, il donne une lecture de dose en trois dimensions en utilisant une modalité d'imagerie en coupe [3,4,5]. Il est équivalent tissu, malléable et intégrateur de dose [1].

Notre travail s'inscrit dans ce domaine de recherche et porte sur l'étude et la modélisation de la réponse du gel MAGIC (Methacrylic and Ascorbic Acid in Gelatine Initiated by Copper) qui est un gel normoxique de dernière génération puisqu'il peut être fabriqué sous atmosphère ambiante [6].

La lecture des gels de polymères se fait généralement par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et permet une lecture de dose volumique [3]. En effet, la polymérisation radio induite augmente la viscosité de la solution qui a pour effet une augmentation du taux de relaxation transversale. Les travaux réalisés en radiothérapie externe, montrent que ce taux de relaxation varie en fonction de la dose absorbée selon une relation linéaire. Dans ces conditions, la cinétique de polymérisation radicalaire en chaînes radioinduites, repose sur une production instantanée de radicaux libres dont la quantité est fonction de la dose. Néanmoins, cette approche ne convient pas à décrire l'irradiation interne qui est une irradiation prolongée à faible débit de dose. Des recherches prometteuses sur l'irradiation prolongée des gels polymères utilisant des sources radionucléides, ont montré une relation entre le taux de relaxation transversal et la dose absorbée [7-11].

L'objectif de notre travail est d'étudier la réponse du gel MAGIC à une source non scellée et mettre en œuvre des outils mathématiques à même de faciliter l'utilisation du gel de polymères MAGIC en tant que dosimètre en radiothérapie interne vectorisée. Dans cette étude, et pour des raisons pratiques nous avons utilisé le Technétium-99m (radioélément dédié à l'imagerie nucléaire) comme source interne distribuée de manière homogène dans le volume du dosimètre. La dose de rayonnement provenant des différentes activités du radionucléide a été mesurée par IRM en analysant le changement induit par le rayonnement, dans les gels.

Dans un souci de clarté, nous avons scindé la présente thèse en quatre chapitres. Le premier chapitre est consacré à des rappels concernant les radiations ionisantes ainsi qu'à la description et aux principes des différentes techniques de dosimétrie.

Le second chapitre est dédié aux gels de polymères, à leurs propriétés chimiques et physiques. Ces gels de polymères sont des solutions aqueuses à base de monomères sensibles aux rayonnements ionisants qui ont un grand potentiel en dosimétrie. Nous montrerons dans ce chapitre comment ces dosimètres ont la capacité de mesurer des distributions tridimensionnelles de dose à haute résolution. Nous aborderons également le cas des dosimètres de gel de polymères normoxiques qui sont très usités en raison de leur capacité à être fabriqués dans des conditions atmosphériques normales.

Le modèle mathématique que nous avons développé pour décrire la réponse du gel MAGIC en radiothérapie vectorisée constitue le troisième chapitre de notre thèse. Nous avons établi les relations qui lient le signal IRM aux densités de protons que nous avons classés en trois catégories. En effet, le signal en IRM est directement lié à la densité de protons. Cependant, l'intensité de ce signal dépend du temps de relaxation du proton considéré qui varie en fonction de la situation environnementale de celui-ci. Le temps de relaxation d'un proton appartenant à un monomère sera différent de celui d'un proton appartenant à un polymère. Partant de ces hypothèses, nous avons imaginé un modèle mathématique basé sur l'analyse compartimentale, pour étudier les variations des densités de protons de chaque catégorie de protons.

Enfin dans le quatrième et dernier chapitre, nous nous sommes intéressés à l'étude du gel MAGIC notamment à sa composition chimique, ses propriétés physiques et chimiques, son procédé de fabrication, les modalités d'irradiation et la lecture de la réponse de celui-ci, par

IRM et par Tomodensitométrie X. Contrairement aux gels dosimétriques hypoxiques, qui ne peuvent être préparés qu'en l'absence d'oxygène, la préparation du gel normoxique MAGIC se fait sans contraintes, en laboratoire sous air ambiant. Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons étudié la sensibilité du gel à une source non scellée de Tc-99m. Les résultats obtenus nous ont ainsi permis de valider notre approche théorique et le modèle qui en a découlé.

CHAPITRE **1**

RADIATION ET DOSIMETRIE

1. Introduction

Les radiations (ou rayonnements) sont constituées par des flux de particules en mouvement rapide, de nature et d'énergie cinétique différentes. Produites par des phénomènes naturels ou artificiels, elles ont en médecine et en biologie, de nombreuses applications [12].

Les rayonnements rencontrés en médecine et en biologie sont constitués, soit par des particules chargées dits directement ionisantes, soit par des particules non chargées dites indirectement ionisantes.

Ces particules sont dites rayonnements ionisants car elles transportent une énergie suffisante pour permettre l'ionisation d'un atome. L'énergie minimum qui permet d'ioniser un atome est d'environ 4eV. Lors de leur passage à travers la matière, les rayonnements ionisants provoquent des ionisations, qui produisent des changements chimiques et biologiques.

Les techniques de radiothérapie et d'imagerie utilisent différents types de sources de rayonnements ionisants. Ces sources peuvent être internes ou externes et sont constituées d'éléments radioactifs naturels ou artificiels. Elles peuvent également être produites par des accélérateurs linéaires (LINAC).

2. Les différentes sources de rayonnements ionisants.

L'imagerie et la radiothérapie emploient des sources isotopiques, des tubes à rayons X et des accélérateurs d'électrons.

2.1. La radioactivité.

La radioactivité est l'émission de rayonnements ionisants d'un noyau atomique instable, ce phénomène fut découvert en 1896 par Henry Becquerel, il peut être naturel ou artificiel suite à des réactions nucléaires artificielles. Cette instabilité peut être due soit à un trop grand nombre de nucléons, soit à un déséquilibre entre protons et neutrons. Cependant, dans les deux cas, les atomes sont radioactifs car ils tendent naturellement vers leur état de stabilité, par une désintégration accompagnée de l'émission d'une particule α , β et, en général, d'un rayonnement de photons de haute énergie nommé rayonnement γ [13].

Considérons une masse d'une substance radioactive contenant N atomes d'un radionucléide. Durant un intervalle de temps dt , dN atomes se désintègrent. Ce qui se traduit par :

$$dN = -\lambda N dt \quad 1.1$$

λ représente la constante de désintégration radioactive, caractéristique de la nature du radionucléide. Après intégration :

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \quad 1.2$$

N_0 étant le nombre d'atomes radionucléides présent à l'instant $t = 0$, λ la constante radioactive, est la probabilité de désintégration d'un atome de l'espèce radioactive considérée, par unité de temps. λ est l'inverse de la durée de vie τ (ou vie moyenne) qui caractérise l'élément radioactif :

$$\lambda = \frac{1}{\tau} \quad 1.3$$

La constante radioactive est en fait directement liée à la demi-vie du radionucléide :

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} = \ln 2 \tau \quad 1.4$$

Par ailleurs, l'échantillon radioactif est caractérisé par son activité $A(t)$:

$$A(t) = A_0 e^{-\lambda t} = \lambda \cdot N(t) \quad 1.5$$

$A(t)$ est le nombre de désintégrations du radioélément par seconde, mesuré en Becquerel (Bq), le Curie (Ci) est l'ancienne unité de mesure, elle est le plus souvent utilisée en médecine nucléaire ($1\text{Ci} = 37 \cdot 10^9 \text{Bq}$).

2.1.1. Les différents types de désintégrations.

a. La radioactivité α .

La désintégration alpha est la conséquence de la réaction nucléaire suivante :

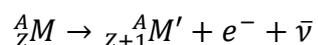


Lorsque le noyau présente un trop grand nombre de nucléons, il tend vers son état de stabilité en émettant un noyau d'hélium ou particule α [14]. Seuls les noyaux de nombre atomique Z supérieur à 82 peuvent présenter une radioactivité alpha. Elle engendre des spectres de raies (discrets). L'énergie des particules α émises est comprise entre 4 et 10 MeV.

Le noyau M' peut être laissé dans un niveau d'énergie excité. Sa désintégration est généralement rapide, elle donne plusieurs photons gamma, qui accompagnent l'émission alpha.

b. La radioactivité β .

Les sources radioactives β donnent un électron négatif ou positif selon les réactions suivantes :



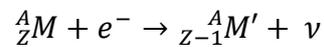
L'émission β^- est caractérisée par l'expulsion d'un électron. Lorsque le noyau présente un excès de neutrons, le neutron est transformé en proton avec émission d'un électron et d'un antineutrino électronique $\bar{\nu}$ [13].

L'émission β^+ est caractérisée par l'expulsion d'un électron positif, dans ce cas un proton se transforme en un neutron avec émission d'un positon et d'un neutrino ν .

La radioactivité β est possible quel que soit le nombre atomique de l'élément et jusqu'à un neutron à l'état libre.

Comme pour la radioactivité alpha, le noyau M' peut être produit à un niveau d'énergie excité. Il revient ensuite au niveau fondamental en émettant un photon gamma.

Les émetteurs β^+ présentent aussi le phénomène de capture électronique [13], qui est l'interaction du noyau avec un électron du cortège atomique de l'atome considéré, selon :



C'est généralement un électron de la couche K qui est capturé, mais parfois un électron de la couche L ou même de la couche M peuvent également être capturés. Le réarrangement du cortège électronique du noyau qui suit cette capture, produit une émission de raies X caractéristiques de la structure atomique de l'espèce atomique M' .

c. La radioactivité γ .

Le rayonnement gamma n'est pas particulaire, mais une onde électromagnétique. La désintégration par émission gamma est appelée également isométrie nucléaire, c'est un processus d'émission gamma spontanée par un noyau, préalablement produit par une réaction nucléaire à un niveau d'énergie métastable. La durée de vie du phénomène peut atteindre des temps très longs. Ce phénomène ne concerne donc que des sources radioactives artificielles.

2.1.2. Les radioactivités naturelle et artificielle.

a. La radioactivité naturelle.

La Terre s'est formée avec le système solaire, il y a environ 5 milliards d'années. Elle comprend des éléments radioactifs et des éléments stables. L'autre source de radioactivité naturelle provient de l'interaction du rayonnement cosmique avec la haute atmosphère, cette radioactivité est négligeable par rapport à celle provenant de l'écorce terrestre.

On trouve les atomes radioactifs ou les radio-isotopes naturels dans l'atmosphère comme le carbone 14, dans l'alimentation comme le potassium 40 et dans la croûte terrestre comme le radium 226, l'uranium 238 et 235....

b. La radioactivité artificielle.

Ce sont des radionucléides qui n'existent pas naturellement sur Terre. Ces radionucléides sont produits par des réactions nucléaires en laboratoire comme par exemple des activations de cible. Ces radio-isotopes sont utilisés dans l'étude de l'environnement, dans l'industrie et en médecine.

Des radionucléides artificiels sont fabriqués pour les sources de rayonnements utilisées en radiothérapie et en médecine nucléaire, comme le cobalt 60 ou le technétium 99 métastable.

2.2. Les accélérateurs de particules.

Les bêtatrons et les accélérateurs linéaires produisent des faisceaux d'électrons d'énergie allant jusqu'à plusieurs dizaines de mégaélectronvolts. On les emploie parfois de manière directe mais, plus souvent, on les fait tomber sur une cible, et on utilise les photons de freinage qu'ils y produisent. L'emploi de tels photons de haute énergie permet d'obtenir, dans les tissus, des électrons secondaires de parcours élevés, d'augmenter le rendement en profondeur, de diminuer la proportion de photons diffusés, enfin d'égaliser les doses absorbées dans le tissu osseux et dans le tissu musculaire [13].

2.3. Le tube à rayon X.

Les rayons X sont des rayonnements électromagnétiques, ce sont des photons produits à l'extérieur du noyau atomique. La production des rayons X se fait dans un tube à vide de Coolidge. Les tubes à rayon X sont constitués d'une enceinte en verre plombé dans laquelle un vide parfait a été établi, un filament cathodique et une anode (cible). Les électrons sont obtenus par effet thermoélectronique en chauffant un filament à une température suffisante. Ces électrons sont accélérés par le champ électrique créé par l'anode et le filament entre lesquels existe une différence de potentiel (haute tension). Les électrons accélérés interagissant avec la cible et produisent des rayons X. Ces rayonnements résultent soit du freinage des électrons dans la matière soit du changement de niveaux d'énergie des électrons dans les atomes.

3. Interactions rayonnements-matière.

En radiothérapie et en imagerie médicale, le passage des rayonnements ionisants à travers la matière vivante provoque des interactions physiques. Ces interactions ont pour conséquence directe le dépôt d'énergie. L'ensemble des rayonnements ionisants est divisé en deux catégories : rayonnements directement ionisants et rayonnements indirectement ionisants.

Les photons γ et les rayons X sont des ondes électromagnétiques, qui représentent les rayonnements indirectement ionisants. La gamme d'énergie utilisée en médecine est située entre quelques keV et 25 MeV. Dans cette gamme, quatre types d'interactions sont les plus probables [14], [16].

Les rayonnements directement ionisants sont les électrons, les protons, les ions et les particules alpha. Ces rayonnements délivrent directement leur énergie au milieu.

3.1. La diffusion de Rayleigh.

La diffusion Rayleigh (figure 1.1) est un mode de diffusion des ondes électromagnétiques, par les atomes. Dans ce cas, le photon incident, ou onde électromagnétique, interagit avec le nuage électrons des atomes qui se mettent à osciller avant d'émettre un photon de même énergie que le photon incident. Ce phénomène correspond à une diffusion aux petits angles [17].

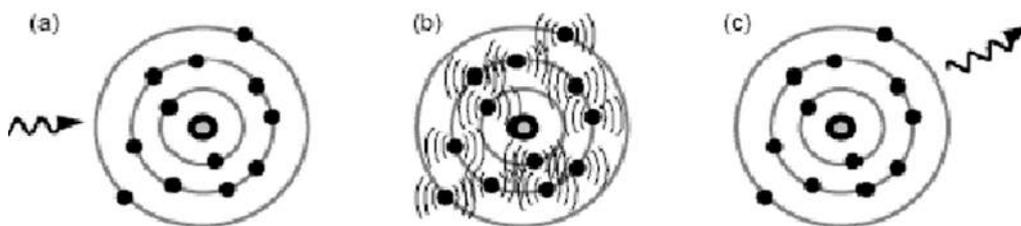


Figure 1.1. Schématisation de la diffusion Rayleigh.

3.2. La diffusion Thomson.

Cet effet concerne les photons de faible énergie qui sont absorbés par un électron atomique. Celui-ci est alors mis en oscillation forcée et émet un photon de même énergie que le photon incident, mais pas forcément dans la même direction (figure 1.2) [17-18].

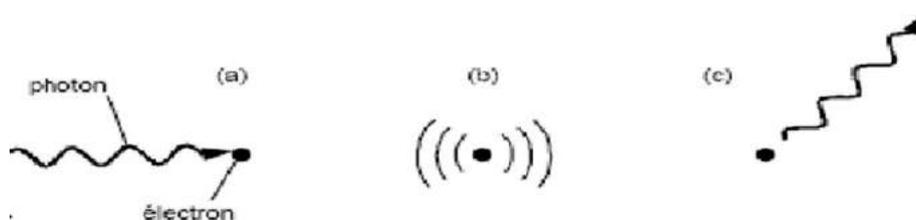


Figure 1.2. Schématisation de la diffusion Thomson.

3.3. L'effet photoélectrique.

L'effet photoélectrique représente une absorption totale de l'énergie du photon incident. Lors de l'interaction du photon avec l'atome de la cible, l'énergie déposée par le photon arrache un

électron des couches internes fortement lié à l'atome. Cet électron est expulsé avec une énergie cinétique W_e :

$$W_e = E_0 - W_l \quad 1.6$$

E_0 est l'énergie du photon incident W_l est l'énergie de liaison de l'électron à l'atome.

L'électron éjecté épuise son énergie par ionisation, sa place reste vacante, l'atome retourne à son état équilibre par un processus radiatif ou électronique. Le mode radiatif consiste en une émission de rayonnements de fluorescence. Le mode électronique est connu sous le nom d'effet Auger, la vacance de l'électron est comblée par un électron moins lié à l'atome, l'énergie de transition sous forme photonique est communiquée à un électron périphérique [13]. Cet électron est alors expulsé avec une énergie cinétique W_A

$$W_A = (W_i - W_l) - W_j \quad 1.7$$

W_i est l'énergie de liaison de l'électron qui remplace la place vacante de l'électron expulsé sous l'effet photon électrique, W_j est l'énergie de liaison de l'électron expulsé sous l'effet Auger [13].

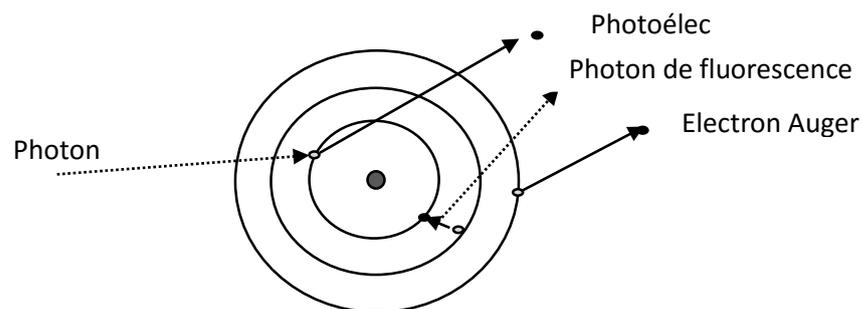


Figure 1.3. Schématisation de l'effet photoélectrique.

L'effet photoélectrique est prédominant à basse énergie (< 100 keV) et dans des atomes à un nombre élevé d'électrons (proportionnalité en Z^4), l'effet Auger est prédominant dans les éléments légers ($Z < 20$) et à 90 % dans les milieux biologiques [16].

3.4. L'effet Compton.

L'effet Compton résulte d'une collision entre un photon incident et un électron faiblement lié à l'atome ou un électron libre. Après la collision, le photon est dévié de sa trajectoire avec un angle θ en perdant une quantité de son énergie. Cette énergie perdue est communiquée à l'électron faiblement lié. Cet électron est appelé électron-Compton, il est émis selon un angle φ avec une énergie cinétique E_c [13], [18].

$$E_c = h\nu_0 \frac{(1 - \cos \theta) \frac{h\nu_0}{m_0 c^2}}{(1 - \cos \theta) \frac{h\nu_0}{m_0 c^2} + 1} \quad 1.8$$

$h\nu_0$ est l'énergie du photon incident, m_0c^2 est l'énergie de l'électron au repos.

L'énergie du photon diffusé est $h\nu'$.

$$h\nu' = \frac{h\nu_0}{(1 - \cos \theta) \frac{h\nu_0}{m_0c^2} + 1} \quad 1.9$$

L'effet Compton est important dans les éléments légers équivalent eau. Il domine également quelque soit le nombre atomique de l'élément, lorsque l'énergie du photon incident est comprise entre 200 keV et quelques MeV [16].

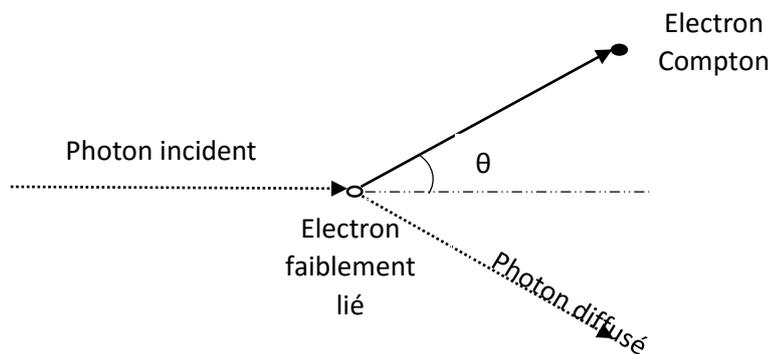


Figure 1.4. Effet Compton.

3.5. L'effet de matérialisation

L'effet de matérialisation traduit la création d'une particule et d'une antiparticule. Ce phénomène est possible lorsque les photons ont une énergie supérieure à 1,024 MeV, c'est-à-dire l'énergie de deux électrons au repos. Le passage du photon dans la matière se matérialise en donnant un électron et un positon [16].

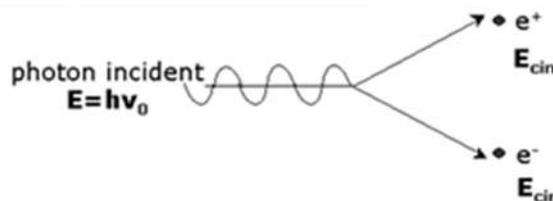


Figure 1.5. Schématisation de l'effet de matérialisation.

En effet, la création de paires (électron – positon) se produit lorsque le photon incident passe dans le champ coulombien du noyau ou de l'électron du milieu cible. L'électron et le positon se partagent sous forme d'énergie cinétique, l'excédent de l'énergie du photon incident ($h\nu_0 -$

1,024 MeV) [13]. Le positron s'annihile en rencontrant un électron et donne deux photons d'énergie 511 keV, les photons sont émis dans des directions opposées.

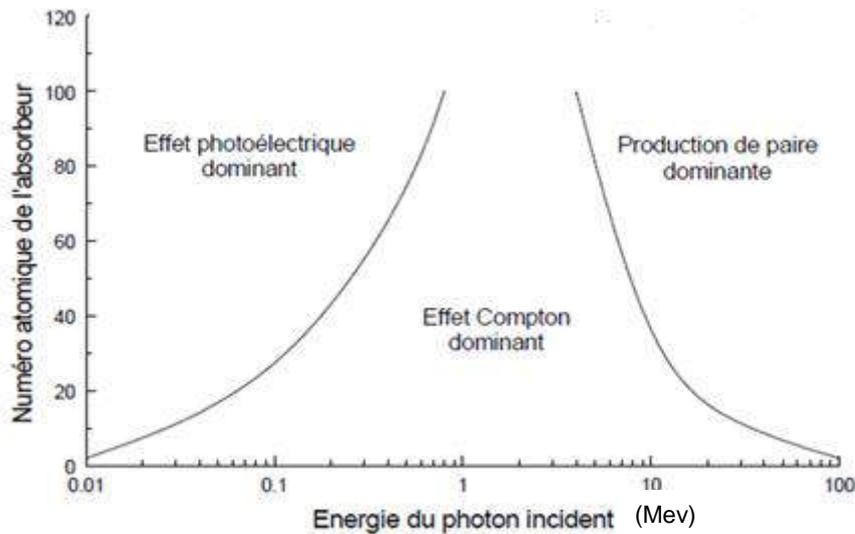


Figure 1.6. Zones d'interactions des rayonnements électromagnétiques avec la matière en fonction de l'énergie et du nombre atomique du milieu cible.

4. Interaction des électrons avec la matière.

La masse de l'électron est 1836 fois inférieure à celle du proton. Les électrons subissent donc des diffusions importantes et leurs parcours sont très sinueux. Pour des énergies élevées, le phénomène de rayonnement de freinage ou bremsstrahlung doit être pris en compte. Il correspond à l'émission d'un rayonnement électromagnétique lors des accélérations subies par les électrons dans le champ des noyaux atomiques [16].

Dans l'eau, la quantité d'énergie transférée par les électrons incidents, appelée Transfert Linéique d'Énergie (TEL), est relativement faible et décroît avec l'énergie de l'électron [19].

5. La quantification de l'énergie.

L'énergie déposée dans la matière lorsqu'un faisceau de rayonnement traverse la matière est une énergie absorbée par le milieu cible. L'absorption de l'énergie s'effectue par les différents processus d'interaction des rayonnements ionisants.

5.1. L'atténuation.

L'atténuation traduit le fait que l'énergie E_T transportée par un faisceau mono-énergétique de photons, après une traversée d'une épaisseur x d'un milieu, est inférieure à l'énergie initiale transportée E_t . Cette dernière est en fait, la somme de l'énergie après atténuation, de l'énergie

perdue sous forme d'énergie diffusée E_D et de l'énergie E_{abs} absorbée par les molécules et les atomes du milieu cible [13].

$$E_t = E_T + E_{abs} + E_D \quad 1.10$$

Considérons un nombre N_0 de photons d'un faisceau mono-énergétique arrivant sur une surface d'un milieu et soit $N(x)$, le nombre restant de photons après la traversée d'une épaisseur x de ce milieu, alors :

$$N(x) = N_0 e^{-\mu x} \quad 1.11$$

μ est le coefficient d'atténuation linéaire, il dépend de l'énergie des photons incidents et de la nature du milieu. La dimension de μ est l'inverse de la longueur, il est exprimé en cm^{-1} .

La section efficace d'une interaction est la probabilité d'interaction des photons avec n cibles du milieu. Le coefficient d'atténuation englobe les sections efficaces σ , τ et π respectivement des diffusions Rayleigh et Compton, de l'effet photo électrique et de l'effet de matérialisation [17].

$$\mu = \sigma + \tau + \pi \quad 1.12$$

L'inverse du coefficient d'atténuation est la valeur moyenne du parcours des photons entre deux interactions dans un matériau. Ce parcours est appelé le libre parcours du photon. Le coefficient d'atténuation massique $\frac{\mu}{\rho}$ est exprimé en cm^2g^{-1} .

En radiothérapie et en radioprotection, l'intérêt est porté sur l'effet des rayonnements dans le milieu, c'est-à-dire l'énergie déposée sous forme d'ionisation et des dégâts au niveau moléculaire. On fait alors la distinction entre le coefficient massique d'absorption d'énergie $\frac{\mu_{en}}{\rho}$ et le coefficient massique de transfert d'énergie $\frac{\mu_{tr}}{\rho}$.

Le coefficient massique de transfert d'énergie est la quantité d'énergie transférée sous forme d'énergie cinétique aux particules chargées secondaires (les électrons). Si f est la fraction d'énergie qui met en mouvement l'électron, alors pour chaque type d'interaction, nous obtenons :

$$\frac{\mu_{tr}}{\rho} = \frac{1}{\rho} (f_c \sigma + f_{pe} \tau + f_p \pi) \quad 1.13$$

Le coefficient massique d'absorption d'énergie correspond à l'énergie déposée dans la matière

$$\frac{\mu_{en}}{\rho} = (1 - g) \frac{\mu_{tr}}{\rho} \quad 1.14$$

Dans cette équation, g représente la fraction d'énergie communiquée à l'électron secondaire sous forme de Bremsstrahlung ; pour des énergies inférieures à 100 keV, g tend vers 0.

6. Les grandeurs dosimétriques.

Il existe une relation entre l'effet des rayonnements ionisants dans la matière biologique et la quantité délivrée de rayonnement. Cela conduit à la caractérisation physique de cette quantité appelée dose absorbée. La dosimétrie est la mesure de la dose.

6.1. La fluence.

La fluence radiative ϕ de photons est la quantité dN de photons qui traversent perpendiculairement une surface élémentaire dS .

$$\phi = \frac{dN}{dS} \quad 1.15$$

La fluence énergétique Ψ , exprimée en J/cm², est la quantité d'énergie emportée par le faisceau à travers la surface S . Si E est l'énergie des particules d'un faisceau supposé mono-énergétique, on a [20] :

$$\Psi = \phi E \quad 1.16$$

Le flux énergétique ψ ou intensité I du faisceau, est la fluence énergétique ramenée à la seconde.

$$\psi = \frac{\partial \Psi}{\partial t} \quad 1.17$$

L'unité est le joule par cm² et par seconde, mais il est fréquent d'utiliser plutôt le watt/cm².

Ces notions interviennent en radiologie conventionnelle avec des faisceaux de rayons X.

6.2. L'exposition.

L'exposition X est la première quantité introduite en radiologie. Elle caractérise le champ de rayonnement photonique considéré dans l'air :

$$X = \frac{dQ}{dm} \quad 1.18$$

dQ représente la valeur absolue de la charge totale des ions d'un signe donné, produits dans l'air, quand tous les électrons et positrons libérés par des photons, dans un volume d'air de masse dm , sont complètement arrêtés dans l'air [13].

L'unité de l'exposition est le Roentgen (R) :

$$1R = 2,58 \cdot 10^{-4} \text{ C.kg}^{-1}$$

L'exposition est facile à mesurer puisqu'un détecteur à gaz rempli d'air en donne une évaluation directe. De plus, l'air est composé d'azote et d'oxygène, ce qui lui confère un nombre atomique moyen très proche de celui des tissus biologiques. A l'heure actuelle toutefois son usage tend à se restreindre [20].

6.3. Le Kerma.

Le KERMA est l'abréviation de «Kenetic Energy Released per unit MAAss in the medium » [13], il représente le transfert d'énergie des photons à des particules chargées dans un volume de masse dm .

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad 1.19$$

dE_{tr} est la somme des énergies cinétiques initiales de toutes les particules chargées libérées par les particules indirectement ionisantes. L'unité de Kerma est le joule.kg⁻¹ appelé gray (Gy).

La définition de la fluence permet d'obtenir la relation suivante :

$$K = \frac{\mu_{tr}}{\rho} \Psi \quad 1.20$$

6.4. La dose absorbée.

La dose absorbée D est définie comme la quantité d'énergie déposée par le faisceau (directement ou indirectement ionisant) dans un volume de masse dm . L'unité de la dose absorbée est également le Gy.

$$D = \frac{dE}{dm} \quad 1.21$$

La relation qui lie la fluence à la dose absorbée est :

$$D = \frac{\mu_{en}}{\rho} \Psi \quad 1.22$$

Le débit de dose absorbée \dot{D} représente le rapport entre la dose absorbée et le temps d'irradiation, généralement exprimé en gray par heure ou par minute.

6.5. La mesure de la dose.

Il existe de nombreux dosimètres utilisés en radiothérapie et en radiodiagnostic. Ces dosimètres peuvent mesurer les doses de radiations avec une précision élevée en une dimension (1D) ou en deux dimensions (2D). Il existe deux catégories de dosimètres : les dosimètres absolus et les dosimètres relatifs. Les dosimètres absolus permettent de mesurer la dose absorbée en un point du milieu à l'aide d'un détecteur, dans ce cas la mesure est directe. Les dosimètres relatifs sont des détecteurs qui ne donnent pas une lecture immédiate de la dose absorbée par le milieu. Ce type de dosimètre doit être étalonné au moyen d'un dosimètre absolu, ce qui entraîne le calcul d'un facteur d'étalonnage qui dépend de la nature et de l'énergie du rayonnement incident [21,22].

Les dosimètres présentent des avantages et des inconvénients, l'instrument idéal devrait avoir les caractéristiques suivantes [22] :

- Faible dépendance par rapport à l'énergie et à l'angle,

- Faible dépendance par rapport au débit de dose,
- Capacité de détecter plusieurs types de rayonnements,
- Grande résistance aux conditions environnementales (stabilité en cas d'exposition à des niveaux de température et d'humidité élevés),
- Réponse linéaire par rapport à la dose,
- Grande sensibilité.

7. Application des rayonnements ionisants en radiothérapie et en médecine nucléaire.

7.1. Application à la radiothérapie.

La radiothérapie est née avec la découverte quasi concomitante des rayons X et de la radioactivité. Elle repose sur les interactions des rayonnements ionisants avec les cellules du corps humain. La cible visée est le matériel génétique et tout particulièrement l'ADN, de manière à provoquer des lésions suffisamment graves pour tuer la lignée cellulaire après n reproductions. La survie ou non de la cellule dépend des dégâts provoqués et surtout de la capacité de la cellule à les réparer. Les capacités de réparation de l'ADN sont plus importantes dans les cellules normales que dans les cellules tumorales et sont à la base de l'effet différentiel observé après irradiation [23].

Depuis le développement de la radiothérapie et les domaines qui y sont liés, les patients sont exposés aux rayonnements ionisants pour le traitement des cancers. Cette approche a impliqué l'exposition des endroits des tissus tumoraux à des irradiations avec une énergie suffisante pour endommager les cellules des tissus cibles sans affecter les tissus normaux environnants [24]. L'exposition des tissus cancéreux à des quantités suffisantes d'irradiation cause des lésions souvent irréversibles aux cellules ciblées, ce qui permet de ralentir, voire arrêter, la prolifération de ces cellules [25,26].

La radiothérapie externe est la technique d'irradiation la plus utilisée, où la source de rayonnement est placée à distance de la région du corps à traiter, les rayons traversent la peau pour atteindre la tumeur.

En radiothérapie externe, la source de rayonnement est un accélérateur linéaire (linac) qui génère des électrons ou des photons d'énergie de quelques MeV (6 à 20 MeV en générale). En utilisant la collimation et la rotation, les linacs sont capables de réduire l'exposition de la radiation à une partie particulière du corps du patient. En utilisant la tomographie X, il est possible d'obtenir des images du patient permettant une meilleure délimitation anatomique des volumes balistiques. Cette information peut alors être utilisée pour que les doses élevées

soient administrées au volume cible tout en préservant les tissus sains environnants [27]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positrons (TEP) peuvent mettre en valeur le processus d'identification des tumeurs, ce qui peut mener à une irradiation précise de la tumeur. Ce processus est appelé radiothérapie conformationnelle (RC). Les collimateurs à lames multiples (MLCs) peuvent être utilisés aussi pour contrôler la forme du champ de rayonnement utilisé pour traiter un patient [28]. Les MLCs actuels ont entre 40 à 120 lames dont la largeur varie entre 0.5 et 1cm. Ces lames fabriquées en tungstène, peuvent être déplacées en avant du rayonnement à des longueurs spécifiques pour définir le rayonnement de la radiation. De cette manière, les expositions de traitement peuvent être faites pour conformer plus précisément les volumes ciblés en utilisant un ordinateur qui contrôle l'équipement de radiothérapie en temps réel. Un objectif majeur de la mise en œuvre de la radiothérapie conformationnelle est d'assurer que les manipulations compliquées des équipements de la radiothérapie exigées pour la thérapie soient effectuées, et que les distributions de la dose calculées par le système de planning de traitement (TPS) soient exécutées avant l'irradiation du volume cible chez le patient [26,29].

La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI) transforme un faisceau d'irradiation parfaitement homogène en un faisceau dont on module la fluence, c'est-à-dire la quantité de photons par unité de surface et donc la dose. Cette technique consiste à diviser chaque faisceau d'irradiation en plusieurs faisceaux élémentaires appelés segments et à attribuer à chacun une intensité différente grâce à l'utilisation des collimateurs multilames. Au cours de l'irradiation, les lames occupent successivement des positions différentes de manière à ne laisser exposer chaque partie du champ que pendant le temps nécessaire pour obtenir la dose voulue au point considéré [26].

La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT) permet de transformer un faisceau d'irradiation homogène en un faisceau dont on varie ou module la fluence, c'est-à-dire la quantité de photons par unité de surface et donc la dose de chaque rayonnement pendant le traitement. De plus, l'IMRT peut mettre en valeur la capacité du linac de contrôler la distribution de la radiation dans le volume cible. Dans ce cas, la distribution de la dose est non-uniforme à travers plusieurs rayonnements de radiation, qui finit par produire une distribution de dose optimale [30]. Associés à la radiothérapie conformationnelle en utilisant des collimateurs à multiples lames, les plans de traitement peuvent incorporer des géométries compliquées avec des distributions de dose non-uniformes pour être administrées aux patients [26].

Avec l'augmentation de la complexité du traitement, le besoin de la vérification des plans de traitement par un ordinateur est indispensable. La distribution de la dose exigée par le plan de traitement est calculée par des algorithmes informatiques compliqués qui modélisent le système de l'irradiation. Les modèles Monte Carlo ont le potentiel de prédire la dose dans des géométries compliquées en utilisant une variété de différents types de radiations (électrons, photons, dispersion des collimateurs, dispersion dans le corps du patient, etc.) [32]. Malgré les progrès que témoignent les modèles dits Monte Carlo de la radiothérapie, il est toujours nécessaire de vérifier la dose absorbée à des points dans la distribution en utilisant des mesures directes [26].



Figure 1.7. Accélérateur linéaire à usage médical.

7.2. Application à la médecine nucléaire.

La médecine nucléaire est une discipline qui couvre les utilisations biologiques et médicales des radioéléments artificiels en sources non scellées. Elle fait usage de la possibilité d'introduire des radionucléides seuls et des isotopes radioactifs dans les molécules de certaines substances qui après injection dans l'organisme, viennent se fixer sur les organes ciblés [32].

L'utilisation des médicaments radioactifs par le médecin nucléaire, permet d'étudier les métabolismes de nombreux organes grâce à l'injection de radio traceurs émetteurs gamma. Il s'agit donc essentiellement d'une méthode de diagnostic. Après administration au patient, d'un agent pharmaceutique radio-marqué naturel ou de synthèse, l'examen est réalisé à l'aide d'une SPECT, d'une PET ou d'une gamma caméra. L'examen repose sur le comportement fonctionnel des organes étudiés vis-à-vis de la substance radioactive injectée. La distribution

spatiale de la radioactivité peut être interprétée sous forme d'information de nature anatomique ou fonctionnelle. Des applications thérapeutiques sont apparues grâce à l'utilisation d'isotopes radioactifs émetteurs de particules. La thérapie en médecine nucléaire, appelée radiothérapie vectorisée, consiste à fixer le vecteur spécifiquement sur la cible biologique. Les particules ou rayonnements ionisants émis par le radionucléide vont détruire sélectivement la cible. Le vecteur peut être le radionucléide lui-même, un analogue métabolique, un peptide ou un anticorps monoclonal [33, 34, 35]. Dans ce dernier cas, on parle de radio immunothérapie (RIT) [33].

La naissance de la médecine nucléaire diagnostique remonte à 1938 avec la première utilisation d'Iode-131 pour le diagnostic des pathologies thyroïdiennes, le tropisme thyroïdien de l'iode étant particulièrement favorable [36]. L'iode est un émetteur gamma (365 keV) et émetteur β^- (600 keV). Les progrès de la médecine nucléaire sont dus à la découverte du Technétium-99m obtenu à partir du molybdène-99 en 1939 par E. Segré et G.T. Seaborg qui a ouvert la voie à des applications diagnostiques extrêmement diversifiées. En effet, cet isotope radioactif a la particularité de pouvoir être greffé à de nombreuses molécules, c'est un émetteur de rayons gamma (140 keV) avec une période radioactive de 6 heures parfaitement adaptée à l'imagerie [36,37]. Il est utilisé en routine dans plus de 95% des examens isotopiques réalisés en milieu hospitalier. Depuis plus d'une dizaine d'année, l'utilisation du fluor 18 couplé à une molécule ^{18}F -FDG (fluoro-déoxy-D-glucose marqué au fluor-18), connaît un vrai succès en tomographie à émission de positons.

Tableau 1.1. Quelques radionucléides utilisés en médecine nucléaire diagnostique [37]

Radionucléide	Propriété nucléaire	Utilisation
I^{131}	Demi-vie 8.040j β^- (0.607, 0.81, 0.336) γ (0.080, 0.284, 0.364, 0.637, 0.723)	Thyroïde, Corticosurrénale, Médullosurrénale
I^{123}	Demi-vie 13.2h γ (0.159)	Thyroïde, Médullosurrénales
$\text{Tc}^{99\text{m}}$	Demi-vie 6.006h γ (0.141)	Cerveau, Glandes salivaires, Squelette, os, Parathyroïdes, Thyroïde, Poumons, Cœur, Foie, voies biliaires, Rate, Tube digestif, Reins, Vaisseaux lymphatiques
Fluore F^{18}	Demi-vie 1,8295h β^+ (0,635)	Cerveau, Squelette et os

Les trois modèles expérimentaux qui peuvent traduire les principales situations cliniques rencontrées en radiothérapie interne vectorisée en utilisant le gel comme dosimètre sont [7] :

- Source-cible confondues (Figure1.9, (a)), représente l'exemple d'irradiation de la thyroïde par l' I^{131} et le $\text{Tc}^{99\text{m}}$

- Cible entoure la source (Figure 1.9, (b)), représente les injections intra cavitaires comme les synoviorthèses.
- Source entoure la cible (Figure 1.9, (c)), représente l'action des anticorps radiomarqués à la surface d'une cellule.

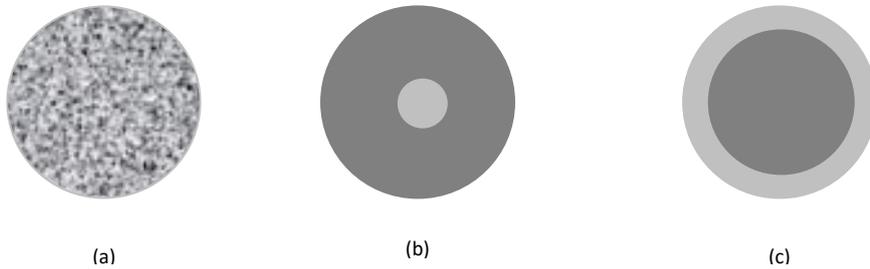


Figure 1.8. Les différents modèles expérimentaux d'irradiation en médecine nucléaire [7]

8. Protocole de calcul de la dose absorbée en irradiation interne (MIRD).

Pour assurer l'utilisation sans danger des médicaments radio-marqués dans la pratique médicale, il est nécessaire de déterminer la dose d'irradiation reçue par le patient. Parce que ces doses de radiation sont reçues à partir de matériaux radioactifs dans le corps, elles sont généralement appelées doses internes. Contrairement aux doses reçues de sources externes telles qu'une machine à rayons X, les doses internes ne peuvent jamais être mesurées directement, elles sont plutôt calculées à partir d'hypothèses et de procédures standardisées [38].

Bien que plusieurs méthodes existent pour calculer les doses internes, le schéma développé par la Medical Internal Radiation Dose (MIRD) de la Société de médecine nucléaire [39], constitue la référence en matière de calcul de dose des radiopharmaceutiques.

La dose moyenne absorbée dans une région cible, est donnée par l'expression :

$$\bar{D} = \tilde{A} \times S \quad 1.23$$

L'activité cumulée \tilde{A} , ou le nombre de désintégrations radioactives ayant eu lieu dans la région source exprimée en Bq.s. Elle est calculée en intégrant l'activité présente dans la source au cours du temps :

$$\tilde{A} = \int_0^T A(t) dt \quad 1.24$$

Le facteur S dépend de la géométrie du problème et du radionucléide, correspond à la dose moyenne par unité d'activité cumulée et exprimé en Gy.Bq⁻¹.s⁻¹.

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \Delta_i \Phi_i(r_k \leftarrow r_h) \quad 1.25$$

Soit une source r_h émettant un rayonnement monoénergétique d'énergie initiale E_0 dans un milieu isotrope et E l'énergie absorbée dans une région cible r_k , la fraction absorbée $\emptyset(r_k \leftarrow r_h)$ est définie par :

$$\emptyset(r_k \leftarrow r_h) = \frac{E}{E_0} \quad 1.26$$

La fraction absorbée $\emptyset(r_k \leftarrow r_h)$ est une grandeur sans dimension. Si l'on divise $\emptyset(r_k \leftarrow r_h)$ par la masse m_k de la région cible, on obtient la fraction absorbée massique $\Phi(r_k \leftarrow r_h)$ exprimée en kg^{-1} .

$$\Phi(r_k \leftarrow r_h) = \frac{\emptyset(r_k \leftarrow r_h)}{m_k} \quad 1.26$$

L'énergie moyenne émise par transition nucléaire, Δ_i , permet de tenir compte des différents types de rayonnements émis lors d'une désintégration. Soit n_i le nombre de particules de type i émis par désintégration et E_i l'énergie moyenne par particule de type i , Δ_i s'écrit :

$$\Delta_i = n_i E_i \quad 1.27$$

L'énergie totale émise par désintégration est alors :

$$\Delta = \sum_i \Delta_i = \sum_i n_i E_i \quad 1.28$$

Δ_i et Δ s'expriment en $\text{J.Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

9. La dosimétrie des rayonnements ionisants.

La dosimétrie a toujours été au cœur du développement de la radiothérapie et il existe différentes méthodes pour mesurer la dose absorbée par les tissus irradiés [40,41]. Actuellement, les algorithmes informatiques sophistiqués sont utilisés pour déterminer les distributions de doses exigées dans un plan de traitement particulier. Ces algorithmes ont pour but d'assurer que les distributions de doses calculées reflètent exactement les besoins dosimétriques d'un plan de traitement. La détermination de la dose absorbée en 3D est fondamentale, il existe des méthodes à même de permettre des mesures correctes en 3D. Les algorithmes informatiques modélisent la dose absorbée efficace en des volumes spécifiques du tissu et d'autres structures dans le corps du patient [24,43].

9.1. La calorimétrie.

La calorimétrie est une technique de dosimétrie, qui peut mesurer une dose absorbée d'un matériau, par exemple l'eau ou le graphite, par mesure du changement de la température provoqué par le dépôt d'énergie consécutif au passage des rayonnements ionisants. Le changement de la température est communément mesuré en utilisant des thermistors, qui sont des semiconducteurs dont les résistances varient en fonction de la température. Ces changements de température sont directement liés à la dose absorbée. Cependant, les calorimètres sont difficiles à monter et sont peu pratiques en clinique. Il existe d'autres inconvénients comme le peu de sensibilité ou la lenteur des opérations due à l'absence

d'équilibre thermique après leur montage [45,25]. Les calorimètres ne peuvent être utilisés que pour mesurer la dose en un point [46].

9.2. La chambre d'ionisation.

Les chambres d'ionisation sont devenues un instrument standard pour la dosimétrie clinique grâce à leur stabilité, leur exactitude, leur précision et grâce également à une lecture directe et une utilisation facile. Les chambres d'ionisation sont des dosimètres relatifs car la relation entre l'ionisation et la charge collectée (signal électrique), n'est pas bien connue. Celles utilisées en dosimétrie clinique se composent d'un matériau à paroi fine de (0.5mm) comme le graphite entourant un petit volume d'air. Le passage de la radiation à travers un gaz provoque une ionisation, en donnant des paires d'ions, des molécules chargées et des électrons libres. En présence d'un champ électrique, les paires de charges sont accélérées vers les électrodes. La différence de potentiel appliquée entre les électrodes permet de collecter la charge produite dans l'air par les rayonnements. La différence de potentiel appliquée est suffisamment élevée pour collecter les charges environnantes (~ 250 volts à 400 volts). Dans le but de mesurer la dose absorbée due aux photons de hautes énergies utilisés (radiothérapie) ou due aux énergies diagnostiques (scanners à RX), la chambre d'ionisation est insérée dans un milieu équivalent tissu, comme l'eau par exemple, dans les conditions d'équilibre électronique. Les chambres d'ionisation mesurent uniquement la dose ponctuelle. Cependant, les mesures en 2D et 3D des champs de radiations statiques, sont possibles par la traduction de la chambre d'ionisation ou l'utilisation d'un éventail de chambres d'ionisation [45, 47,48].

9.3. Le film dosimétrique.

Le film radiographique se compose typiquement d'une base transparente en polyester qui est couverte sur l'un ou sur les deux côtés, d'une émulsion radiosensible qui contient de très petits cristaux de bromure d'argent. Pendant l'exposition au rayonnement ionisant, les ions argent gagnent un électron, pour former de l'argent métallique, et les ions de brome perdent un électron avec la formation d'une image latente. Le développement du film réduit les ions argent restants en grains là où la radiation a produit un argent métallique et les grains non exposés sont éliminés en utilisant une solution de fixation. L'argent métallique restant, qui n'a pas été enlevé obscurcit le film. Le taux d'noircissement du film est donc relié à la quantité de radiation absorbée. Il est alors mesuré par la détermination de la densité optique du film. La dosimétrie par film permet de visualiser la distribution de la dose en 2D. Le film donne une résolution spatiale excellente et donc précieuse pour déterminer les doses dans les petites parties, notamment dans les

traitements de la curiethérapie. Il est très utile pour vérifier la forme des champs de radiation, la coïncidence de la lumière du champ, l'aspect plat du champ, la symétrie et pour obtenir des modèles qualitatifs de la distribution de la radiation. Cependant, la dosimétrie du film a un certain nombre d'inconvénients comme la mesure à plan unique, la dépendance directionnelle, les objets produits par les cavités d'air adjacentes et l'absorption de la radiation au-dessous de 150 keV à cause de l'effet photoélectrique. Il existe d'autres erreurs qui peuvent se produire comme les changements dus aux conditions de la préparation du film et les différences d'émulsion d'interfilm [49]. A cause de ces limites, le film est considéré utile pour la dosimétrie relative, néanmoins, comme dosimètre absolu il n'est pas pratique [45,48,50].

Le film radiochrome se compose d'une base transparente en polyester qui est couverte des deux côtés par des couches radiochromes. Il apparaît transparent avant l'exposition à la radiation ionisante, cependant l'exposition suivante du film radiochrome donne une couleur bleue claire à cause de l'état solide de la polymérisation. L'avantage du film radiochrome comparé au film radiographique, c'est qu'il n'exige de préparation et il est donc un auto-développeur. Cependant, le film radiographique a quelques inconvénients comme la mesure à plan unique, l'équivalence non-tissu, la variation d'épaisseur, la sensibilité aux UV, la dépendance de la température, la dispersion de la lumière durant l'évaluation avec des systèmes optiques et la livraison à haute dose pour induire la polymérisation [45, 48].

9.4. Les dosimètres thermoluminescents.

Les dosimètres thermoluminescents TLDs, sont généralement composés de fluorure de lithium. Sur le plan atomique, les atomes du fluorure de lithium forment un modèle cristallin appelé réseau cristallin. Ce dernier est l'endroit où les électrons sont partagés, quand ils sont exposés à la radiation ils se déplacent de leur localité atomique à d'autres localités appelées pièges, où ils demeurent piégés jusqu'à ce que le dosimètre soit chauffé. Quand les électrons sont libérés par le processus thermique, ils migrent à la bande de conduction ou ils reviennent à l'état de repos, en émettant de la lumière [51].

Cette lumière est mesurée par un tube photomultiplicateur en unités de charge électrique et est proportionnelle à la quantité de radiation qui a été absorbée, exprimée en cGy. Les TLDs peuvent être réutilisés mais avec le risque de perdre l'information, par conséquent, ils ne peuvent être lus qu'une seule fois. L'intérêt des TLDs est le fait qu'ils sont indépendants du débit de dose et ont un grand éventail dynamique. Aussi, ils sont presque équivalents tissus.

Pour les patients en radiothérapie, la taille typique du TLD en forme d'une puce est de $3 \times 3 \times 0.5 \text{ mm}^3$ [51].

9.5. La dosimétrie par semi-conducteurs.

Les diodes, connues en tant dosimètres semi-conducteurs, permettent de mesurer les doses et les débits de dose. Les diodes les plus utilisées sont les diodes en silicium avec les jonctions p-i-n. La partie *p* est celle où se trouvent les trous, la partie *i* est appelée la partie intrinsèque, et la partie *n* est celle où se trouvent les électrons [51].

La radiation incidente crée des paires électron-trou. Les électrons sont alors élevés à la bande de conduction pendant que les trous sont dans la bande de valence. Le courant produit qui est relié au débit de dose est mesuré par un électromètre. Le signal produit lors de l'application de la radiation est plus élevé que celui produit dans une chambre d'ionisation, ce qui est expliqué par la petite quantité d'énergie nécessaire pour produire une paire d'ions (W/e), la haute densité du matériel et le nombre atomique élevé (Z).

Malheureusement, comme le film, les diodes ont une dépendance à l'énergie et donc elles doivent être calibrées à l'aide d'une chambre d'ionisation. L'avantage des diodes est la bonne résolution spatiale, et comme les TLD, elles peuvent être posées sur la peau du patient pour mesurer les doses à la surface. Contrairement aux TLDs, les diodes sont capables de donner en temps réel, la valeur de la dose. Ces détecteurs peuvent être utilisés pour les photons et les électrons, mais il existe un design différent pour les deux types de champs de radiation. Pour les électrons, c'est la diode de type p, dont les trous sont les porteurs majoritaires et dominant la conductivité électrique, qui est utilisée en dosimétrie [51,52].

9.6. La dosimétrie chimique.

Les dosimètres chimiques sont basés sur la mesure des modifications structurelles causées par le passage de radiations ionisantes. Le plus connu est le dosimètre de sulfate ferreux ou dosimètre de Fricke [53,54]. En 1927, Fricke et Morse développèrent une méthode pour détecter les rayons-X en utilisant des changements dans une solution de sulfate ferreux [53]. Cette méthode a été utilisée pour calibrer régulièrement, la dose absorbée dans les cas des sources scellées ou non scellées en clinique [46].

Aujourd'hui, la dosimétrie chimique est toujours utilisée en pratique clinique de routine. De nombreux systèmes de dosimétrie chimique ont été suggérés mais le dosimètre Fricke est

considéré comme le plus développé dans sa catégorie, pour la mesure précise de la dose absorbée.

Le dosimètre de Fricke se compose de sulfate ferreux, de chlorure de sodium et d'acide sulfurique. Lors de l'irradiation, les ions ferreux, Fe^{2+} sont oxydés pour donner des ions ferriques, Fe^{3+} , par radiolyse du système aqueux. La concentration des ions ferriques dans le dosimètre a été déterminée en utilisant des techniques spectrophotométriques. Comme la solution de Fricke est à base d'eau, elle est donc pratiquement équivalente aux tissus biologiques et peut facilement être placée dans des récipients ou des cuvettes de n'importe quelle forme. Gore et al [3] ont été les premiers à décrire une méthode d'évaluation de la solution de Fricke à l'aide de techniques d'IRM. La conversion de Fe^{2+} en Fe^{3+} modifie le moment magnétique qui, par conséquent, réduit les temps de relaxation T_1 et T_2 des noyaux d'hydrogène dans la solution aqueuse et peut donc être mesuré en utilisant des techniques d'IRM standard [46].

Il a été montré que les variations des taux de relaxation spin-réseau, $R_1=1/T_1$, et spin-spin, $R_2=1/T_2$ sont linéaires en fonction de la dose absorbée. Les dosimètres chimiques peuvent être utilisés comme dosimètres absolus puisque l'ionisation peut être prise comme une mesure directe de la dose. Cependant, dans leur forme liquide, les dosimètres chimiques ne fournissent aucune information spatiale sur la dose absorbée [45,24,46].

9.7. Les dosimètres de gel.

Les gels sensibles aux rayonnements ont été suggérés pour la première fois par Day et Stein en 1950, lorsqu'ils ont constaté que les rayonnements produisaient des changements de couleur dans les gels contenant des colorants tels que le bleu de méthylène et le phénol-indo-2-dichlorol [55]. La dosimétrie par gel se base sur des réactions chimiques induites par les rayonnements ionisants [48].

Il existe deux types de gels : (i) les gels dopés au sulfate ferreux et (ii) les gels de polymères, constitués tous les deux d'un milieu aqueux dispersé dans une matrice de gel ou de polyuréthane. De nombreux articles ont été consacrés à la dosimétrie par gel [29,48,56,57,58,59]. Le second chapitre est entièrement consacré à ce type de dosimètres.

CHAPITRE 2

LES GELS POLYMERES

1. Introduction

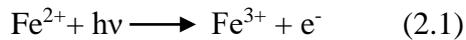
Les gels polymères sont des solutions aqueuses à base de monomères sensibles aux rayonnements ionisants. Ces gels ont un grand potentiel en dosimétrie et ont été mis au point dans les années 1950 par Day *et al.*, qui étudiaient les changements de couleur induits par les radiations dans les colorants [55,60]. Avec l'ajout d'agents gélifiants, le dosimètre chimique peut être rendu spatialement stable et donner ainsi, des informations sur la distribution spatiale des doses. La dosimétrie par gel a considérablement progressé au cours des deux dernières décennies. Ces dosimètres ont maintenant la capacité de mesurer des distributions tridimensionnelles de dose à haute résolution (<1 mm) et la sensibilité à la dose du gel est indépendante de l'énergie du rayonnement irradiant et du débit de dose utilisé pour irradier celui-ci [61,62]. Plus important encore, le gel est un dosimètre intégrateur de dose, donc il ne perturbe pas le rayonnement de la radiation comme les techniques classiques de la dosimétrie [26,58].

De plus, les dosimètres de gel sont également équivalents aux tissus et peuvent être utilisés en les versant dans des fantômes anthropomorphes pour simuler les tissus humains soumis à une radiothérapie [63]. Il existe deux types de dosimètres de gel : (i) les dosimètres de gel de sulfate ferreux et (ii) les dosimètres de gel de polymère. Les dosimètres de gel de polymère normoxique sont devenus récemment très usités en raison de leur capacité d'être fabriqués dans des conditions atmosphériques normales [26].

2. Dosimétrie de Fricke

En 1984, Gore *et al.* ont proposé l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire de dosimètres de gel de sulfate ferreux, également appelé gel de Fricke, qui présentent un changement dans leurs propriétés paramagnétiques à la suite d'une exposition à des rayonnements ionisants [3]. Gore *et al.* ont également proposé le potentiel de cette réponse chimique en tant que dosimètre capable de produire des distributions de dose en 3D de la nature requise pour une utilisation en radiothérapie. L'utilisation du gel de Fricke a été développée dans une méthode fondée sur le principe que les ions ferreux (Fe^{2+}) sont oxydés en ions ferriques (Fe^{3+}) lorsqu'ils sont soumis à des radicaux libres produits par l'exposition de l'eau aux rayonnements ionisants. Pour ce faire, un gel constitué d'une solution diluée, aérée, de sulfate ferreux d'ammonium est mis en suspension dans une solution aqueuse de gélatine ou d'agarose. La matrice de gel fournit la structure de support par laquelle le dosimètre peut maintenir une disposition spatiale, et fournit donc des informations spatiales concernant la

distribution de dose dans le dosimètre de gel irradié. Ceci est important pour la dosimétrie de gel ou Gore *et al.* ont pu montrer que le changement induit par le rayonnement, pouvait être détecté en utilisant la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) [3,26].



Le passage des ions ferreux aux ions ferriques dans les régions exposées au rayonnement, modifie les taux de relaxation spin-réseau, R1, et spin-spin, R2. Les ions ferriques qui sont paramagnétiques et piégés là où la dose a été déposée sont capables de réduire les temps de relaxation des protons d'eau.

De plus, les ions ferriques Fe^{+3} présentent une forte augmentation paramagnétique des taux de relaxation RMN eau-proton. Gore *et al.* ont également pu montrer qu'en distribuant spatialement les ions ferreux, la distribution spatiale de la dose pouvait être reflétée en utilisant l'IRM [3]. Il s'agissait d'une avancée significative en dosimétrie car c'était la première preuve d'un véritable dosimètre 3D pour la radiothérapie. Depuis lors, de nombreuses études se sont intéressées à la combinaison de dosimètres chimiques de Fricke avec des agents gélifiants et l'IRM [64-66]. La tomographie optique, une alternative à l'IRM, a également été étudiée par de nombreux auteurs comme une modalité d'imagerie pour la dosimétrie de gel de Fricke [67-70]. De nombreuses recherches ont été menées pour étudier divers aspects de la dosimétrie de gel de Fricke, y compris les effets suivants : la concentration en ions ferreux, le débit de dose des rayonnements, l'énergie du rayonnement, l'oxygénation, la concentration de l'agarose et la teneur en acide [71-74]. De plus, l'utilisation d'autres agents gélifiants, tels que la gélatine [75-77] a été explorée [78].

L'utilisation des gels de Fricke pour la dosimétrie 3D présente deux inconvénients majeurs. La première limite des gels ferreux est la diffusion continue des ions ferriques à travers le gel après l'irradiation. Cette diffusion conduit à la perte de l'information des distributions de dose avec le temps, et donc à une dégradation de l'intégrité spatiale de la dosimétrie [79].

Cependant, avec l'utilisation d'agents chélateur, cette diffusion peut être réduite pour mieux maintenir l'information spatiale sur des périodes de temps prolongées [79]. L'addition de saccarides à des gels ferreux-agarose-xylénol d'orange a également amélioré la sensibilité à la dose [80]. Les problèmes rencontrés avec les dosimètres de gel de Fricke ont conduit à une composition de gel alternative qui a abouti à un dosimètre plus stable qui fournit à la fois une

meilleure résolution spatiale et qui est relativement insensible aux problèmes causés par le vieillissement [26,29,81,82].

3. Le gel de polymères.

Le dosimètre de gel à base de polymères, ou dosimètre de gel de polymères, a été introduit en 1954, où Alexander *et al* ont discuté de l'interaction du rayonnement ionisant dans le polyméthyl méthacrylate. Ils ont montré que le poids moléculaire du polymère irradié est inversement proportionnel à la dose de rayonnement [83]. Le polyacrylamide a été utilisé comme dosimètre gamma en 1961 [84]. Le développement rapide des dosimètres de gel de polymère a débuté en 1993, lorsque Maryanski *et al* ont inventé le célèbre gel BANG (Bis Acrylamide Gélatine à l'Azote) et le gel PAG (PolyAcrylamide Gélatine). Ces nouveaux systèmes de dosimétrie de gel de polymères ont résolu le problème de la diffusion des ions. La polymérisation a consisté en l'addition de monomères et de réticulation de chaînes de polymères induites par les radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau. La composition du gel BANG a été brevetée et est devenue disponible sur le marché. Ces types de dosimètres de gel peuvent être lus par IRM en se basant sur les changements de temps de relaxation T1 et T2 et par CT optique en se basant sur le changement d'intensité de couleur. De nombreuses études portant sur le gel de polymères en clinique pour la vérification du traitement de radiothérapie conformationnelle, ont été réalisées dans les années 1990 [61,85-89].

Les applications de ces dosimètres de gel avec lecture IRM se sont poursuivies dans toutes les techniques de traitements cliniques, notamment en IMRT (radiothérapie à modulation d'intensité) [90-92], en radiothérapie et en radiochirurgie gamma [93-97], en curiethérapie [98,99], en radiothérapie métabolique et en radiodiagnostic [100-104], ainsi qu'en protonthérapie [105-107] et en radiothérapie neutronique par capture de bore [108,109]. Cependant, l'inconvénient majeur de l'utilisation des gels BANG et PAG est la contamination par l'oxygène qui inhibe la polymérisation induite par le rayonnement [110]. Par conséquent, ces gels de polymères doivent être fabriqués dans un environnement spécial désoxygéné, telle qu'une cellule à gants avec support de gaz noble (atmosphère inerte) et en utilisant un excellent récipient de barrière à l'oxygène en verre et en plastique [111].

De nombreuses caractéristiques sont requises pour les dosimètres de gels de polymères pour pouvoir être utilisés en dosimétrie clinique.

Tableau 2.1. Formules de quelques polymères industriels [114].

Formule développée du motif monomère	Appellation courante et abréviation normalisée
$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$	polyéthylène (PE)
$\text{—CH}_2\text{—}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{—}$	polypropylène (PP)
$\text{—CH}_2\text{—}\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}\text{—}$	poly (chlorure de vinyle) (PVC)
$\text{—CH}_2\text{—}\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}\text{—}$	polystyrène (PS)
$\text{—CH}_2\text{—}\underset{\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C} \\ \text{C}=\text{O} \\ \text{O} \\ \text{CH}_3 \end{array}}{\text{C}}\text{—}$	poly méthacrylate de méthyle (PMMA)

3.2. Structures des polymères.

Il existe trois catégories de polymères.

3.2.1. Polymères linéaires ou monodimensionnels.

Chaque chaîne macromoléculaire est constituée de plusieurs monomères, de tels systèmes correspondent à la polymérisation de monomères bivalents et une macromolécule linéaire peut être très schématiquement représentée par un trait continu divisé en intervalles correspondant chacun à une unité monomère (figure 2.2). Les chaînes polymères sont de longueurs variables, propriété désignée par le terme poly molarité [114].

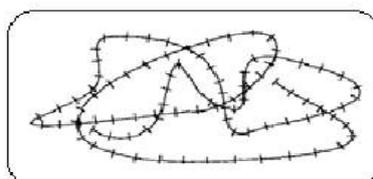


Figure 2.2. Représentation de la chaîne d'un polymère linéaire [114].

3.2.2. Polymères bidimensionnels.

Les polymères se présentent sous la forme de feuillets bidimensionnels, d'épaisseur comparable à celle des molécules simples (Figure (2.3)).

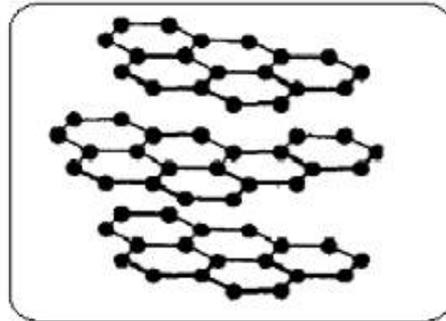


Figure 2.3. Représentation schématique d'un polymère Bidimensionnel [114].

3.2.3. Polymères tridimensionnels.

Les liaisons des polymères se développent dans les trois dimensions (Figure 2.4).

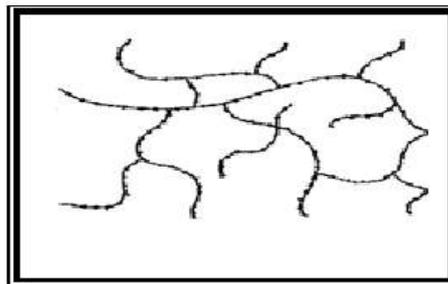


Figure 2.4. Représentation schématique d'un polymère Tridimensionnel [114].

4. La dosimétrie de gel normoxique

L'étape significative dans le développement de la dosimétrie de gel est venue avec l'arrivée des dosimètres de gel de polymère qui pourraient être fabriqués dans des conditions atmosphériques normales, appelé normoxique. Le premier dosimètre de gel de polymère normoxique a été proposé par Fong en 2001 [6]. Appelé MAGIC, il est constitué d'acide méthacrylique, d'acide ascorbique, d'hydroquinone, de gélatine et de sulfate de cuivre (II). La caractéristique principale introduite dans les dosimètres de gel de polymères normoxiques est l'addition d'un antioxydant tel que l'acide ascorbique, dans la composition du gel.

Comme indiqué précédemment, le processus de polymérisation dans les dosimètres de gel de polymère est inhibé par la présence d'oxygène qui piège les radicaux libres produits par la

radiolyse de l'eau. Ce sont généralement ces radicaux libres qui initient la réaction de polymérisation. Avec l'inclusion d'un antioxydant dans la composition du dosimètre de gel de polymères, l'oxygène présent dans celui-ci, peut être piégé dans des complexes métallo-organiques. Une fois que l'oxygène est piégé, il est empêché de se lier aux radicaux libres et donc d'inhiber la réaction de polymérisation essentielle du dosimètre [26]. Il a été montré par la suite, que d'autres antioxydants tels que le chlorure de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium (THPC) pouvait être utilisé dans la fabrication de gels normoxiques [115].

Le THPC est ajouté en tant qu'antioxydant à diverses compositions, comme les dosimètres de gel de gélatine d'acide méthacrylique avec du sulfate de cuivre (II) et de l'hydroquinone (MAGAT), les dosimètres de gel de gélatine de polyacrylamide (PAGAT) [116-118], et les dosimètres de gel de gélatine (MAGAS) [119]. Certains auteurs ont effectué une analyse approfondie des propriétés radiologiques des gels MAGIC, MAGAS et MAGAT à l'aide de la modélisation de Monte Carlo [120]. Ils ont pu s'assurer que le gel présentait les caractéristiques nécessaires à l'utilisation en dosimétrie clinique, du gel notamment son équivalence avec les tissus. Le tableau (2. 2) montre les compositions de divers gels de polymères.

Tableau 2.2. Description de différentes formulations de gels polymères normoxiques [121]

Dosimètres Normoxiques	Composants du gel
• MAGIC	• acide méthacrylique, acide ascorbique, hydroquinone, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, gélatine.
• MAGAS	• acide méthacrylique, acide ascorbique, gélatine.
• MAGAT	• Acide méthacrylique, tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium chloride, gélatine.
• nMAG	• Acide méthacrylique, Bis[tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium] sulfate, gélatine.
• PAGAS	• Acrylamide, <i>N,N</i> -méthylène-bis-acrylamide, Acide ascorbique, gélatine.
• PAGAT	• Acrylamide, <i>N,N</i> -méthylène-bis-acrylamide, tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium chloride, hydroquinone, gélatine
• nPAG	• Acrylamide, <i>N,N</i> -méthylène-bis-acrylamide, Bis[tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium] sulfate, gélatine

Notons qu'il existe de nombreuses autres compositions pour les dosimètres de gel de polymères normoxiques.

5. Rappels sur la polymérisation radicalaire

La polymérisation radicalaire est un des processus utilisé pour produire des polymères. C'est une réaction en chaîne qui contient trois étapes : l'initiation, la propagation et la terminaison. La polymérisation est initiée par la formation de molécules de monomères radicalaires. Ces molécules ajoutent successivement beaucoup de molécules de monomères pour que les chaînes croissantes soient formées. La croissance des chaînes polymériques est d'habitude terminée quand les chaînes croissantes entrent en collision donnant une ou deux macromolécules stables. Une autre possibilité est que la croissance s'arrête quand le centre radicalaire est transféré à la molécule de monomère (transfert de chaîne). Un temps de recul initial est nécessaire pour produire les centres actifs. Ensuite, un polymère de masse molaire élevée, est formé très rapidement : le centre actif, une fois produit, ajoute plusieurs unités de monomères dans une réaction en chaîne et grandit rapidement en ayant une grande taille. A n'importe quel moment pendant la polymérisation, la concentration du polymère augmente tandis que la concentration du monomère diminue. A faible conversion, la moyenne de la masse molaire est constante avec le temps de réaction. A haute conversion, la moyenne de la masse molaire augmente et la distribution de la masse molaire s'élargit, notamment quand les phénomènes d'auto-accélération se produisent. Dans ce qui suit, le mécanisme de réaction en chaîne de la polymérisation radicalaire sera décrit en détail. Un modèle cinétique sera présenté et une expression pour le taux de polymérisation sera dérivée [122].

5.1. Le mécanisme de la polymérisation radio-induite

Le dosimètre du gel polymère est très souvent composé de plus de 80% d'eau. La polymérisation initiée par une radiation ionisante, se produit à travers le mécanisme de la radiolyse de l'eau donc des radicaux libres. Le processus général de la polymérisation peut être décomposé en quatre étapes différentes : la formation des radicaux libres, l'initiation, la propagation et la terminaison. Ces réactions sont générales et peuvent être appliquées à plusieurs types de monomères et de mécanismes d'initiation [123,124].

5.1.1. La formation de radicaux libres.

La première étape dans le processus de la polymérisation des gels, est la radiolyse de l'eau. L'interaction des rayonnements ionisants avec les molécules d'eau, produit des radicaux libres durant un temps très court entre 10^{-15} et 10^{-14} s.

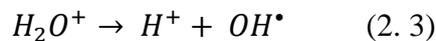
a- La radiolyse de l'eau.

L'action des radiations ionisantes sur l'eau conduit à la radiolyse de l'eau. Cette dernière consiste en la formation de deux radicaux libres.

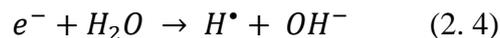
Le phénomène initial est l'ionisation de la molécule d'eau [13] :



L'ion H_2O^+ est extrêmement instable et se dissocie sur place :



L'électron arraché possède une énergie cinétique et peut parcourir 15 nm pour une énergie de 10 eV et réagir avec l'eau par ionisation :



ce qui entraîne l'excitation de la molécule d'eau :

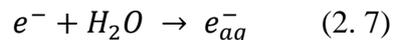


La molécule excitée se désexcite :

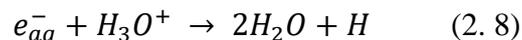


Les processus d'ionisation et d'excitation se produisent durant un temps très court (inférieure à 10^{-15} s). Du fait de ces interactions, des électrons perdent de l'énergie. La réaction s'arrête quand l'énergie des électrons a atteint un niveau du même ordre de grandeur que les forces de liaison des atomes.

En présence d'eau, la plupart des électrons sont piégés par les molécules d'eau, il y a donc formation d'électrons aqueux : c'est la solvatation des électrons.

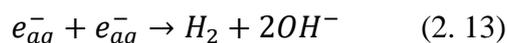
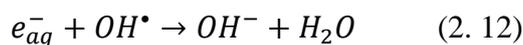
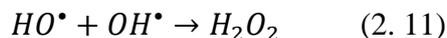
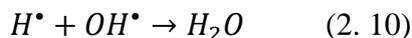
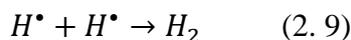


Ces derniers peuvent alors être neutralisés par une réaction avec des ions (H_3O^+) présents dans l'environnement, et ce suivant la réaction suivante :



La radiolyse de l'eau produit des réactifs transitoires (H^\bullet , OH^\bullet et e_{aq}^-) qui peuvent à leur tour, provoquer des réactions dites réactions à effet indirect. Ce sont des réactions de combinaison,

de recombinaison ou de dimérisation, qui dépendent du transfert linéique de l'énergie (TLE) du rayonnement :



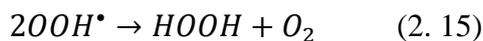
Pour un faible T.L.E, la réaction de recombinaison la plus probable est la réaction (2. 10).

Les réactions à effet indirect dépendent également de la présence d'oxygène. Il peut y avoir production de radicaux hydro peroxydes par la réaction :

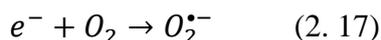


Ce sont des oxydants avides d'électrons.

OOH^{\bullet} est à l'origine de la formation d'eau oxygénée. Deux réactions sont possibles :



Une autre conséquence de la présence de l'oxygène, est la formation d'un radical superoxyde $O_2^{\bullet-}$ lors de l'interaction avec le rayonnement ionisant. L'électron arraché à la molécule d'eau provoque la réaction ci-dessous :



En résumé, la radiolyse de l'eau conduit à la formation d'espèces réactives transitoires telles que le radical libre H^{\bullet} (réducteur modéré), le radical libre OH^{\bullet} (oxydant fort), l'électron aqueux e_{aq}^{-} (réducteur modéré) et la formation de produits stables comme le dihydrogène.

Le rendement des radicaux libres prédominant après 10^{-8} s sont résumés dans le tableau 2.3.

Tableau 2.3. Rendement de la radiolyse de l'eau [123]

Espèce	e_{aq}^{-}	OH^{\bullet}	H^{\bullet}	H_2	H_2O_2	H_3O^{+}
Rendement	2.7	2.7	0.55	0.45	0.71	2.7

Les radicaux OH^\bullet et H^\bullet ont la capacité d'extraire un atome d'hydrogène d'une molécule et de former de nouveaux radicaux libres. On aboutit ainsi à un processus de formation de composés chimiques stables, appelé polymérisation.



Ces radicaux peuvent réagir plus tard par l'initiation de la polymérisation dans une réaction en chaîne de polymérisation. L'importance relative du mécanisme de cette initiation doit augmenter parce que l'étendue de la conversion du monomère augmente.

5.1.2. L'initiation.

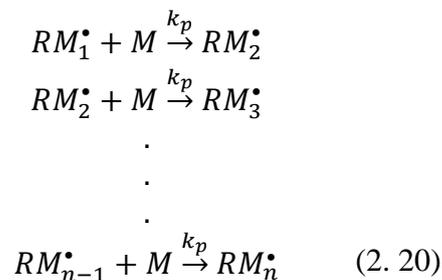
L'initiation est la réaction des radicaux primaires avec une unité de monomères. Les radicaux R^\bullet très réactifs, initient la polymérisation en s'additionnant aux monomères pour produire des espèces amorçantes. L'étape d'initiation est présentée comme suit :



où k_I représente la constante de vitesse d'initiation [122-124].

5.1.3. La propagation.

La seconde étape est celle de la propagation où le radical polymère RM_1^\bullet réagit avec le monomère M pour donner le radical polymère RM_2^\bullet qui à son tour réagit avec un monomère M et ainsi de suite jusqu'à obtenir une grande chaîne de polymère M_n^\bullet , cette réaction libère de la chaleur (exothermique), k_p est la constante de vitesse de propagation :



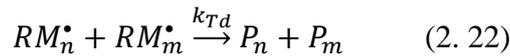
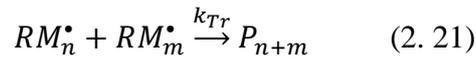
La propagation implique l'addition répétée des unités de monomères au radical libre polymérique aboutissant à une augmentation continue de la masse moléculaire.

Le taux constant de la propagation, k_p , peut considérablement varier, il est fonction de la nature du monomère. Le taux constant de la propagation est indépendant de la taille du radical polymérique. La propagation continuera jusqu'à ce que tous les monomères dans le système,

soient consommés ou l'activité du radical libre soit détruite par une réaction de terminaison [122].

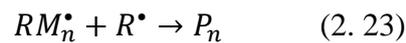
5.1.4. La terminaison.

La terminaison est l'étape finale où la réaction en chaîne s'arrête par recombinaison entre les chaînes radicalaires (2. 21) ou par dismutation (2. 22) (les radicaux se recombinaient entre eux).



k_{Tr} et k_{Td} sont respectivement les constantes de vitesse de la terminaison par recombinaison et de la dismutation.

Les radicaux primaires résultant de la radiolyse de l'eau peuvent provoquer une terminaison en réagissant avec les radicaux polymères selon la réaction (2. 23)



La terminaison est le processus le plus compliqué et le plus étudié dans la production des polymères. Elle peut se produire par la réaction bimoléculaire entre deux radicaux libres croissants ou par le transfert de chaînes ou par les réactions d'addition du radical libre polymérique avec d'autres composants du milieu. Dans le cas d'une terminaison radicale-radicalaire (P_{n+m}), les produits non radicalaires sont formés par des réactions de combinaison ou par les réactions de dismutation. Les résultats de combinaison dans la formation de molécules polymériques ont une masse moléculaire égale à la somme des masses des deux espèces réagissant [122-124].

La dismutation implique l'abstraction d'atome β -hydrogène par une forme macroradicalaire pour former une fin de chaîne saturée pour le premier et une fin de chaîne à double liaisons pour le deuxième (exemple : polymérisation du polyéthylène [122]).

Quand la terminaison P_n implique un radical polymérique et un radical libre primaire, la réaction est appelée une terminaison radicalaire primaire. Ce cas spécifique de la terminaison devient important quand des valeurs de dose très hautes sont utilisées ou dans les derniers stades de la polymérisation quand la concentration du monomère est très basse [122].

La vitesse de formation des radicaux par irradiation, dépend du débit de dose \dot{D} dans l'échantillon selon l'équation suivante [122] :

$$F_R = \frac{\rho \cdot \dot{D} \cdot G(R^\bullet)}{100eN_A} \quad (2. 24)$$

ρ est la densité, \dot{D} est le débit de dose, $G(R^\bullet)$ est le nombre de radicaux libres formés par 100eV absorbés, e est la charge élémentaire et N_A est le nombre d'Avogadro.

La vitesse de polymérisation dépend de la vitesse de consommation des monomères. Dans le gel, la propagation est l'addition des monomères à une chaîne de polymères radicalaires, cela implique que la vitesse de la consommation des monomères ou de la polymérisation est égale à la vitesse de la propagation, qui est définie par la relation suivante :

$$R_p = -\frac{d[M]}{dt} \quad (2.25)$$

$$R_p = K_p[RM_n^\bullet] \cdot [M] \quad (2.26)$$

K_p est la constante de vitesse de la réaction et $[RM_n^\bullet]$ est la concentration des chaînes radicalaires en croissance.

Dans la réaction en chaîne de la polymérisation, les radicaux libres sont des espèces amorçant et intermédiaires vu qu'ils sont très réactifs et ont une durée de vie très brève. La vitesse d'amorçage est donc égale à la vitesse de terminaison selon l'approximation de l'état quasi-stationnaire :

$$R_i = R_T = K_T[RM_n^\bullet]^2 \quad (2.27)$$

La concentration des chaînes radicalaires formées $[RM_n^\bullet]$ est supposée égale à la concentration des radicaux libres consommés $[R^\bullet]$, et puisque la terminaison se fait par recombinaison entre deux chaînes radicalaires, alors quand une production de radicaux est élevée, le taux de terminaison est élevé et la concentration des polymères est élevée. Cependant, si la même quantité de radicaux libres est produite en un temps plus long, le taux de terminaison diminue du fait que la vitesse de terminaison est proportionnelle au carré de la concentration des radicaux.

A faible débit de dose, le taux de radicaux libres produits est faible, ils initient donc instantanément la polymérisation en s'additionnant aux monomères. Cependant, à fort débit de dose, le taux de radicaux libres formés est plus élevé, d'autres réactions que l'addition des radicaux aux monomères est possible telle que la recombinaison des radicaux libres et la terminaison d'une chaîne polymère radicalaire par addition d'un radical.

Le produit du radical libre, R^\bullet , peut ou ne peut pas initier la croissance d'une autre chaîne de polymères. Effectivement, le site réactif est transféré d'une molécule de polymère croissante aux autres espèces moléculaires. Une réaction existante déjà dans le transfert de la chaîne peut être un monomère, un polymère, un solvant ou un intermédiaire intentionnellement ajouté au transfert de la chaîne

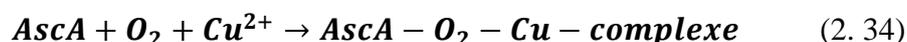
La terminaison peut aussi se produire par la réaction de radicaux libres avec l'oxygène moléculaire qui mène à la formation de peroxydes et de peroxydes d'hydrogène selon les schémas généraux de la réaction. Les radicaux peroxydes sont donc créés lorsque l'oxygène est présent dans le gel :



L'oxygène est un inhibiteur de la polymérisation puisque que les radicaux peroxydes réagissent rapidement avec les radicaux amorceurs R^{\bullet} ou avec les chaînes radicalaires, afin d'aboutir à la terminaison et arrêter la réaction en chaîne de la polymérisation :



Cependant, l'acide ascorbique (AscA) présent dans le gel MAGIC, piège l'oxygène présent dans l'air ambiant avec le sulfate de cuivre II (Cu^{2+}) qui accélère le processus d'oxydation dans un complexe métallo-organique [6] :



Le chlorure Tetrakis (hydroxyméthyl) phosphonium (THPC) est un antioxydant très actif, il a été utilisé dans plusieurs compositions de gels dosimétriques normoxiques [115].

6. Méthodes de calibration.

Une méthode de calibration consiste à vérifier la réponse du gel par rapport à la dose absorbée avant son utilisation. L'élément le plus important pour l'utilisation du gel polymère comme dosimètre est la précision avec laquelle le gel peut être calibré. La sensibilité aux irradiations de chaque lot de gel diffère selon la même recette de fabrication, cela est dû aux conditions exactes du processus de fabrication (pureté des produits chimiques utilisés, le temps de mélange, la durée et la vitesse de fabrication), les positions temporelles de l'irradiation et de la lecture, ainsi que les différentes modifications de température.

Il existe trois méthodes de calibration pour quantifier la réponse du gel à des doses croissantes.

6.1. La méthode multi faisceau.

Cette méthode de calibration utilise une fiole contenant un à deux litres de gel irradié avec plusieurs faisceaux homogènes de petite taille, de champ identique dans plusieurs endroits espacés sur le même plan. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle nécessite une grande quantité de gel et ne donne qu'un nombre réduit de données (de 6 à 8 points) pour une courbe d'étalonnage [125].

6.2. La méthode multi échantillons.

Plusieurs flacons cylindriques remplis de gel, sont utilisés. Chaque flacon est irradié par deux faisceaux parallèles et opposés avec une dose connue, de manière à obtenir une distribution de dose uniforme. Cette méthode est la plus simple et la plus répandue, mais nécessite l'utilisation de flacons à parois minces pour éviter la rétrodiffusion. Elle permet d'obtenir une courbe d'étalonnage avec peu de points [61].

6.3. La méthode de rendement en profondeur.

Cette méthode consiste à irradier, avec un seul faisceau, un long tube rempli de gel et placé sur l'axe de celui-ci, on obtient alors une distribution de dose le long de l'axe d'irradiation (courbe de rendement en profondeur). Cette technique favorise l'obtention de plusieurs points de mesure.

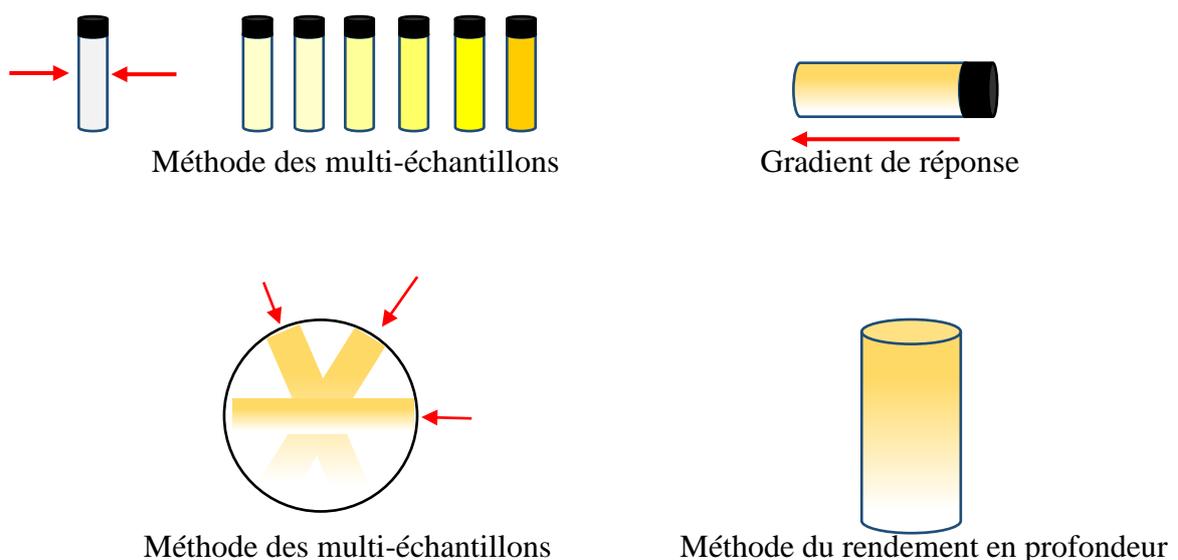


Figure 2.5. Méthodes d'étalonnage en dosimétrie par gels [127].

Pendant l'acquisition des images en IRM, il est important de tenir compte de l'homogénéité du champ magnétique de l'antenne tête, pour avoir plus de précision. Notons que la région homogène du champ magnétique dans l'antenne tête, est de 12 cm. De ce fait, pour avoir plus de précision dans la mesure des R_2 , il est essentiel de cibler la région du gel où le champ est homogène [126].

7. Lecture par IRM.

Le changement de contraste dans les images par IRM, des tubes de polymères, après irradiation, a permis d'établir une relation entre le taux de relaxation transversale ($R_2 = 1/T_2$) et la dose D absorbée par le gel. Il est à noter que le taux de relaxation longitudinale ($R_1 = 1/T_1$) change également après l'irradiation mais de manière peu significative par rapport à R_2 .

La dosimétrie par IRM est basée sur l'étude des variations du signal de résonance qui résulte de l'accroissement des vitesses de relaxation après irradiation d'un milieu de détection radiosensible.

L'analyse du milieu irradié au moyen des techniques de résonance magnétique nucléaire (RMN), permet la mesure locale des variations du signal de résonance, à partir desquelles sont déterminées les distributions de doses produites au cours de l'irradiation. La réalisation d'une dosimétrie volumique par IRM nécessite donc de disposer d'un milieu équivalent tissu (gel) présentant une réponse relaxométrique aux radiations ionisantes et d'une méthode d'imagerie quantitative de résonance magnétique, rapide, précise et reproductible [123].

7.1. Principe de l'IRM

a. Phénomène de résonance magnétique nucléaire

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire est basée sur les atomes qui ont des nombres impairs de protons (H, P, C), en particulier l'hydrogène, qui se trouve en abondance dans le corps humain à cause de l'eau qui constitue 75% des tissus biologiques. Le proton a une charge positive et tourne sur lui-même, le mouvement de chaque particule qui tourne induit un moment cinétique I appelé « spin ». De plus, toute charge électrique qui tourne engendre un champ magnétique appelé moment magnétique $\vec{\mu}$.

$$\mu = \frac{h}{2\pi} \gamma I \quad (2.35)$$

h est la constante de Planck, γ est le rapport gyromagnétique caractéristique du noyau ($\gamma/2\pi = 42,6$ MHz/Tesla pour le proton).

Un proton soumis à un champ magnétique statique \vec{B}_0 , acquiert un mouvement de précession autour de l'axe de ce champ (figure 2.6), avec une fréquence ν_0 appelée fréquence de Larmor

$$\nu_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \quad (2.36)$$

A l'échelle macroscopique, Il en résulte une aimantation \vec{M}_0 , dirigée selon \vec{B}_0 , appelée aimantation longitudinale [128] (figure 2.7).

$$\vec{M}_0 = \sum_{i=1}^n \vec{\mu}_i \quad (2.37)$$

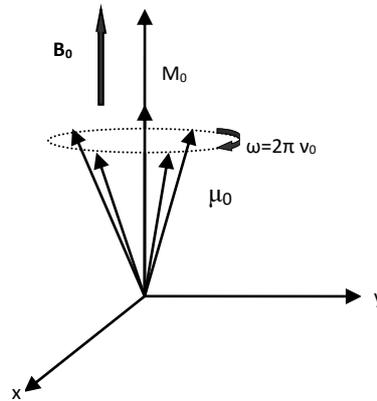


Figure 2.6. Précession des moments magnétiques autour de l'axe du champ magnétique \vec{B}_0 .

Le phénomène de résonance magnétique est obtenu lorsqu'on superpose au champ magnétique \vec{B}_0 , un champ magnétique tournant \vec{B}_1 (onde radiofréquence) qui lui est perpendiculaire et dont la fréquence est la fréquence de Larmor ν_0 du composé considéré. L'aimantation \vec{M}_0 bascule alors sur le plan (XY), et se trouve ainsi dans un état instable. Dès la fin de l'excitation, il y'a retour à l'état d'équilibre et l'aimantation est alors décomposée en deux relaxations : (i) la relaxation longitudinale durant un temps T_1 et (ii) la relaxation transversale durant le temps T_2 [128].

La relaxation longitudinale est la repousse de l'aimantation longitudinale \vec{M}_z après l'arrêt de l'onde RF. La repousse de \vec{M}_z est progressive au cours du temps et atteint sa valeur d'équilibre \vec{M}_0 selon une exponentielle croissante de constante de temps $R_1 = 1/T_1$:

$$\mathbf{M}_z = \mathbf{M}_0 \cdot (1 - e^{-R_1 \cdot t}) \quad (2.38)$$

R_1 (s^{-1}) et T_1 (s) sont respectivement la vitesse et le temps de relaxation longitudinale. La relaxation longitudinale dépend des interactions entre les spins et le milieu environnant, on l'appelle également relaxation spin-réseau.

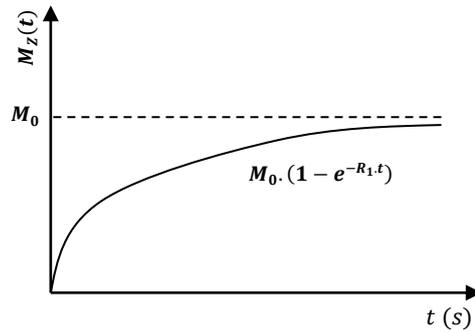


Figure 2.7. Courbe de repousse de l'aimantation longitudinale (M_z).

L'état d'équilibre est donc perturbé par application sur le système de spins, d'une onde radiofréquence, de composante magnétique \vec{B}_1 . La résonance a lieu lorsque la fréquence de rotation du champ magnétique tournant \vec{B}_1 est égale à la fréquence de Larmor ν_0 . Les spins se mettent alors en phase sur le cône de précession, inclinés d'un angle θ par rapport à l'axe OZ et il apparaît une composante transversale d'aimantation (\vec{M}_{T_0}) qui tourne à la fréquence ν_0 dans le plan transversal perpendiculaire à \vec{B}_0 (figure 2.6).

Cette composante engendre alors dans une bobine de réception, un signal sinusoïdal qui est le signal de résonance (figure 2.8) :

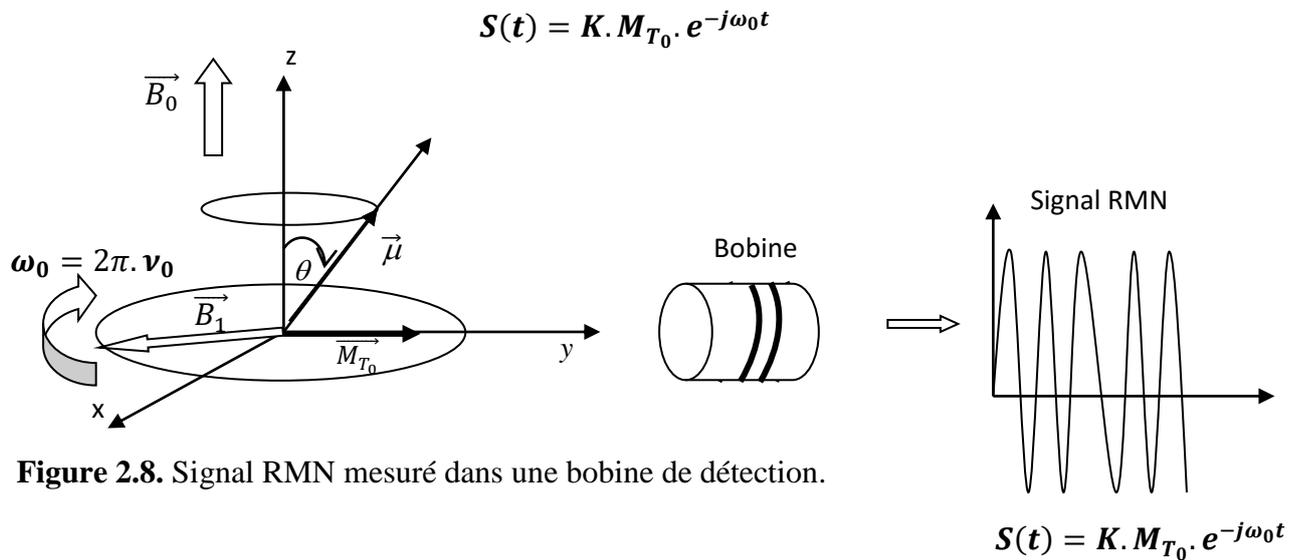


Figure 2.8. Signal RMN mesuré dans une bobine de détection.

Dès l'arrêt de l'impulsion radiofréquence, un déphasage des spins rapide a lieu, l'aimantation transversale et donc le signal de résonance, décroît selon une loi exponentielle (figure 2.8) avec une constante de temps $R_2^* = 1/T_2^*$:

$$\mathbf{M}_T(t) = \mathbf{M}_{T_0} \cdot e^{-R_2^* t} \quad (2.39)$$

R_2^* (s^{-1}) et T_2^* (s) sont respectivement la vitesse et le temps de relaxation transversale apparents.

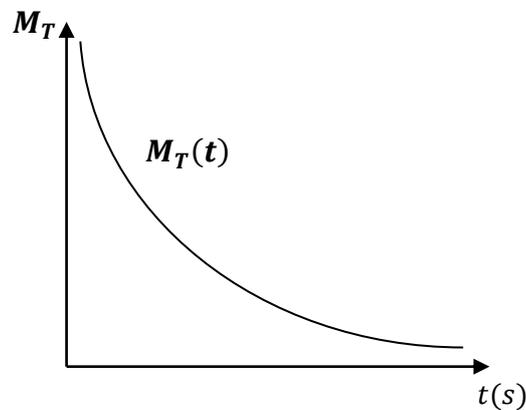


Figure 2.9. Amortissement de l'aimantation transversale à l'arrêt de l'onde radiofréquence.

Cependant, l'effet des hétérogénéités du champ magnétique statique ΔB_0 et celui de l'interaction des spins nucléaires entre eux, sur la relaxation transversale, qui se traduisent par le déphasage des spins, conduit à une mesure de temps de relaxation transversale apparent T_2^* qui est donné par l'équation suivante :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0 \quad (2.40)$$

Lorsque le champ magnétique est homogène ($\Delta B_0 = 0$), la vitesse de relaxation apparente (R_2^*) est égale à la vitesse de relaxation intrinsèque (R_2) qui dépend des interactions entre spins figure (2. 9). La relaxation transversale est appelée également relaxation spin-spin, sa valeur augmente sous l'influence de divers facteurs, notamment la viscosité du milieu et la présence de substances paramagnétiques.

b. Le signal de résonance

L'application d'une onde radiofréquence pendant une durée t , très inférieure aux temps de relaxation T_1 et T_2 , fait tourner l'aimantation longitudinale M_0 d'un angle θ dans le plan vertical YOZ [128-129] (Figure 2.9) :

$$\theta = \gamma \cdot B_1 \cdot t \quad (2.41)$$

B_1 est l'intensité de la composante magnétique de l'onde radiofréquence.

A l'arrêt de l'impulsion radiofréquence, la réduction de l'aimantation transversale (relaxation transversale) est bien plus rapide que la repousse de l'aimantation longitudinale (relaxation longitudinale). Le vecteur d'aimantation \vec{M} est constitué d'une composante transversale \vec{M}_{XY}

et d'une composante longitudinale \vec{M}_z . Comme le vecteur \vec{M} continue à précesser autour de \vec{B}_0 , son extrémité décrit une spirale sur une surface en forme de pavillon de trompette (figure 2.10). La composante transversale \vec{M}_{xy} , décrit une spirale dans le plan (XOY) avec la fréquence de Larmor et induit dans la bobine de détection placée dans le plan XOY, de coefficient d'amplification K , un signal de résonance sinusoïdal amorti (figure 2.9) avec la vitesse de relaxation R_2^* :

$$S(t) = K \cdot M_0 \cdot \sin(\theta) \cdot e^{-j\omega_0 t} \cdot e^{-R_2^* t} \quad (2.42)$$

Ce signal ou onde de radiofréquence, est appelé signal d'induction libre ou Free Induction Decay (FID). La valeur du signal est maximale pour une impulsion $\theta = 90^\circ$ qui amène l'aimantation longitudinale dans le plan transversal [128,129].

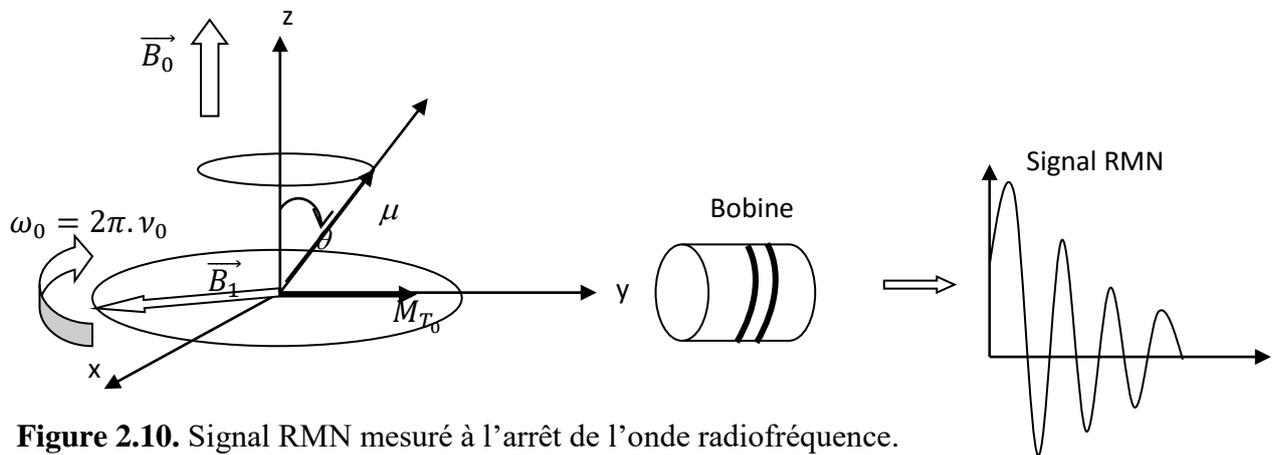


Figure 2.10. Signal RMN mesuré à l'arrêt de l'onde radiofréquence.

$$S(t) = K \cdot M_0 \cdot \sin(\theta) \cdot e^{-j\omega_0 t} \cdot e^{-R_2^* t}$$

c. Formation de l'image de résonance.

Le signal recueilli provient de l'ensemble des tissus soumis à l'impulsion 90° . Pour individualiser les signaux correspondant aux différents pixels qui constitueront l'image, on a recours à une technique de codage de l'espace par la fréquence [12]. Le codage de l'espace est l'utilisation de gradients linéaires magnétiques. Ces gradients, créés par des bobines de gradients, se superposent au champ magnétique principal \vec{B}_0 [128,129].

La localisation spatiale du signal s'effectue en deux temps, le premier définissant l'orientation d'un plan de coupe, le deuxième localisant les différents pixels sur la coupe [12]. La sélection de la coupe d'un volume se fait pendant l'application de l'impulsion 90° . Pour réaliser une image, il faut d'abord sélectionner à l'intérieur d'un volume donné, un plan de coupe pour

lequel on applique un gradient magnétique appelé gradient de sélection de coupe G_{SS} . Puis, à l'intérieur de ce plan de coupe, chaque pixel est localisé selon son rang de ligne et de colonne dans la matrice. Le codage dans ces deux directions orthogonales est obtenu grâce à l'application successive de deux gradients de champ supplémentaires : le gradient de codage de phase G_{ϕ} où on sélectionne les différentes lignes et le gradient de lecture ou de fréquence G_{ω} pour sélectionner les différentes colonnes [128].

Cette méthode permet d'acquérir l'information d'une seule ligne. Pour obtenir les autres lignes de la matrice, il faut appliquer pour chacune, le gradient de codage de phase suivi du gradient de codage de fréquence. La même opération est répétée pour Np lignes avec un temps de répétition TR et un nombre de passages Nex sur la même ligne (figure 2.11).

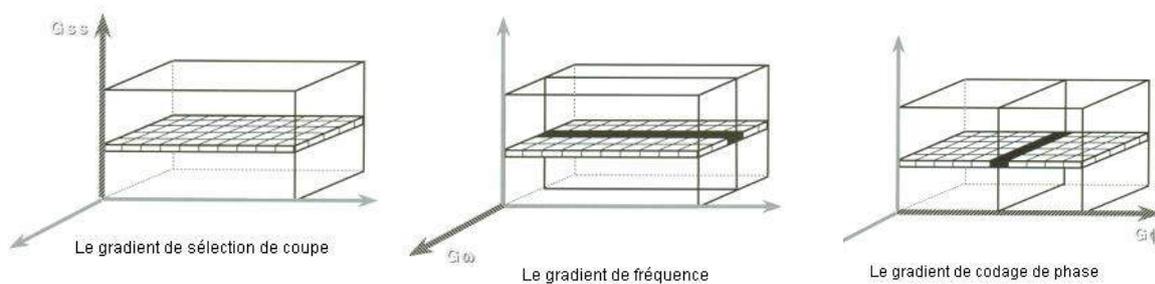


Figure 2.11. Gradients de localisation du signal [128].

La séquence écho de spin est la séquence de base en IRM. Elle consiste à appliquer une impulsion de 90° , les spins se déphasent donc rapidement à cause des inhomogénéités du champ d'origine moléculaire et d'inhomogénéité propre au champ \vec{B}_0 , l'aimantation transversale disparaît rapidement en T_2^* ou en signal FID. Une application d'une impulsion 180° inverse les déphasages sans modifier le sens de la rotation des spins. Au bout d'un temps T_E , les spins seront de nouveau en phase. L'intervalle de temps entre les deux impulsions successives de 90° et 180° est $T_E/2$, ou T_E est le temps d'écho, le temps de mesure du signal. Afin de calculer le taux de relaxation transversale R_2 , la séquence la plus utilisée est la séquence multi-spin-écho, elle consiste à l'application de n impulsions de 180° après l'impulsion 90° (figure 2.12).

L'intensité mesurée du signal en utilisant la séquence écho de spin, avec un temps d'écho T_E , obéit à l'équation suivante :

$$S = S_0 e^{-R_2 T_E} \quad (2.43)$$

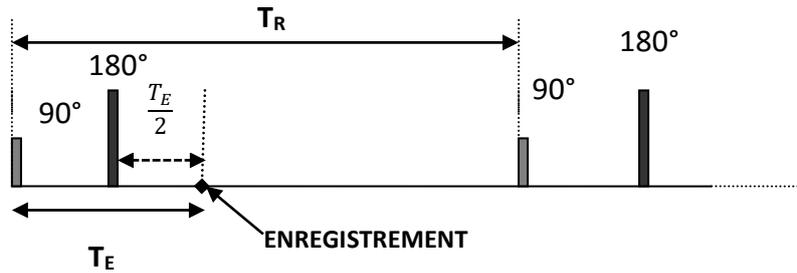


Figure 2.12. Séquence spin écho (T_E temps d'écho et T_R temps de répétition)

La séquence multi écho de spin consiste à appliquer après l'impulsion 90° , une succession de n impulsions de 180° aux instants $\frac{iT_2}{2}$ ($i = 1, \dots, n$) (Figure 2.12).

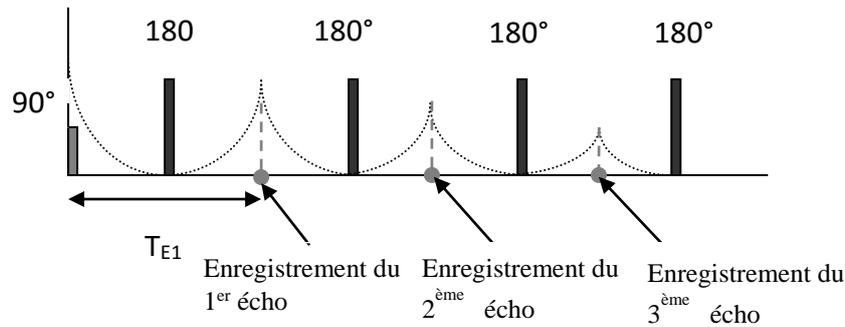


Figure 2.13. La séquence multi-spin-écho (T_E temps d'écho)

Le changement de contraste dans les images par IRM des tubes de polymère après l'irradiation, a permis d'établir une relation entre le taux de relaxation transversal ($R_2 = 1/T_2$) et la dose absorbée D par le gel. Cependant, le taux de relaxation longitudinal ($R_1 = 1/T_1$) change après l'irradiation mais légèrement par rapport à R_2 . Ces deux paramètres sont donnés par :

$$R_i = R_{i0} + \alpha_i \cdot D \quad (2.44)$$

R_{i0} (s^{-1}) est la vitesse de relaxation du milieu avant irradiation et α_i ($s^{-1}Gy^{-1}$) est la sensibilité relaxométrique où la vitesse de relaxation du gel.

Cependant, nous nous concentrons sur la mesure de la vitesse de relaxation transversale R_2 . En effet, en comparaison à R_1 , R_2 est plus sensible aux modifications du gel après irradiation. De plus, la mesure de R_2 par les séquences d'IRM est plus rapide que la mesure de R_1 [130].

On détermine la valeur de R_2 à partir de la courbe de décroissance de l'aimantation transversale en fonction du temps, en utilisant la séquence d'écho de spin ou bien la séquence multiple spin écho [123].

8. Lecture par Tomodensitométrie X.

L'utilisation de la tomodensitométrie (TDM) par rayons-x pour évaluer les gels est une technique relativement nouvelle. Des études de faisabilité [5, 95,131-134] ont indiqué que celle-ci a un potentiel en tant que modalité d'imagerie 3D pour la dosimétrie de gel, et est une technique d'évaluation alternative prometteuse pour l'IRM. La TDM se base sur le principe de l'évolution du coefficient d'atténuation linéaire des dosimètres de gel de polymère après irradiation, ce qui permet de visualiser les distributions de doses. La variation du coefficient d'atténuation linéaire est due à une augmentation de la densité du gel. On pense que l'augmentation de la densité est due à une réduction du volume du dosimètre car il n'y a pas de perte de masse associée à l'irradiation [134]. Le nombre de CT augmente quand la dose absorbée augmente et la sensibilité du gel est augmentée par l'augmentation de la concentration du monomère [135]. Les avantages de la tomodensitométrie sont les temps courts d'imagerie. Une étude a été publiée sur les considérations techniques pour l'optimisation de la mise en œuvre des techniques d'évaluation par tomographie par rayons-x des dosimètres de gel de polymère [136]. Cependant, des études antérieures ont montré que la TDM est une méthode moins performante que l'IRM car la dose minimale détectable obtenue pour la TDM est significativement inférieure à celle obtenue en IRM, en raison de la gamme dynamique limitée des TDM et du bruit de l'image [48,135].

Après irradiation du gel polymère, le changement dans le coefficient linéique d'absorption permet d'utiliser le scanner à rayon X pour la mesure de la dose absorbée. Le changement du coefficient linéique d'absorption est lié au changement de la densité d'électrons N_{CT} en unité Hounsfield.

$$N_{CT} = \frac{\mu_{gel} - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \times 1000 \quad (2. 45)$$

μ_{gel} est le coefficient linéique d'absorption du gel, l'échelle Hounsfield s'étend de -1000 pour l'air à +1000 pour l'os.

Le changement dans le coefficient linéique d'absorption est directement lié au changement de la masse volumique du milieu, (par conséquent la variation dans la densité d'électron N_{CT} du gel irradié est proportionnellement liée au changement dans la densité du gel), le résultat de la

mesure de la variation de la masse volumique effectuée sur le gel PAG et MAGIC a montré que celle-ci augmente mais avec des valeurs faibles.

9. Lecture par tomographie informatisée et optique

Gore *et al* [4] ont publié les premiers systèmes de tomographie optique pour la dosimétrie de gel en 1996. Cette technique d'imagerie a montré un grand potentiel en ce sens qu'elle constitue une méthode d'évaluation alternative pour la dosimétrie de gel de polymère et a été utilisée par de nombreux chercheurs. Lors de l'irradiation, la densité optique et la turbidité des gels changent en laissant une signature opaque du rayonnement ionisant. Le mécanisme dose-réponse dépend de la diffusion de la lumière par les microparticules connues sous le nom de polymères produits par rayonnement. L'atténuation d'une radiation de lumière collimatée causée par la diffusion, est directement liée à la dose de rayonnement absorbée. Les fantômes cylindriques conviennent le mieux à cette méthode, cependant, les fantômes anthropomorphes en 3D créent un défi technique, en particulier pour mesurer les distributions de dose en 3D [48,62,138,139].

La théorie du scanner optique est similaire à celle du scanner à rayon-x. En appliquant un rayonnement de balayage optique comme le laser ou un faisceau de lumière incohérente, l'information est détectée par un photo-détecteur, la loi de Beer permet alors de mesurer l'intensité I du faisceau lumineux détecté en fonction de l'intensité initiale I_0 en l'absence du gel et en fonction du coefficient d'atténuation optique μ selon l'équation suivante :

$$I = I_0 \exp\left[-\int \mu(s) ds\right] \quad (2. 46)$$

s est la distance parcourue par le rayonnement à travers le gel.

La formation des macromolécules de polymères dans le gel après l'irradiation, le rend opaque et par conséquent cela provoque un changement dans la densité optique (OD).

$$\Delta(\text{OD}) = (\text{OD})_{\text{gelI}} - (\text{OD})_{\text{gel}} = \log \frac{I_{\text{gel}}}{I_{\text{gelI}}} \quad (2. 47)$$

$(\text{OD})_{\text{gel I}}$ est la densité optique du gel irradié et $(\text{OD})_{\text{gel}}$ est la densité optique du gel non irradié.

10. Lecture par ultrasons.

L'échographie est une autre modalité d'imagerie qui est également une technique d'évaluation des dosimètres de gel de polymère. Des études ont tenté de démontrer le potentiel de

l'échographie en tant que technique d'évaluation en 3D de la dosimétrie de gel de polymères. L'échographie est une technique d'imagerie bien connue, non invasive et facilement applicable à une grande variété de matériaux, à des coûts considérablement inférieurs à ceux de l'IRM. Elle peut être utilisée pour évaluer les changements structurels significatifs qui se produisent dans le gel après l'irradiation. Les paramètres ultrasonores de la vitesse acoustique de propagation, d'atténuation et de signal transmis sont mesurés en fonction de la dose absorbée. Beaucoup plus de recherches doivent être menées dans ce domaine, avant que les ultrasons ne soient usuellement utilisés dans la dosimétrie de gel de polymères, car cette méthode doit être complètement développée [48,140].

11. Lecture par spectroscopie vibrationnelle

La spectroscopie vibrationnelle ou spectroscopie Raman, est une technique d'évaluation des gels après l'irradiation. Des études ont été entreprises pour étudier les changements de réticulation au cours de la copolymérisation de gels de Polyacrylamide dans la gamme spectrale de 200-3500 cm^{-1} . On a constaté que les bandes vibrationnelles diminuaient en amplitude avec l'augmentation de la dose de rayonnement absorbée résultant de la copolymérisation. Il a été démontré que la spectroscopie vibrationnelle pourrait être utilisée pour associer des bandes vibrationnelles à des liaisons moléculaires particulières, offrant un outil unique pour mieux comprendre la nature de la polymérisation. La spectroscopie vibrationnelle peut potentiellement être capable de mesurer les distributions de dose dans les gels de polymères [48,141].

12. Propriétés du gel de polymères.

12.1. L'effet de l'oxygène.

Le processus de la polymérisation est initié par des radicaux libres formés à partir de la radiolyse de l'eau dans la composition de gel. Ces radicaux libres se combinent avec les monomères qui les rendent réactifs. L'oxygène moléculaire agit cependant, comme éliminateur de ces radicaux libres et les empêche donc d'initier le processus de la polymérisation [26,58,85,86,112]. Même des traces d'oxygène dans le mélange de gel peuvent conduire à la défaillance de celui-ci en tant que dosimètre efficace. Un composant important de la fabrication de dosimètres de gel de polymère est l'élimination de l'oxygène du flacon de réaction ou de la hotte, par le barbotage d'un gaz inerte. Par exemple l'azote ou l'argon, à travers l'eau qui est utilisée dans la composition du gel avant de rajouter les autres ingrédients. Il est donc important de s'assurer que le type et la qualité des joints utilisés sur les cuves ne

permettent pas la diffusion d'oxygène dans le récipient. Le maintien d'un environnement hypoxique strict est un inconvénient important des dosimètres de gel de polymères, il a rendu le processus de la dosimétrie de gel de polymères difficile à mettre en œuvre en pratique clinique. Cependant, avec l'avènement des dosimètres de gel de polymères normoxiques, comme décrit ci-dessus, l'environnement hypoxique strict n'est plus exigé. Les dosimètres de gel de polymères normoxiques peuvent être fabriqués dans des conditions atmosphériques normales. Cependant, le développement des dosimètres de gel de polymères normoxiques n'est qu'au stade de recherche et il reste beaucoup de travail à faire pour pouvoir comprendre et intégrer pleinement les dosimètres de gel de polymères normoxiques dans la pratique clinique [26].

12.2. L'effet de la lumière.

L'initiation du processus de la polymérisation doit être faite par la radiolyse de l'eau qui conduit à la production de radicaux libres, comme indiqué ci-dessus. Cependant, un certain nombre d'initiateurs alternatifs existent. Une lumière vive, en particulier la lumière du soleil, peut initier la photo polymérisation du gel avant qu'il ne soit irradié, ce qui provoque par conséquent, la dégradation de la sensibilité du gel. Les dosimètres de gels de polymères doivent donc être fabriqués, irradiés et stockés loin des sources lumineuses puissantes [26,58].

12.3. L'effet de la température.

Il existe plusieurs phases où la température joue un rôle important dans la fabrication du gel. La première étape de la procédure de fabrication nécessite une température élevée pour faciliter le mélange de la gélatine et de l'eau. La gélatine doit être ajoutée pendant que l'eau est à température ambiante pour éviter la formation de grumeaux de gélatine. Une fois la gélatine trempée dans l'eau, le mélange est ensuite chauffé à $\sim 50^\circ\text{C}$ pour s'assurer que la gélatine soit complètement dissoute dans l'eau [98]. La température du mélange doit être maintenue en dessous de 55°C lors du mélange des monomères pour éviter la pré-polymérisation qui pourrait être due à la température de la solution. Après la fabrication, la température du gel doit être maintenue à un niveau bas pour que le gel s'installe dans le récipient dans lequel il a été placé. Salomons a montré qu'une augmentation de la température se produit dans un dosimètre de gels de polyacrylamide pendant et immédiatement après l'irradiation à cause des réactions de polymérisation exothermique [142]. Ce changement de température peut affecter les réactions de la polymérisation dans le dosimètre de gels et peut, par conséquent, conduire à un étalonnage imprécis des images de celui-ci. Afin de minimiser

l'effet de cet objet sur les cartes de doses produites par les dosimètres de gels, la taille, la forme et la température des dosimètres de gels doivent être contrôlées.

Au cours de l'imagerie par résonance magnétique, la température du gel de polymère a un effet très significatif sur sa sensibilité à la dose de ce dernier. Plusieurs auteurs ont constaté une augmentation de cette sensibilité lorsque la température diminue [143,144]. Cet effet est dû à un changement des taux d'échange des protons dans le gel lorsque la température varie. Lorsque la température diminue, le mouvement des protons de l'eau devient plus lent. Cela augmente le taux d'échange d'énergie entre les protons [58]. Il a également été constaté que même un changement de l'ordre 1°C à l'intérieur d'un fantôme, peut donner lieu à des différences de dose d'environ 50 cGy lors de la mesure de celle-ci par IRM [143]. La température d'un gel pendant le processus d'imagerie doit être maintenue constant pour éviter des changements dans les taux de relaxation. Le gel doit être conservé dans des conditions de température contrôlées, comme celles de la salle d'IRM, pendant au moins 12 heures avant l'imagerie pour laisser le temps au dosimètre de s'équilibrer aux alentours de la température de balayage [26].

12.4. Effet de la concentration des monomères.

La sensibilité à la dose du R_2 d'un gel peut être augmentée en augmentant la teneur totale du monomère du gel [143]. Les concentrations typiques des monomères se situent entre 3 et 9% du poids total. Une augmentation de la concentration des monomères est toutefois limitée par la faible solubilité du bis et la cristallisation du gel qui peut se produire pendant le stockage [74]. En outre, certains monomères utilisés dans la dosimétrie de gels de polymères peuvent être des acides forts. De ce fait, des concentrations élevées peuvent affecter négativement au cours du temps, la gélatine dans le dosimètre de gels. Afin de produire la plus forte sensibilité à la dose de R_2 , la proportion relative de chacun des comonomères individuels (% C), s'est révélée de 50% de la teneur totale des comonomères [143]. Ce résultat a été soutenu par l'étude de l'effet de l'échange chimique sur le transfert de magnétisation dans des gels de polyacrylamide [26,145].

12.5. Effet du vieillissement du gel.

Contrairement aux problèmes rencontrés sur les gels de Fricke où il y a une diffusion des ions ferriques au cours du temps, dégradant ainsi l'information spatiale contenue dans le dosimètre de gel, les dosimètres de gels de polymères ne sont pas limités par les contraintes de temps [146]. Une seule exception est cependant à noter, il s'agit de l'évolution dans le temps de la

réponse à la dose qui survient après l'irradiation du gel lorsque les processus de la polymérisation se produisent à haut débit et peuvent conduire à des erreurs dans l'utilisation de flacons d'étalonnage et de fantômes séparés. Dans une étude sur la stabilité de la structure dosimétrique du gel polymère, De Deene a trouvé que les 12 heures après l'irradiation produisent des erreurs significatives dues à l'instabilité chimique du gel de polymères [147]. Il est cependant important de noter, que la plupart des dosimètres de gels de polymères conservent une stabilité temporelle raisonnable pendant plusieurs jours [26].

13. Conclusion.

Les techniques de dosimétrie de gels présentent un certain nombre d'avantages par rapport aux dosimètres conventionnels [16]. Parmi ces avantages nous pouvons noter :

- l'indépendance de la direction et de la qualité de la radiation ainsi que du débit de dose ;
- l'intégration de la dose pour un certain nombre de champs de traitement séquentiels,
- l'évaluation d'un volume complet en une seule mesure,
- l'équivalence aux tissus mous,
- le changement physique dans le volume irradié qui peut être visualisé,
- Une véritable dosimétrie 3D.

Les dosimètres de gel peuvent être préparés dans un fantôme anthropomorphe et se sont révélés être un dispositif utile pour afficher des distributions de dose en 3D. Les distributions de dose reflétées sont facilement comparées aux distributions de doses calculées pour la validation avec le plan de traitement. Les dosimètres conventionnels actuels peuvent être fastidieux et longs à utiliser, en particulier si une distribution de dose 3D est exigée, ils nécessitent un certain nombre de facteurs de correction. La mesure de forts gradients de dose nécessite que le dosimètre soit le plus petit possible et qu'il ne perturbe pas le champ de radiations. Un nombre limité de points peut être aussi mesuré en même temps, aucun dosimètre ne peut fournir des informations dosimétriques dans un volume. Un tel dosimètre volumétrique est nécessaire si des traitements complexes conformes, modulés en intensité et stéréotaxiques doivent être évalués et affichés [95, 96]. Lorsqu'on envisage l'utilisation de dosimètres de gel pour la vérification de l'IMRT [97] a montré que la dosimétrie de gel est la méthode de choix pour la vérification dosimétrique, car elle est capable de détecter des inexactitudes de calcul, des données de rayonnement inadéquates ou des dysfonctionnements du système linéaire, accélérateur, erreur dans le transfert du plan de traitement ou des coordonnées isocentriques. La dosimétrie de gel a un grand nombre d'applications dans un

large éventail de problèmes de dosimétrie. Cependant, des contraintes méthodologiques font apparaître la nécessité d'améliorer cette technique, en particulier en termes d'exactitude de la mesure de la dose [98].

CHAPITRE 3

MODELISATION MATHEMATIQUE DE LA REPONSE DU GEL MAGIC A UNE IRRADIATION.

1. Introduction

Le signal en IRM est directement lié à la densité de protons. Cependant, l'intensité de ce signal dépend du temps de relaxation du proton considéré qui varie en fonction de la situation environnementale de celui-ci. En effet, lors d'une mesure par IRM, le temps de relaxation d'un proton appartenant à un monomère sera différent de celui d'un proton appartenant à un polymère. Ce qui entraîne des intensités de signal différentes.

Par ailleurs, la densité d'un volume contenant des monomères sera différente de celle d'un volume contenant des polymères. De ce fait, les coefficients massiques d'atténuation des RX de ces deux volumes, seront différents et donneront donc des intensités de signal différentes. Dans ce chapitre nous avons développé un modèle mathématique basé sur l'analyse compartimentale, pour étudier les variations des densités de protons de chaque catégorie de protons. Nous avons également établi les expressions du signal IRM pour chacune des catégories de protons.

2. Description du modèle proposé.

Comme présenté dans le chapitre précédent, le dosimètre du gel polymère est très souvent composé de plus de 80% d'eau. La polymérisation initiée par une radiation ionisante, se produit à travers le mécanisme de la radiolyse de l'eau, donc des radicaux libres. Le processus général de la polymérisation peut être décomposé en quatre étapes différentes ; la formation des radicaux libres, l'initiation, la propagation et la terminaison [123].

Pour établir les équations décrivant les variations des densités de protons, nous avons classé les différents protons contribuant à la formation du signal de résonance magnétique, donc la valeur de R_2 du gel, en plusieurs catégories, formant chacune un compartiment. Deux classes de protons apparaissent clairement, celle des protons mobiles (protons de l'eau et ceux des monomères), et celle des protons de gélatine et des polymères [1,148-149]. Chaque compartiment a un taux de relaxation spécifique, la moyenne pondérée de ces taux de relaxation constitue la valeur de R_2 mesurée.

Aussi, nous avons considéré un modèle constitué de trois compartiments [150]. Le compartiment 1 est celui des $P_1(t)$ protons de monomères, le compartiment 2 est celui des $P_2(t)$ protons des polymères en croissance et enfin le compartiment 3 englobe les $P_3(t)$ protons des polymères formés (figure 3.1).

Lors de l'absorption d'une dose de rayonnement, les protons du compartiment des monomères sont progressivement transférés à celui des polymères. Cependant, la polymérisation peut se terminer de manière précoce par l'action des radicaux libres de l'eau pendant l'irradiation [151].

De ce fait, nous considérons que les $P_1(t)$ protons des monomères du compartiment 1 sont d'abord transférés, après l'amorçage vers un compartiment 2 des polymères en croissance, avec une probabilité de transfert par unité de temps p_1 proportionnelle au débit de dose absorbée \dot{D} :

$$p_1(t) = k_1 \dot{D}(t)$$

En fait, cette probabilité est la probabilité d'amorçage de la polymérisation.

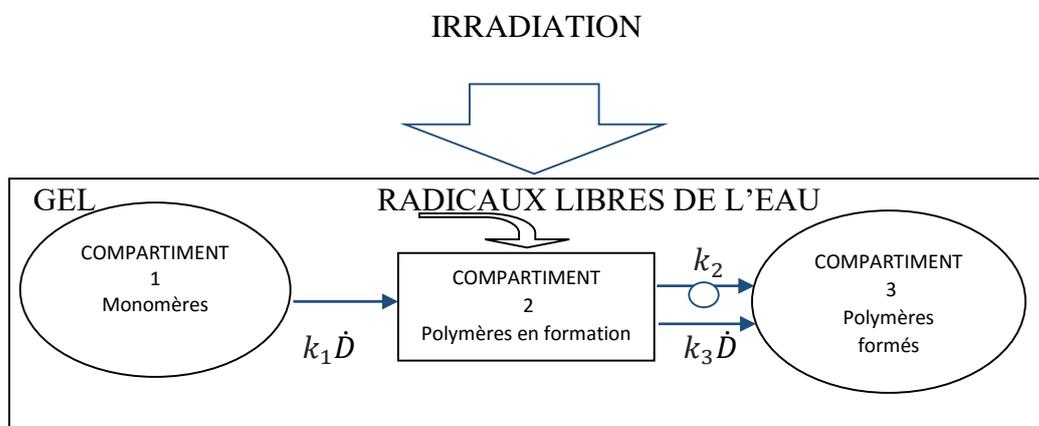


Figure 3.1. Modèle compartimental de la réponse d'un gel de polymères, à une irradiation.

En fonction du type d'irradiations, le débit de dose peut être constant ou variable. Il est constant, dans le cas des irradiations externes conventionnelles. Il a la forme de l'échelon d'Heaviside $\varepsilon(t)$, ce qui se traduit par :

$$\dot{D}(t) = \dot{D} \cdot \varepsilon(t) = \begin{cases} \dot{D} & \text{pour } 0 < t \leq \tau \\ 0 & \text{pour } \tau < t \end{cases}$$

où τ représente la durée de l'irradiation.

Dans le cas des irradiations internes le débit de dose est variable : il est fonction du temps [39]. Dans le cas particulier des irradiations internes (radiothérapie métabolique), ce débit de dose est donné par l'expression ci-dessous :

$$\dot{D} = \frac{k \cdot A(t) \cdot \sum_i n_i \cdot E_i \cdot \phi_i}{m} = \frac{C_X}{m} \cdot A(t) \quad 3.1$$

Avec,

$$C_X = k. \sum_i n_i. E_i. \phi_i$$

Où \dot{D} est le débit de dose (Gy/s), $A(t)$ est l'activité (MBq), n_i est le nombre de radiations ayant une énergie E_i (MeV) émise par transition nucléaire du radioélément X considéré, ϕ_i est la fraction d'énergie émise absorbée par la cible, m est la masse de la cible (kg) et k est un coefficient de proportionnalité constant (Gy.kg/MBq.s.MeV). Le débit de dose \dot{D} , peut donc s'écrire sous la forme ci-dessous :

$$\dot{D} = \frac{C_X}{m}. A(t)$$

3. Mise en équation du modèle proposé.

Lorsque l'irradiation s'arrête, tous les polymères en croissance sont transférés vers le compartiment 3 avec une probabilité de transfert par unité de temps p_2 . Cette probabilité est la probabilité de terminaison d'un polymère en croissance par unité de temps. De plus, au cours de l'irradiation, les radicaux libres de l'eau sont abondants, de ce fait la terminaison de la polymérisation peut être précoce [151]. Ces chaînes de polymères sont transférées dans le compartiment 3 de protons polymériques, mais avec une probabilité de transfert par unité de temps $p_3 = k_3 \dot{D}$, qui représente en réalité la probabilité de terminaison précoce d'un polymère par unité de temps. En effet, chaque polymère en croissance (appartenant donc au compartiment 2) a, entre l'instant t_1 et t_2 , une probabilité $p(\dot{D}) = k_3 \dot{D}(t_2 - t_1)$ d'avoir une terminaison précoce. Dans le cas d'une irradiation interne, cette probabilité n'est théoriquement jamais nulle, puisque l'irradiation est continue. Elle décroît de manière exponentielle car celle-ci est supposée être proportionnelle au débit de dose qui décroît de manière exponentielle.

Il est à noter que ces chaînes de polymères à terminaison précoce, ont un plus faible taux de relaxation que les chaînes de polymères entièrement formées, ce qui réduit les valeurs mesurées de R_2 . De plus, la valeur de R_2 des protons de l'eau et de ceux de la gélatine, reste constante tout au long du processus.

Le modèle de la figure 3.1 peut être décrit par trois équations différentielles du premier ordre [150], chacune correspondant aux variations du nombre de protons dans un des trois compartiments. La première équation établie, est celle des variations du nombre $P_1(t)$ de protons dans le compartiment 1, elle est de la forme :

$$\frac{dP_1(t)}{dt} = -k_1 \dot{D}. P_1(t) \tag{3.2}$$

Ainsi, le modèle compartimental de la figure 3.1 peut être représenté par le système d'équations différentielles du premier ordre ci-dessous :

$$\begin{cases} \frac{dP_1(t)}{dt} = -k_1 \dot{D} \cdot P_1(t) & 3.3 \\ \frac{dP_2(t)}{dt} = +k_1 \dot{D} \cdot P_1(t) - k_2 P_2(t) - k_3 \dot{D} \cdot P_2(t) & 3.4 \\ \frac{dP_3(t)}{dt} = +k_2 P_2(t) + k_3 \dot{D} \cdot P_2(t) & 3.5 \end{cases}$$

Nous étudierons séparément le cas du débit de dose constant (radiothérapie conventionnelle) et celui du débit de dose variable (radionucléide thérapie).

3.1. Cas d'un débit de dose constant.

Lorsque le débit est constant, la solution de ce système d'équations différentielles du premier ordre, est obtenus à l'aide de la transformée de Laplace, définie pour une fonction $f(t)$, par :

$$\tilde{f}(s) = \int_0^{\infty} f(t) \cdot e^{(-s \cdot t)} dt$$

Où $\tilde{f}(s)$ est la transformée de Laplace de $f(t)$ et s est une variable complexe.

Notons par ailleurs, que la transformée inverse de Laplace de $\tilde{f}(s)$ est $f(t)$, donnée par :

$$f(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \tilde{f}(p) \cdot e^{(s \cdot t)} dp$$

De ce fait, la transformée de Laplace du système d'équations différentielles précédent est :

$$\begin{cases} (p - k_1 \dot{D}) \tilde{P}_1(s) + 0 \cdot \tilde{P}_2(s) + 0 \cdot \tilde{P}_3(s) = +P_1(0) \\ -k_1 \dot{D} \tilde{P}_1(s) + (p + k_2 + k_3 \dot{D}) \cdot \tilde{P}_2(s) + 0 \cdot \tilde{P}_3(s) = 0 \\ 0 \cdot \tilde{P}_1(s) + (k_2 + k_3 \dot{D}) \cdot \tilde{P}_2(s) + \tilde{P}_3(s) = 0 \end{cases}$$

Sous forme matricielle, ce dernier devient :

$$\begin{pmatrix} (s - p_1) & 0 & 0 \\ -p_1 & (s + p_2 + p_3) & 0 \\ 0 & (p_2 + p_3) & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{P}_1(s) \\ \tilde{P}_2(s) \\ \tilde{P}_3(s) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} P_1(0) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Avec $p_1 = k_1 \dot{D}$, $p_2 = k_2$ et $p_3 = k_3 \dot{D}$.

La transformée inverse de Laplace permet alors d'obtenir la solution du système considéré, qui est donnée par

$$\begin{cases} P_1(t) = P_1(0) \cdot \exp(-p_1 \cdot t) & 3.6 \\ P_2(t) = \frac{-p_1 \cdot P_1(0)}{p_1 + p_2 + p_3} [\exp(p_1 \cdot t) - \exp(-(p_2 + p_3)t)] & 3.7 \\ P_3(t) = P_2(t) \cdot (p_2 + p_3) & 3.8 \end{cases}$$

Par ailleurs, le nombre total de protons étant constant, il est donc possible d'écrire :

$$P_1(t) + P_2(t) + P_3(t) = P_1(0) \implies P_2(t) + P_3(t) = P_1(0) - P_1(t) \quad 3.9$$

De ce fait, les équations 3.6, 3.8 et 3.9, permettent d'écrire que

$$P_2(t) + P_2(t) \cdot (p_2 + p_3) = P_2(t)(1 + p_2 + p_3) = P_1(0)(1 - \exp(-p_1 \cdot t))$$

D'où,

$$P_2(t) = \frac{P_1(0)}{(1 + p_2 + p_3)} (1 - \exp(-p_1 \cdot t))$$

et

$$P_3(t) = \frac{P_1(0) \cdot (p_2 + p_3)}{(1 + p_2 + p_3)} (1 - \exp(-p_1 \cdot t))$$

A la fin de l'irradiation, d'une durée τ , le débit de dose devient nul, ce qui donne pour $P_1(t)$, $P_2(t)$ et $P_3(t)$, les valeurs ci-dessous :

$$\begin{aligned} P_1(\tau) &= P_1(0) \cdot \exp(-p_1 \cdot \tau) \\ P_2(\tau) &= \frac{-p_1 \cdot P_1(0)}{p_1 + p_2 + p_3} [\exp(p_1 \cdot \tau) - \exp(-(p_2 + p_3)\tau)] \\ P_3(\tau) &= \frac{-p_1 \cdot (p_2 + p_3) \cdot P_1(0)}{p_1 + p_2 + p_3} [\exp(p_1 \cdot \tau) - \exp(-(p_2 + p_3)\tau)] \end{aligned}$$

Cependant, en application de ce que nous avons établi précédemment, tous les polymères en formation c'est-à-dire ceux du compartiment 2 sont transférés au compartiment 3. De ce fait, nous pouvons écrire que :

$$P_1(\tau) = P_1(0) \cdot \exp(-p_1 \cdot \tau), \quad P_2(\tau) = 0$$

$$P_3(\tau) = \frac{-p_1 \cdot (1 + p_2 + p_3) \cdot P_1(0)}{(p_1 + p_2 + p_3)} [\exp(p_1 \cdot \tau) - \exp(-(p_2 + p_3)\tau)]$$

C'est donc les protons contenus dans le compartiment 3, qui vont être à l'origine de la modification de R_2 .

3.2. Cas d'une irradiation interne.

Lorsque l'irradiation est interne, le débit dose n'est pas constant, il est fonction du temps et de la constante radioactive du radioélément X injecté au patient. De ce fait, nous utilisons l'expression du débit établie précédemment :

$$\dot{D}(t) = \frac{C_X}{m} \cdot A(t)$$

En remplaçant \dot{D} , par sa valeur, nous obtenons le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \frac{dP_1(t)}{dt} = -k_1 \frac{C_X}{m} \cdot A(t) \cdot P_1(t) \\ \frac{dP_2(t)}{dt} = +k_1 \frac{C_X}{m} \cdot A(t) \cdot P_1(t) - \left(p_2 + k_3 \frac{C_X}{m} \cdot A(t) \right) \cdot P_2(t) \\ \frac{dP_3(t)}{dt} = + \left(p_2 + k_3 \frac{C_X}{m} \cdot A(t) \right) \cdot P_2(t) \end{cases}$$

Sachant que l'activité en radiothérapie métabolique, décroît de manière exponentielle, c'est-à-dire $A(t) = A(0)e^{(-\lambda t)}$, où $\lambda = Ln2/T_e$ et T_e la période effective du radioélément considéré. Dans le cas des gels, $T_e = T$, T étant la période physique.

Nous avons discrétisé l'espace-temps de la manière suivante :

$$t_i = t_0 + i \frac{mT}{n} \quad \text{pour } 0 < i \leq n \text{ et } t_0 = 0, i \text{ et } n \in N$$

Aussi, nous avons affecté la valeur ξ_i au débit de dose $\dot{D}(t)$ lorsque $t \in]t_i, t_{i+1}]$

$$\dot{D}(t) = \xi_i = \dot{D}(0) \frac{e^{-\lambda t_i} + e^{-\lambda t_{i+1}}}{2} \quad t \in]t_i, t_{i+1}]$$

$$\dot{D}(t) = \dot{D}(0) \frac{e^{-\lambda T \left(\frac{i}{n}\right)} \left(1 + e^{-\lambda T \left(\frac{m}{n}\right)}\right)}{2} = \dot{D}(0) \cdot \frac{1}{2^{\frac{n+im}{n}}} \left(1 + \frac{1}{2^{\frac{m}{n}}}\right) \quad t \in]t_i, t_{i+1}]$$

$$\begin{cases} \frac{dP_{1,i}(t)}{dt} = -k_1 \xi_i \cdot P_{1,i}(t) \\ \frac{dP_{2,i}(t)}{dt} = +k_1 \xi_i \cdot P_{1,i}(t) - (p_2 + k_3 \xi_i) \cdot P_{2,i}(t) \\ \frac{dP_{3,i}(t)}{dt} = (p_2 + k_3 \xi_i) \cdot P_{2,i}(t) \end{cases}$$

Notons que $\dot{D}(0) = \frac{c_X}{m} \cdot A(0)$, alors

$$G = \frac{k \cdot \sum_i n_i \cdot E_i \cdot \phi_i}{m} \cdot A(0)$$

Ce terme rend compte des conditions énergétiques d'irradiation (les énergies émises par le radioélément, les fractions des énergies absorbées), de la masse de la cible, de l'activité administrée et de la constante radioactive du radioélément. Il est égal en définitif, à :

$$G = \frac{\dot{D}(0)}{\lambda}$$

$$\frac{dP_{1,i}(t)}{dt} = -k_1 \xi_i \cdot P_{1,i}(t)$$

Ce qui donne,

$$P_{1,i}(t) = P_{1,i-1}(t_i) e^{-k_1 \xi_i (t-t_i)} \quad t \in]t_i, t_{i+1}]$$

De ce fait,

$$P_1(t) = P_{1,i-1}(t_i) e^{-k_1 \xi_i (t-t_i)} \quad t \in]t_i, t_{i+1}]$$

En ce qui concerne le nombre de protons de polymères en croissance

$$\frac{dP_{2,i}(t)}{dt} = +k_1 \xi_i P_{1,i-1}(t_i) e^{-k_1 \xi_i (t-t_i)} - (p_2 + k_3 \xi_i) \cdot P_{2,i}(t)$$

Il est à noter que $(p_2 + k_3 \xi_i)$ est la probabilité par unité de temps, qu'a un proton appartenant à un de terminaison de la polymérisation

$$P_{2,i}(t) = \frac{k_1 \xi_i P_{1,i-1}(t_i)}{(p_2 + k_3 \xi_i - k_1 \xi_i)} [e^{-k_1 \xi_i (t-t_i)} - e^{-(p_2 + k_3 \xi_i)(t-t_i)}] + P_{2,i-1}(t_i) \cdot e^{-(p_2 + k_3 \xi_i)(t-t_i)}$$

Posons,

$$\zeta_i = \frac{k_1 \xi_i P_{1,i-1}(t_i)}{(p_2 + k_3 \xi_i - k_1 \xi_i)}$$

$$\alpha_i(t) = e^{-k_1 \xi_i (t-t_i)} - e^{-(p_2 + k_3 \xi_i)(t-t_i)}$$

$$\beta_i(t) = P_{2,i-1}(t_i) \cdot e^{-(p_2 + k_3 \xi_i)(t-t_i)}$$

Ce qui donne ;

$$P_{2,i}(t) = \zeta_i \cdot \alpha_i(t) + \beta_i(t) \quad t \in]t_i, t_{i+1}]$$

Par ailleurs,

$$\frac{dP_{3,i}(t)}{dt} = (p_2 + k_3 \xi_i) \cdot P_{2,i}(t) \Rightarrow P_{3,i}(t) = (p_2 + k_3 \xi_i) \int P_{2,i}(t) \cdot dt$$

$$P_{3,i}(t) = \left[\frac{k_1 \xi_i P_{1,i-1}(t_i)}{(p_2 + k_3 \xi_i - k_1 \xi_i)} \left(e^{-(p_2 + k_3 \xi_i) \cdot (t-t_i)} - \frac{(p_2 + k_3 \xi_i)}{k_1 \xi_i} e^{-k_1 \xi_i \cdot (t-t_i)} \right) \right. \\ \left. + \left(P_{1,i-1}(t_i) + P_{2,i-1}(t_i) \right) \left(1 - e^{-(p_2 + k_3 \xi_i) \cdot (t-t_i)} \right) + P_{3,i-1}(t_i) \right]$$

Posons,

$$\zeta_i = \frac{k_1 \xi_i P_{1,i}(t_i)}{(p_2 + k_3 \xi_i - k_1 \xi_i)}$$

$$\gamma_i(t) = e^{-(p_2 + k_3 \xi_i) \cdot (t-t_i)} - \frac{(p_2 + k_3 \xi_i)}{k_1 \xi_i} e^{-k_1 \xi_i \cdot (t-t_i)}$$

$$\delta_i(t) = P_{1,i-1}(t_i) + P_{2,i-1}(t_i) \left(1 - e^{-(p_2 + k_3 \xi_i) \cdot (t-t_i)} \right) + P_{3,i-1}(t_i)$$

Ce qui donne,

$$P_3(t) = \zeta_i \cdot \gamma_i(t) + \delta_i(t) \quad t \in]t_i, t_{i+1}]$$

L'ensemble des calculs des densités de protons aboutit donc à :

$$\left\{ \begin{array}{l} P_1(t) = \pi_i(t) \\ P_2(t) = \zeta_i \cdot \alpha_i(t) + \beta_i(t) \\ P_3(t) = \zeta_i \cdot \gamma_i(t) + \delta_i(t) \end{array} \quad t \in]t_i, t_{i+1}] \right\}$$

Avec,

$$\pi_i(t) = P_{1,i-1}(t_i) e^{-k_1 \xi_i \cdot (t-t_i)}$$

$$\zeta_i = \frac{k_1 \xi_i P_{1,i}(t_i)}{(p_2 + k_3 \xi_i - k_1 \xi_i)}$$

$$\alpha_i(t) = e^{-k_1 \xi_i \cdot (t-t_i)} - e^{-(p_2 + k_3 \xi_i) \cdot (t-t_i)}$$

$$\beta_i(t) = P_{2,i-1}(t_i) \cdot e^{-(p_2 + k_3 \xi_i) \cdot (t-t_i)}$$

$$\gamma_i(t) = e^{-(p_2 + k_3 \xi_i) \cdot (t-t_i)} - \frac{(p_2 + k_3 \xi_i)}{k_1 \xi_i} e^{-k_1 \xi_i \cdot (t-t_i)}$$

$$\delta_i(t) = P_{1,i-1}(t_i) + P_{2,i-1}(t_i) \left(1 - e^{-(p_2 + k_3 \xi_i) \cdot (t-t_i)} \right) + P_{3,i-1}(t_i)$$

Les courbes de la figure 3.1 donnent l'allure générale des variations des nombres de protons pour chacune des catégories

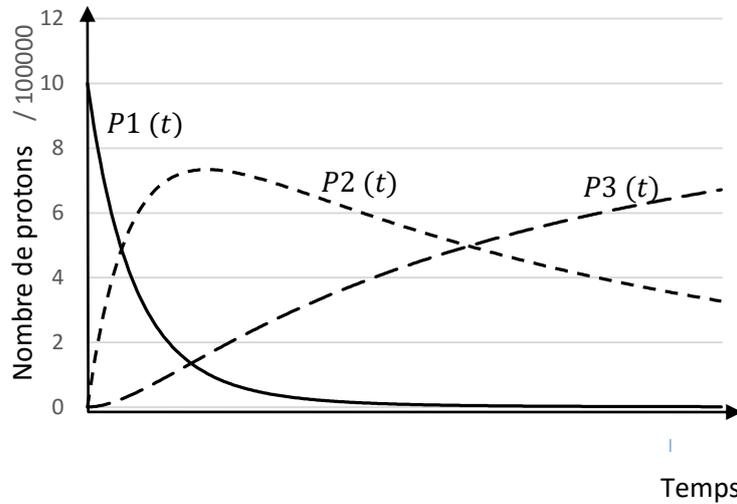


Figure 3.2. Variations temporelles du nombre de protons par compartiment (les valeurs considérées pour les différents paramètres ont été choisies de manière arbitraire)

4. Modélisation mathématique du signal IRM.

Le signal en IRM est donné par l'expression ci-dessous :

$$S = k \cdot \rho_p \cdot \frac{\sin(\theta) \cdot \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}}}{\left(1 - \cos(\theta) \cdot e^{-\frac{TE}{T_1}}\right)}$$

Où k est une constante d'échelle instrumentale, ρ_p la densité protonique, T_1 le taux de relaxation longitudinale, T_2 le taux de relaxation transversale (spin-spin), T_2^* est le taux de relaxation transversale (spin-spin + champs dû aux inhomogénéités), TE est le temps d'écho, TR est le temps de répétition et θ est l'angle de basculement.

En considérant le modèle que nous avons établi, nous avons donc deux grands types de protons, celui des protons appartenant à un polymère et celui des protons qui n'appartiennent pas à un polymère. La densité de protons du premier type est notée $\rho_{p,1}$ et celle du second type est notée $\rho_{p,2}$. Il est à noter que $\rho_{p,1} + \rho_{p,2} = \rho_{p,0}$ où $\rho_{p,0}$ est la densité initiale de protons, c'est-à-dire en d'autres termes, celle d'un échantillon non irradié.

4.1. Cas d'une irradiation à débit constant.

Considérons alors deux échantillons de gel, le premier n'ayant été soumis à aucune irradiation et le second ayant été soumis à une irradiation à débit de dose \dot{D} constant, τ étant la durée de l'irradiation.

Pour l'échantillon non irradié, l'intensité du signal est donnée par :

$$S_0 = k \cdot \rho_{p,0} \cdot \frac{\text{Sin}(\theta) \cdot \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}}}{\left(1 - \text{Cos}(\theta) \cdot e^{-\frac{TE}{T_1}}\right)}$$

Pour l'échantillon irradié, l'intensité du signal est donnée par :

$$S_1 = k \cdot \rho_{p,1} \cdot \frac{\text{Sin}(\theta) \cdot \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}}}{\left(1 - \text{Cos}(\theta) \cdot e^{-\frac{TE}{T_1}}\right)} + k \cdot \rho_{p,2} \cdot \frac{\text{Sin}(\theta) \cdot \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}}}{\left(1 - \text{Cos}(\theta) \cdot e^{-\frac{TE}{T_1}}\right)}$$

Où T_{2p}^* est le temps de relaxation transversale des protons appartenant à un polymère.

$$\rho_{p,1} = \rho_{p,0} \exp(-p_1 \cdot \tau)$$

$$\rho_{p,2} = \rho_{p,0} \frac{-p_1 \cdot (1 + p_2 + p_3)}{(p_1 + p_2 + p_3)} [\exp(p_1 \cdot \tau) - \exp(-(p_2 + p_3)\tau)]$$

De ce fait,

$$\frac{S_1}{S_0} = \frac{\rho_{p,1}}{\rho_{p,0}} + \frac{\rho_{p,2}}{\rho_{p,0}} e^{-\left(\frac{TE}{T_{2p}^*} - \frac{TE}{T_2^*}\right)}$$

D'où

$$S_1 = S_0 \left(1 - \frac{\rho_{p,2}}{\rho_{p,0}} \left(1 - e^{-\left(\frac{TE}{T_{2p}^*} - \frac{TE}{T_2^*}\right)} \right) \right)$$

4.2. Cas d'une irradiation à débit variable.

Dans le cas d'un débit de dose variable créé par exemple, par une source radioactive, le signal IRM mesuré dépendra du délai écoulé entre le moment de la préparation du gel dosimètre et celui de la mesure Notons par t , ce délai. Aussi, le nombre de protons par catégorie de protons est donné par les équations établies précédemment, c'est-à-dire :

$$\left\{ \begin{array}{l} P_1(t) = \pi_i(t) \\ P_2(t) = \zeta_i \cdot \alpha_i(t) + \beta_i(t) \\ P_3(t) = \zeta_i \cdot \gamma_i(t) + \delta_i(t) \end{array} \quad t \in]t_i, t_{i+1}] \right\}$$

Avec,

$$\pi_i(t) = P_{1,i-1}(t_i) e^{-k_1 \xi_i \cdot (t-t_i)}$$

$$\zeta_i = \frac{k_1 \xi_i P_{1,i}(t_i)}{(p_2 + k_3 \xi_i - k_1 \xi_i)}$$

$$\alpha_i(t) = e^{-k_1 \xi_i (t-t_i)} - e^{-(p_2+k_3 \xi_i)(t-t_i)}$$

$$\beta_i(t) = P_{2,i-1}(t_i) \cdot e^{-(p_2+k_3 \xi_i)(t-t_i)}$$

$$\gamma_i(t) = e^{-(p_2+k_3 \xi_i)(t-t_i)} - \frac{(p_2 + k_3 \xi_i)}{k_1 \xi_i} e^{-k_1 \xi_i (t-t_i)}$$

$$\delta_i(t) = P_{1,i-1}(t_i) + P_{2,i-1}(t_i) (1 - e^{-(p_2+k_3 \xi_i)(t-t_i)}) + P_{3,i-1}(t_i)$$

Par ailleurs, les protons de chacun des compartiments contribueront à la constitution du signal IRM au prorata de leurs nombres. Ce signal sera en définitif, constitué des signaux émis respectivement par les protons de l'eau (S_{eau}), les protons de la gélatine (S_g) et par ceux des trois compartiments $P_1(t)$, $P_2(t)$ et $P_3(t)$. Par contre, le signal IRM d'un échantillon témoin est constitué des signaux émis respectivement par les protons de l'eau, les protons de la gélatine et les $P_1(0)$ protons des monomères.

Pour l'échantillon non irradié, l'intensité du signal est donnée par :

$$S_0(t) = k \cdot \rho_{p,0} \cdot \frac{\sin(\theta) \cdot \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}}}{\left(1 - \cos(\theta) \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}}\right)} + S_{eau} + S_g$$

Pour l'échantillon irradié, l'intensité du signal, lorsque la mesure est effectuée à l'instant $t \in]t_i, t_{i+1}]$, est donnée par :

$$S_1(t) - S_0(t) = k \frac{\sin(\theta) \cdot \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right)}{\left(1 - \cos(\theta) \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}}\right)} \left(-(\rho_{p,0} - \rho_{i,1}) \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}} + \rho_{i,2} \cdot e^{-\frac{TE}{T_{2,pc}^*}} + \rho_{i,3} \cdot e^{-\frac{TE}{T_{2,p}^*}} \right)$$

$\overline{T_{2,pc}^*}$ est le temps moyen de relaxation transversale des protons appartenant à un polymère en croissance et $\overline{T_{2,p}^*}$ est celui des protons appartenant à un polymère terminé (terminaison normale ou précoce). $\rho_{p,0}$, $\rho_{i,1}$, $\rho_{i,2}$ et $\rho_{i,3}$ sont respectivement les densités de protons dans l'échantillon témoin et dans les compartiments 1, 2 et 3 de notre modèle à l'instant $t \in]t_i, t_{i+1}]$. Notons par ailleurs que

$$\begin{aligned} \rho_{i,1} + \rho_{i,2} + \rho_{i,3} &= \rho_{p,0} & \forall t \in]t_i, t_{i+1}] \\ \Rightarrow \rho_{p,0} - \rho_{i,1} &= \rho_{i,2} + \rho_{i,3} & \forall t \in]t_i, t_{i+1}] \end{aligned}$$

Aussi,

$$\frac{S_1(t) - S_0(t)}{S_0(t)} = \frac{\left(-(\rho_{p,0} - \rho_{i,1}) \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}} + \rho_{i,2} \cdot e^{-\frac{TE}{T_{2,pc}^*}} + \rho_{i,3} \cdot e^{-\frac{TE}{T_{2,p}^*}} \right)}{\rho_{p,0} \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}}}$$

La simplification de cette équation (annexe ...) aboutit à,

$$S_1(t) = S_0(t) \left[\frac{P_1(t)}{P_1(0)} + \frac{P_2(t)}{P_1(0)} e^{-\left(\frac{TE}{T_{2pc}^*} - \frac{TE}{T_2^*}\right)} + \frac{P_3(t)}{P_1(0)} e^{-\left(\frac{TE}{T_{2p}^*} - \frac{TE}{T_2^*}\right)} \right]$$

Rappelons que $S_1(t)$ est le signal IRM de l'échantillon considéré, mesuré à l'instant $t \in]t_i, t_{i+1}]$ et $S_0(t)$ est celui de l'échantillon témoin au même instant. Nous considérons cette valeur de $S_0(t)$ afin de prendre en compte l'effet du vieillissement du gel sur la valeur du signal que nous mettrons en évidence dans le chapitre IV.

Nous avons alors étudié les variations du rapport $S_1(t)/S_0(t)$ en fonction de la probabilité d'amorçage de la polymérisation k_1 (figure 3.3). Nous remarquons que les courbes de cette figure, admettent toutes une asymptote horizontale dont l'équation mathématique est donnée par :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{S_1(t)}{S_0(t)} = e^{-\left(\frac{TE}{T_{2p}^*} - \frac{TE}{T_2^*}\right)}$$

Cette valeur limite de laquelle est déduite l'équation de l'asymptote horizontale de $\frac{S_1(t)}{S_0(t)}$, dépend de la valeur de $\overline{T_{2p}^*}$ qui elle-même, dépend du nombre de chaînes pour chacune des longueurs de polymères possibles.

Par ailleurs, ce résultat signifie que théoriquement, cette valeur ne dépend que du temps moyen de relaxation. Cependant, la valeur de celui-ci dépend du débit de dose. En effet, le compartiment 3 contiendra $P_1(0)$ protons lorsque $t \rightarrow \infty$ qui appartiendront à des polymères de différentes longueurs. Le nombre de polymères pour chacune des longueurs dépendra du débit de dose. De ce fait, la valeur moyenne $\overline{T_{2p}^*}$ du temps de relaxation des protons évoluera dans le temps et dépendra du débit de dose.

Nous avons donc tracé l'évolution dans le temps, du rapport $S_1(t)/S_0(t)$ pour différentes valeurs du débit de dose (figure 3.3). Ces courbes montrent que l'asymptote horizontale dépend de la valeur de celui-ci, plus celle-ci est élevée et plus la valeur maximale (asymptote horizontale) du rapport $S_1(t)/S_0(t)$ l'est aussi (tableau 3.1). Les courbes de la figure 3.4 qui représentent l'évolution du rapport $S_1(t)/S_0(t)$ pour différentes valeurs de k_1 , montrent que la valeur maximale est la même, sauf que celle-ci est atteinte à des vitesses différentes dépendant justement de k_1 .

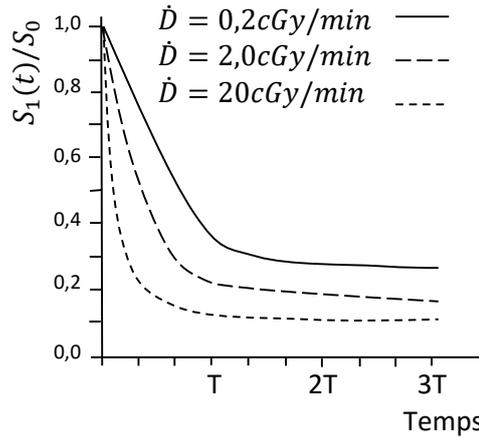


Figure 3.3. Variations du rapport $S_1(t)/S_0$ en fonction du débit de dose \dot{D} , T est la période du radioélément.

Tableau 3.1. Rapport $S_1(t)/S_0$ pour différentes valeurs du temps et du débit de dose.

Temps	T/2	T	3T/2	2T	5T/2	3T
D=20cGy/min	1,0588	1,0588	1,0588	1,0588	1,0588	1,0588
D=2,0cGy/min	1,0475	1,0585	1,0587	1,0588	1,0588	1,0588
D=0,2cGy/min	1,0154	1,0237	1,0287	1,0317	1,0337	1,0354

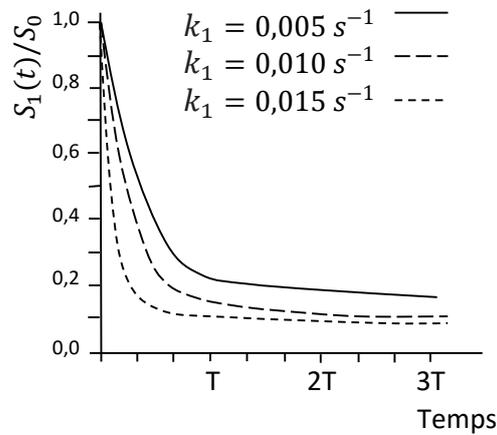


Figure 3.4. Variations du rapport $S_1(t)/S_0$ en fonction de la probabilité d'amorçage de la polymérisation k_1 , T est le période du radioélément.

5. Discussion.

L'approche que nous avons développée suppose que les réactions obéissent à une cinétique d'ordre zéro mais la caractéristique principale est qu'elle comprend deux processus concurrents, ce qui est un important pour reproduire les effets observés du débit de dose absorbée et des modes de distribution segmentés dans la dosimétrie en gel.

Dans ce modèle, à l'instant $t = 0$, tous les protons sont contenus dans le compartiment P_1 . Les valeurs initiales pour P_{eau} , P_g et P_m qui sont les nombres de protons de l'eau, de la gélatine et des monomères respectivement, sont déterminés par la composition chimique du dosimètre MAGIC (82,8% H₂O, 8% de gélatine et 9% d'acide méthacrylique). C'est ces 9% de protons qui peuvent être transférés du compartiment P_1 vers le compartiment P_2 , puis vers le compartiment P_3 à l'issue de la polymérisation à terminaison normale ou précoce.

Nous pouvons donc considérer que tous les protons initialement transférés du compartiment P_1 sont situés dans les compartiments P_2 ou P_3 . La valeur moyenne pondérée de $\overline{R_{2calc}^*}(t)$ peut alors être calculée à l'aide de l'équation ci-dessous :

$$\overline{R_{2calc}^*}(t) = \frac{P_{eau} \cdot R_{2eau}^* + P_g \cdot R_{2g}^* + P_1(t) \cdot R_{2m}^* + P_2(t) \cdot \overline{R_{2pc}^*} + P_3(t) \cdot \overline{R_{2p}^*}}{P_{eau} + P_g + P_m(t) + P_2(t) + P_3(t)}$$

où R_{2eau} , R_{2g} , R_{2m} , $\overline{R_{2pc}^*}$ et $\overline{R_{2p}^*}$ sont respectivement les taux de relaxation de l'eau, de la gélatine, des monomères et les taux de relaxations moyens des polymères en croissance et des polymères à terminaison normale ou précoce. R_{2eau}^* , R_{2g}^* , R_{2m}^* sont calculés en utilisant la composition du gel et en calculant une moyenne pondérée $\overline{R_2}$ du gel non irradié. Ce calcul aboutit aux valeurs suivantes : $\overline{R_2} = 2.0 \text{ s}^{-1}$ et $R_{2m}^* = 1,0 \text{ s}^{-1}$ [150]. $\overline{R_2}^*$ est directement déterminée à partir des images des échantillons témoins, son expression est de la forme :

$$\overline{R_2}^* = \frac{P_{eau} \cdot R_{2eau}^* + P_g \cdot R_{2g}^* + P_1(0) \cdot R_{2m}^*}{P_{eau} + P_g + P_1(0)}$$

Il est important de noter que $P_3(t)$ contient des protons associés à des chaînes polymères de toutes les tailles possibles, ce qui a pour conséquence une distribution correspondant à des valeurs de R_2^* allant de la valeur la plus faible des monomères R_{2m}^* à la valeur la plus élevée des polymères entièrement matures R_{2p}^* . Si cette distribution est uniforme, c'est-à-dire que la croissance du polymère peut s'arrêter à tout moment avec la même probabilité, ce qui n'est forcément pas le cas, la valeur moyenne $\overline{R_2}^*$ pour $P_3(t)$ sera donnée par :

$$\overline{R_2}^* = \frac{R_{2m}^* + R_{2p}^*}{2}$$

C'est justement cette valeur qui est mesurée sur les images des coupes réalisées sur les échantillons de gel. Partant de l'hypothèse de l'uniformité de la distribution des valeurs de R_2 dans le compartiment 3, nous pouvons donc déduire la valeur de R_{2p}^* qui est donnée par :

$$R_{2p}^* = 2 \cdot \overline{R_2}^* - R_{2m}^*$$

Notons par ailleurs, que la fraction de protons dans le compartiment des polymères en croissance P_2 augmente régulièrement en début d'irradiation et diminue ensuite car certaines réactions de polymérisation peuvent se terminer précocement.

Le nombre de protons dans le compartiment des polymères $P_3(t)$ augmente jusqu'à atteindre un plateau. Cette saturation est due au nombre de monomères disponibles.

L'étude des variations du rapport des signaux $S_1(t)/S_0(t)$ montre que le signal décroît lorsque l'activité déposée dans le gel augmente. Cependant, cette décroissance est étroitement liée à la probabilité d'amorçage de la polymérisation k_1 et au débit dose \dot{D} . De plus, ce rapport atteint un plateau lorsque la mesure est effectuée à un instant $t > \tau$, la valeur de τ est multiparamétrique. Notons, néanmoins que les courbes des figures 4.3 et 4.4 laissent penser qu'au-delà de trois fois la période radioactive, nous pouvons considérer que $S_1(t)/S_0(t)$ atteindra un plateau. Ce signifie que théoriquement, les mesures devront être faites au même moment et pas très longtemps après la préparation du gel, car dans ce dernier cas tous les échantillons émettront un signal IRM de même intensité quelque soit le débit de dose (activité déposée dans l'échantillon).

6. Conclusion.

Il est clairement établi que l'intensité du signal IRM dépend du temps de relaxation du proton considéré qui varie en fonction de la situation environnementale de celui-ci. C'est sur cette base que nous avons développé un modèle mathématique inspiré de l'analyse compartimentale, pour étudier les variations des densités de protons de chaque catégorie de ceux-ci.

Pour établir les équations décrivant les variations de ces densités, nous avons classé les différents protons contribuant à la formation du signal de résonance magnétique, donc la valeur de R_2 du gel, en plusieurs catégories, formant chacune un compartiment. Chaque compartiment est caractérisé par un taux de relaxation qui lui est propre, la moyenne pondérée de ces taux de relaxation constitue la valeur de R_2 mesurée.

Dans le chapitre suivant, nous présentons, à partir des images reconstruites des échantillons de gel MAGIC dans différentes conditions expérimentales, la validation de notre modèle mathématique et la confirmation des hypothèses émises lors de la construction de celui-ci. Nous montrerons par exemple, que les hétérogénéités apparaissant sur les images des échantillons

irradiés sont plus nombreuses que sur les images des échantillons témoins, ce qui corrobore l'hypothèse de l'existence de chaînes de polymères de différentes tailles.

Cependant, ce modèle ne peut constituer une fin en soi, et doit impérativement être complété et affiné afin de se rapprocher au plus près de la réalité dosimétrique clinique. Notons par ailleurs que nos résultats théoriques sont en accord avec ceux de la littérature et les complètent dans une certaine mesure.

CHAPITRE 4

Etude expérimentale et Validation du modèle : Résultats et discussion.

1. Introduction

Dans le présent travail, nous nous sommes intéressés à l'étude du gel MAGIC dont nous présentons, dans ce chapitre, sa composition chimique, ses propriétés, son procédé de fabrication, le matériel utilisé, le protocole d'irradiation et la lecture de la réponse de celui-ci, par IRM et par Tomodensitométrie X.

Contrairement aux gels dosimétriques hypoxiques, qui ne peuvent être préparés qu'en l'absence d'oxygène, la préparation du gel normoxique MAGIC se fait sans contraintes, en laboratoire sous air ambiant. Néanmoins, en raison de la présence de l'acide méthacrylique, qui est très corrosif et dont les vapeurs ne doivent pas être inhalées, le protocole de préparation doit se faire sous une hotte. La procédure de mélange, ainsi que l'ajout d'ingrédients à certaines températures, doivent toujours être constants, car une polymérisation indésirable du gel peut se produire pendant le processus de fabrication.

Nous avons, dans un premier temps, soumis nos échantillons de gel à une irradiation externe dans le but d'étudier la sensibilité du gel à une source externe et l'influence du débit de dose et de l'énergie, ainsi que l'importance de la gélatine dans la composition du gel.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons étudié la sensibilité du gel à une source non scellée de Tc-99m. Pour ce faire, nous avons utilisé la méthode d'étalonnage multi échantillons. Les résultats obtenus nous ont permis de valider notre approche théorique et le modèle qui en a découlé.

Pour vérifier les propriétés dosimétriques du gel MAGIC, nous avons soumis celui-ci à des irradiations externes. Les résultats obtenus constituent la première partie de ce chapitre.

2. Propriétés dosimétriques du gel MAGIC.

2.1. Matériel et méthode.

2.1.1. Préparation des échantillons.

Le gel MAGIC est une solution aqueuse composée de 82,8% d'eau, il peut donc être considéré comme équivalent aux tissus biologiques. Il est constitué des monomères d'acide méthacrylique qui se polymérisent sous l'effet des rayonnements ionisants (gamma ou beta). Sa composition est détaillée dans le tableau 4.1 dans lequel sont également présentés les rôles respectifs de chacun de ses constituants.

Tableau 4.1. Composition du gel MAGIC et rôle de chacun des constituants.

COMPOSANTS	QUANTITE	ROLE
Eau dé-ionisée	828 ml	Solvant de la solution
Gélatine	80 g	Matrice dans laquelle les polymères précipitent
Acide méthacrylique	90g	Monomère du dosimètre
Acide ascorbique	2 Mm	piège l'oxygène
Hydroquinone	16 Mm	élimine les radicaux libres (photo polymérisation)
Sulfate de cuivre	0,08 Mm	accélère l'oxydation

Les échantillons du gel MAGIC ont été préparés au laboratoire pédagogique de l'INATAA (Institut National d'Alimentation et des Techniques Agro-Alimentaires) dans des conditions normoxiques. Dans un bécher en verre de 1500ml, 80g de gélatine (300 bloom) sont versés progressivement dans 700 ml d'eau déionisée le long de la paroi en maintenant une agitation moyenne (à l'aide d'un barreau aimanté). Le mélange ainsi obtenu, est chauffé en utilisant un agitateur thermique réglé sur 50°C. Après chauffage, une solution d'hydroquinone (2 g dilués dans 48 ml d'eau déionisée) est ajoutée. Le milieu réactionnel est refroidi jusqu'à 37°C, on y ajoute alors successivement : l'acide ascorbique (2Mm dilués dans 50 ml d'eau déionisée), le sulfate de cuivre (0,08 Mm dilués dans 30 ml d'eau déionisée) et enfin l'acide méthacrylique. La solution est alors mélangée lentement et versée rapidement dans les tubes avant que le gel ne durcisse [6] (figure 4.1).



A



B



C

Figure 4.1. (A) Fabrication du gel MAGIC en laboratoire et remplissage des flacons à échantillons de (B) 50 cm³ et (C) 20 cm³.

Le même protocole est utilisé pour la fabrication d'une solution de gel sans gélatine.

Nous avons adopté la méthode d'étalonnage multi échantillons. Le gel préparé précédemment est versé minutieusement pour éviter la présence de bulle d'air, dans cinq flacons à échantillons en verre de 20 ml et dans cinq tubes en polypropylène de 50 ml.

Les flacons à échantillons sont laissés sur la paillasse jusqu'à ce qu'ils atteignent la température ambiante. Ils sont ensuite recouverts d'un para film pour éviter la contamination par l'oxygène et par un couvercle pour les conserver dans le noir, au réfrigérateur. Avant l'irradiation, les tubes sont sortis du réfrigérateur et placés dans la salle d'irradiation pour qu'ils puissent être à la température ambiante de la salle de traitement.

2.1.2. Protocole d'irradiation.

L'irradiation a été effectuée au niveau de la clinique ATHENA avec un accélérateur linéaire (VARIAN) (figure 4.2). Le tube à irradier est placé au centre d'un fantôme d'eau dans les conditions de référence à savoir un champ de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et d'une D.S.P=100 cm (Distance Source Peau). L'irradiation par un faisceau de photon 6 MeV est réalisée par deux faisceaux latéraux et opposés (gantry à angle de 90° et 270°) (figure 4.3). Les doses délivrées sont de 0, 2, 4, 6 et 8 Gy.



Figure 4.2. Irradiation du gel avec un accélérateur linéaire VARIAN (Clinique Athéna Constantine).

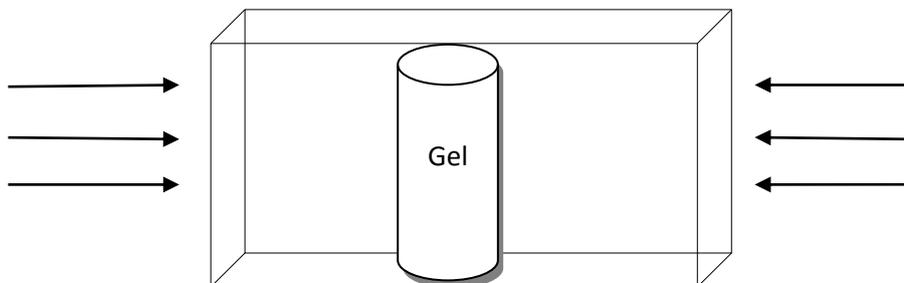


Figure 4.3. Schématisation de l'irradiation des échantillons de gel.

Le même protocole que le précédent a été suivi pour irradier des flacons avec une énergie de 18 MeV.

2.1.3. Lecture des échantillons par IRM.

Après la fabrication du gel, les échantillons sont placés dans l'antenne tête de l'IRM (Philips Intera, 1.5 tesla, Centre de Diagnostic El Hoceini de Constantine) (figure 4.4). Pour chaque mesure, nous avons choisi les paramètres de la séquence à deux échos: temps d'écho $TE_1 = 20ms$, $TE_2 = 100ms$, temps de répétition $TR = 3s$, taille des voxels $1x1x5mm^3$ et taille de la matrice $256x256$ pixels.

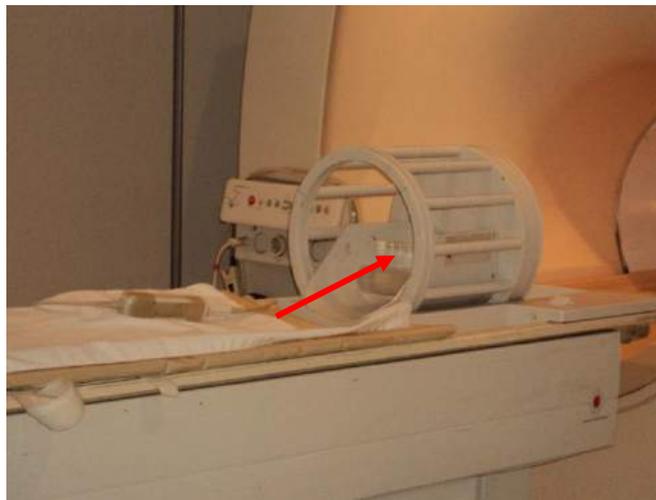


Figure 4.4. Positionnement des échantillons de gel dans l'antenne tête (IRM Philips Intera, 1.5 tesla, Centre de Diagnostic El Hoceini de Constantine)

Le calcul de R_2 s'effectue en traçant une région d'intérêt (ROI) pour chaque tube et en calculant l'intensité S du signal des deux échos. Pour cela, nous avons utilisé le logiciel Imagej [152]. La relation suivante permet de calculer R_2 et son écart type SD [88].

$$R_2 = \frac{\ln(S_1/S_2)}{(TE_2 - TE_1)}$$

S_1 est le signal mesuré pour le premier écho et S_2 celui du second écho.

2.1.4. Lecture des échantillons par tomодensitométrie.

La réponse du gel MAGIC à des doses croissantes a été étudiée au scanner à rayon X, le but étant de vérifier que les résultats obtenus par tomодensitométrie sont exploitables pour des doses comprises entre 0 et 8 Gy. Notre étude permet également de comparer de façon qualitative, l'IRM au scanner X.

Le nombre d'Hounsfield N_{CT} , est défini en traçant la ROI pour chaque flacon à échantillon en utilisant le logiciel RadiAnt [153].

Le paramètre ΔN_{CT} est défini comme étant la différence entre le nombre d'Hounsfield d'une région ayant reçu une dose D et une région non irradiée (échantillon témoin).

$$\Delta N_{CT} = N_{CT} (MAGIC \text{ à } D) - N_{CT} (MAGIC \text{ à } D = 0) \quad (4.4)$$

Pour chaque acquisition, nous avons utilisé les paramètres d'acquisition suivants : tension du tube 120 KV, taille du voxel $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$ et taille de la matrice 256×256 pixels.

2.2. Résultats

2.2.1 Réponse du gel MAGIC mesurée par IRM.

La figure 4.5 présente deux images de la séquence spin écho à deux échos, le premier avec un $TE=20\text{ms}$ et le second avec un $TE=100\text{ms}$.

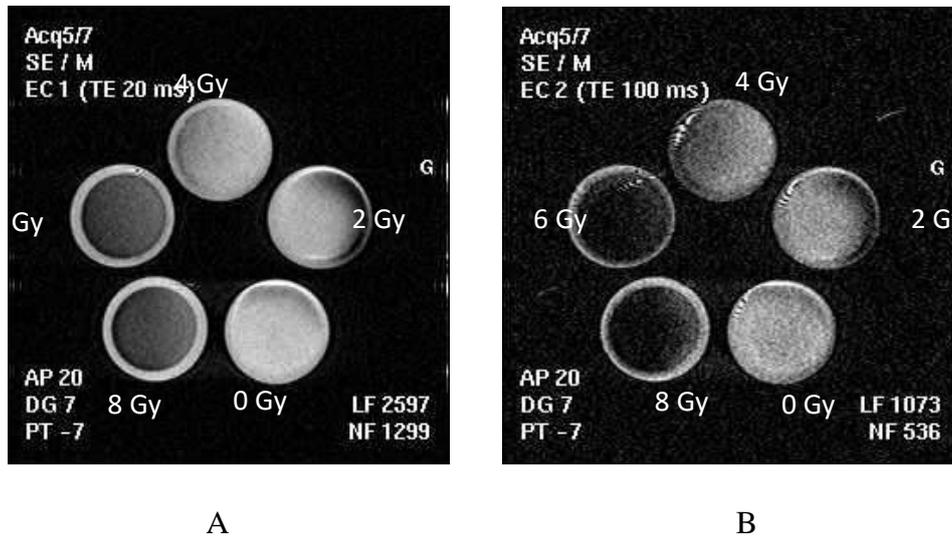


Figure 4.5. Coupe coronale des flacons à échantillons (pour différentes doses) correspondant à deux temps d'échos (A) 20 ms et (B) 100ms.

A partir de la séquence écho de spin, nous avons obtenu la courbe du taux de relaxation transversale R_2 en fonction de la dose absorbée (figure 4.6).

La courbe obtenue est assimilée en première approximation pour les faibles doses, à une droite dont l'équation est :

$$R_2(D) = \alpha \cdot D + R_{2,0} \quad (4.5)$$

Où R_2 est le taux de relaxation du gel non irradié, α la pente de la droite obtenue (R_2 par unité de dose), $R_2(D)$ est le taux de relaxation moyen du gel en fonction de la dose absorbée D .

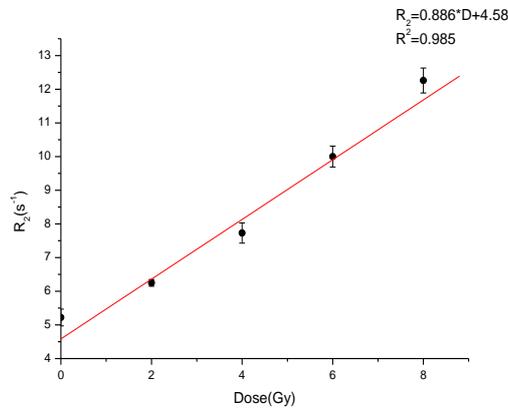


Figure 4.6. Variations de R_2 en fonction de la dose absorbée.

2.2.2. Mesure de la réponse du gel par TDM.

Nous avons également procédé à l'analyse des mêmes échantillons par tomодensitométrie. Les images obtenues sont regroupées dans la figure 4.7.

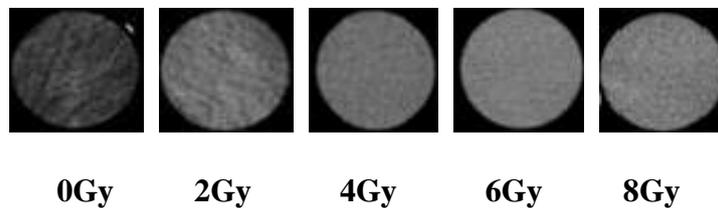


Figure 4.7. Coupe coronale tomодensitométrie des échantillons ayant reçu de 0 à 8 Gy

Le paramètre ΔN_{CT} est défini comme étant la différence entre $\overline{N_{CT,D}}$, le nombre d'Hounsfield moyen d'un gel ayant reçu une dose D et $\overline{N_{CT,0}}$ celui du gel témoin ($D = 0$).

$$\Delta N_{CT} = \overline{N_{CT,D}} - \overline{N_{CT,0}} \quad (4.6)$$

La courbe d'étalonnage de la variation du nombre ΔN_{CT} en fonction de la dose est donnée par la figure 4.8.

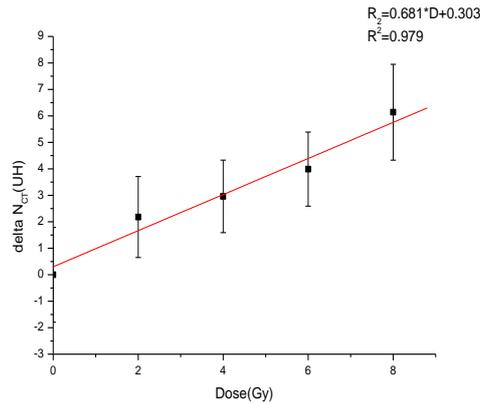


Figure 4.8. Variations de ΔN_{CT} en fonction de la dose absorbée.

2.2.3. Etude de l'influence du vieillissement post-irradiation.

Pour déterminer le moment optimum pour la lecture du dosimètre MAGIC, nous avons étudié l'évolution de la réponse du gel en fonction du vieillissement post-irradiation de celui-ci. Pour ce faire, nous comparons les réponses mesurées à deux positions temporelles de la lecture des échantillons par IRM. Les valeurs obtenues pour chacune des positions temporelles (tableau 4.2) ont permis de tracer les courbes d'étalonnage de la figure 4.9.

Tableau 4.2. Influence du vieillissement du gel sur la réponse de celui.

R_2 <i>Dose</i>	1 ^{ere} Lecture	2 ^{eme} Lecture 10 jours	ΔR_2	$\frac{\Delta R_2}{R_2} \%$
0	5.22	5.51	0.29	5.6
2	6.25	6.60	0.35	5.6
4	7.73	7.99	0.26	3.4
6	10.00	10.25	0.25	2.5
8	12.26	12.52	0.26	2.1

Sur la base des valeurs du tableau 4.2, on peut admettre que l'erreur commise sur la lecture est indépendante de la dose, du moins dans les plages de doses et de temps considérées. En effet, même la réponse de l'échantillon témoin a augmenté. Par ailleurs, il est certain que la valeur de R_2 augmente avec le vieillissement du gel. Cette augmentation est de l'ordre de $(3,8 \pm 1,7)\%$, et semble diminuer lorsque la dose augmente (figure 4.9). Ce qui semble être normal puisqu'il s'agit d'une erreur relative avec une erreur absolue quasi constante.

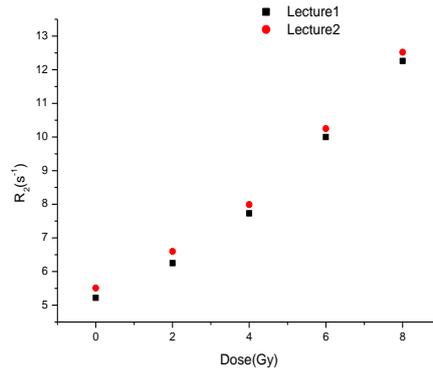


Figure 4.9. Evolution de la réponse du gel MAGIC en fonction du vieillissement de celui-ci.

Cependant, il est important de noter que les allures des courbes sont identiques, elles sont quasiment parallèles. Ce résultat suggère qu’il sera nécessaire d’introduire dans le modèle développé, un facteur correctif qui tient compte du vieillissement du gel MAGIC.

2.2.4. Etude de la reproductibilité de la fabrication du gel.

Dans le but de quantifier les erreurs commises lors de la préparation des échantillons de gel, nous avons utilisé la même méthode de fabrication que précédemment et la même composition chimique. La courbe d’étalonnage pour la méthode d’échantillonnage a donné une courbe différente avec un coefficient de sensibilité différent. Les résultats sont reportés dans le tableau 4.3

Tableau 4.3. Réponse de trois lots de gel fabriqués séparément.

Lot 1	$\Delta N_{CT}=0,681.D+0,30$	$r^2=0,98$
Lot 2	$\Delta N_{CT}=0,878.D - 0,58$	$r^2=0,95$
Lot 3	$\Delta N_{CT}=0,792.D+0,20$	$r^2=0,97$

Pour le même protocole de fabrication, les mêmes paramètres d’irradiation et de lecture au scanner, nous avons obtenu des réponses linéaires, mais différentes d’un lot à un autre.

2.2.5. Influence du débit de dose.

Nous nous sommes également intéressés à l’influence du débit de dose sur la réponse du gel représentée par le taux de relaxation. Pour ce faire, nous avons irradié trois séries de tubes en verre de 20 cm³ de volume, avec une source externe de 6MeV. La dose reçue par chacun des tubes est égale à 6Gy. Cependant, les trois séries de tubes sont irradiées respectivement avec

des débits de dose égalent 100, 200, 300 et 400 cGy/min. Les données du tableau 4.4 donnent les valeurs du taux de relaxation R_2 pour différents débits de dose.

Tableau 4.4. Réponse du gel MAGIC pour $D = 6\text{Gy}$ avec des débits de dose différents.

Débit de dose (cGymn ⁻¹)	$R_2(\text{s}^{-1})$
100	8,26
200	7,19
300	7,12
400	6,91

Nous pouvons remarquer à travers les valeurs du tableau 4.4, que la sensibilité du gel varie en fonction du débit de dose et que le taux de polymérisation augmente à débit de dose faible. Ce résultat qui semble être en contradiction avec la réalité physique est dû au fait que la dose reçue est la même et le temps d'irradiation est donc plus grand à faible débit de dose. En fait, la probabilité par unité de temps de la polymérisation étant la même, plus le temps augmente et plus la probabilité de polymérisation augmente aussi.

La figure 4.10 présente la réponse du gel MAGIC à une dose de 6 Gy, pour des débits de dose différents.

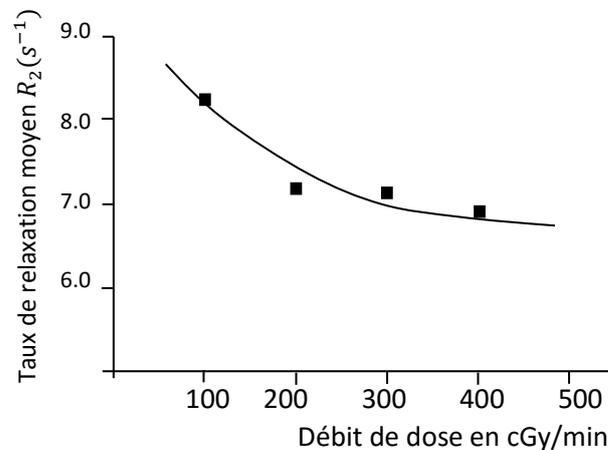


Figure 4.10. Réponse du gel MAGIC pour différents débits de dose.

2.2.6. Influence de l'énergie du rayonnement incident.

Pour étudier l'influence de l'énergie sur la sensibilité du gel MAGIC, nous avons irradié par un faisceau d'énergie 6 MeV, six tubes qui ont reçus des doses variant de 0 à 8 Gy et six autres tubes de même dimension, qui ont reçu les mêmes doses mais par un faisceau de 18 MeV.

Nous avons utilisé une séquence écho de spins à deux échos avec la même machine et les mêmes conditions expérimentales que précédemment. Dans la figure 4.11 sont présentées les réponses du gel en termes de variations du taux de relaxation moyen R_2 en fonction de la dose absorbée pour les deux énergies considérées. Les deux courbes tracées sont quasiment identiques, ce qui est en accord avec les données de la littérature [154]. En effet, les variations de ce paramètre (R_2) ne dépendent que de la dose absorbée et du débit de celle-ci.

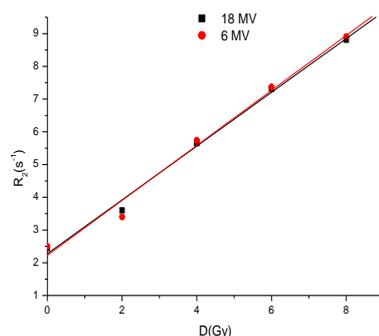


Figure 4.11. Réponse du gel MAGIC irradié à deux types d'énergies 6 et 18 MeV

3. Application en médecine nucléaire.

Une large utilisation du Tc-99m en tant que radio-pharmaceutique en routine clinique en médecine nucléaire nous a incité à étudier la sensibilité et la réponse du gel polymère à ce radio-pharmaceutique, sachant qu'en médecine nucléaire, il n'y a pas un dosimètre spécifique aux radionucléides.

3.1. Matériel et méthode.

Comme nous l'avons décrit précédemment, le gel MAGIC comprend de l'acide méthacrylique (Acros, Organics), de la gélatine (300 bloom, Sigma Aldrich), de l'eau déionisée, de l'acide ascorbique (Sigma Aldrich), de l'hydroquinone et du sulfate de cuivre $Cu_2SO_4 \cdot 5H_2O$. La composition en pourcentage est présentée dans le Tableau 4.5.

Tableau 4.5. Composition chimique du gel MAGIC.

Composition	Concentration
Gélatine	8%
Acide méthacrylique	9%
Acide ascorbique	2 Mm
Sulfate du cuivre	0.08 Mm
Hydroquinone	16 Mm
Eau déionisée	82,8%

3.1.1 Préparation du gel MAGIC.

Le gel MAGIC est préparé suivant la méthode de Fong [6]. La gélatine est mélangée à l'eau déionisée, le mélange est ensuite chauffé à $T=50^{\circ}\text{C}$ en utilisant un agitateur magnétique chauffant. La solution obtenue à ce stade, est claire. À cette solution on ajoute la solution d'hydroquinone. Le mélange est laissé sur la paillasse jusqu'à ce que sa température diminue à 40°C . La solution d'acide ascorbique et la solution du sulfate de cuivre sont ajoutées. Le tout est bien mélangé durant 2 minutes et enfin l'acide méthacrylique est ajouté en continuant toujours de mélanger jusqu'à ce que le monomère soit complètement dissout. Dans chaque flacon, 1 ml de technétium Tc-99m mélangé à de l'eau déionisée est ajouté à 9ml du gel MAGIC puis bien mélangé afin que la distribution des radionucléides soit homogène.

Il est important de manipuler les échantillons en tenant compte des mesures de sécurité de radioprotection. Le travail a été effectué dans le service de médecine nucléaire de l'Hôpital Militaire Régional Benbaatouche de Constantine.

Six flacons à échantillon sont remplis minutieusement de gel MAGIC pour éviter la formation de bulles d'air. Deux modèles de tubes en verre de capacité de 16 ml et de 10 ml sont utilisés.

Les flacons sont ensuite fermés en utilisant un parafilm pour éviter toute contamination à l'oxygène, et conservés dans des flacons en plomb, pour éviter les irradiations réciproques entre flacons. Les photos de la figure 4.12 montrent les principales étapes du protocole expérimental.

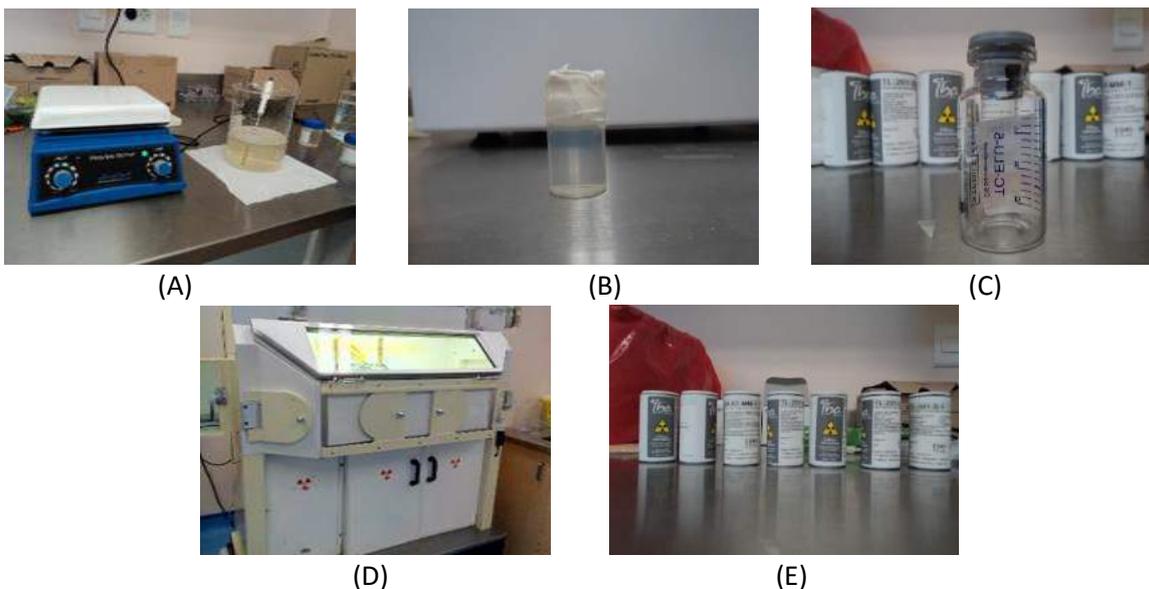


Figure 4.12. (A) Fabrication du gel, (B) flacons à échantillon de 10 ml et (C) de 16 ml, (D) cellule d'éluion à gantset (E) portes flacons en plomb.

L'ensemble des six tubes est constitué d'un témoin et les cinq autres contiennent des activités différentes (tableau 4.6).

Tableau 4.6. Activités contenue dans les différents tubes de gel MAGIC.

	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4	Tube 5	Tube 6
Activité (MBq)	0,0	185,0	280,1	388,5	518,0	666,0

3.1.2. Calcul de la dose.

Comme présenté dans le chapitre I, pour estimer la dose moyenne absorbée \bar{D} nous utilisons le modèle source-cible confondues, la source étant du ^{99m}Tc . De plus, nous utilisons le formalisme MIRD (Medical Internal Radiation Dose) présenté dans le chapitre précédent [12], basé sur l'équation ci-dessous :

$$\bar{D} = \frac{\tilde{A} \sum_i n_i E_i \phi_i}{m}$$

\tilde{A} est l'activité cumulée, E_i est l'énergie moyenne (ou individuelle) émise par la transition nucléaire i , ϕ_i est la fraction de la dose absorbée pour la même transition nucléaire. L'activité cumulée \tilde{A} est donnée par l'équation suivante :

$$\tilde{A} = A_0 \int_0^t e^{-\frac{\ln(2)}{T} \cdot t} dt \quad 4.6$$

A_0 représente l'activité initiale introduite dans le flacon à échantillon, t est la position temporelle de la lecture par IRM (l'origine des temps étant l'instant où la radioactivité est introduite dans l'échantillon considéré) et $T = 6,02$ h est la demie vie du ^{99m}Tc [39].

Les doses délivrées sont calculées pour une distribution homogène du ^{99m}Tc dans le volume du gel dosimétrique. Pour cela, nous avons assimilé les tubes de gel à des sphères de même volume (10 cm^3). Les valeurs de la fraction de la dose absorbée des émissions des rayonnements pénétrants du ^{99m}Tc sont prises des tableaux publiés par Stabin [155]. La fraction de la dose absorbée des émissions non-pénétrantes de celui-ci est $\phi = 1$.

3.1.3. Lecture par IRM

La lecture par IRM est effectuée 75 heures après la préparation du gel MAGIC+ ^{99m}Tc . Ces lectures ont été effectuées au niveau du Centre de Diagnostic El Hoceini de Constantine. Les flacons contenant le ^{99m}Tc sont déposés dans la salle d'IRM, 5 heures avant l'examen pour que la température du gel atteigne celle de la salle. Les gels sont positionnés dans l'antenne

tête de l'IRM Philips Intera 1,5 T (figure 4.13). La séquence multiple échos de spin a été utilisée avec les paramètres suivant : $T_E=50-800$ ms, temps de répétition $T_R=2000$ ms, épaisseur de coupe 5 mm, dimension des pixels $0,78 \times 0,78$ mm² et dimension de la matrice 256x256. La valeur du taux de la relaxation transversale ($R_2=1/T_2$) pour chaque flacon est déterminée en traçant un cercle autour de la région d'intérêt (ROI) dans l'image comme spécifié dans le chapitre II.



Figure 4.13. (A) Antenne tête + Flacons de gel MAGIC, (B) IRM Philips Intera, 1.5 tesla, du Centre de Diagnostic El Hoceini Constantine.

La mesure de la vitesse de relaxation transversale R_2 est déterminée par ajustement mathématique d'une courbe de tendance mono exponentielle avec les valeurs expérimentales de l'intensité du signal $S(T_{Ei})$ dans la ROI de chaque écho. La même méthode est utilisée pour chaque échantillon (tube à essai) (figure 4.14) [156].

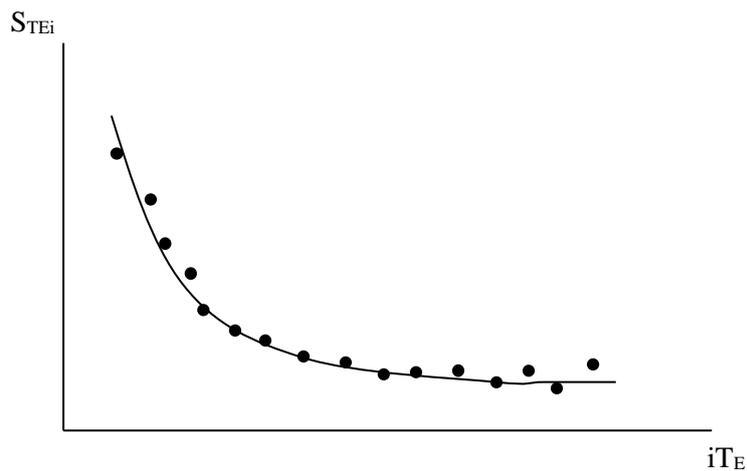


Figure 4.14. Courbe de tendance exponentielle des valeurs de l'intensité du signal d'une séquence multi spin-écho pour 16 échos.

3.2 Résultats.

La figure 4.15 présente trois flacons à échantillons de 16 ml remplis de 10 ml de gel radionucléide (9 ml de gel mélangé à 1 ml de solution du Tc-99m), on remarque que la surface est exposée à 6 ml d'air, et que la partie qui est en contact avec l'air n'a pas été polymérisée. La partie qui est juste en dessous présente une forte polymérisation, alors que la troisième quantité du gel est polymérisée d'une manière homogène.

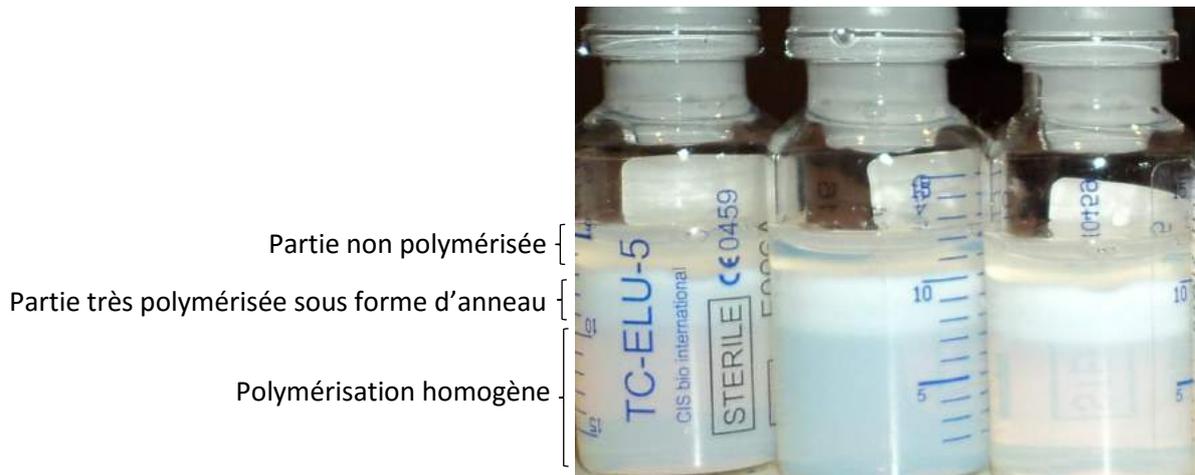


Figure 4.15. Les flacons irradiés en source non-scellées du Tc-99m

Nous avons calculé les doses absorbées par chacun des échantillons de gel en fonction de l'activité mélangée au gel (tableau 4.7) et avons tracé la courbe des variations de la dose absorbée en fonction de cette activité (figure 4.16).

Tableau 4.7. Dose absorbée en fonction de l'activité de Tc-99m mélangée au gel.

$A(MBq)$	0	185,0	280,1	381,5	518,8	666,0
$D(Gy)$	0	1,58	2,39	3,31	4,41	5,68

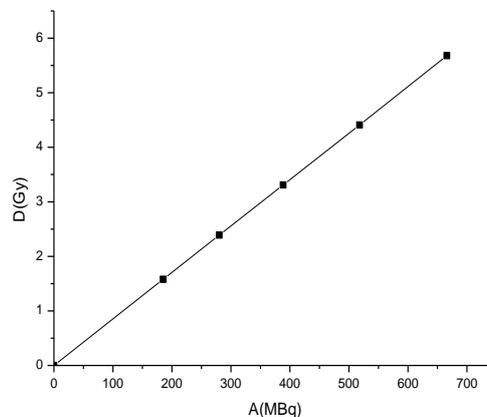


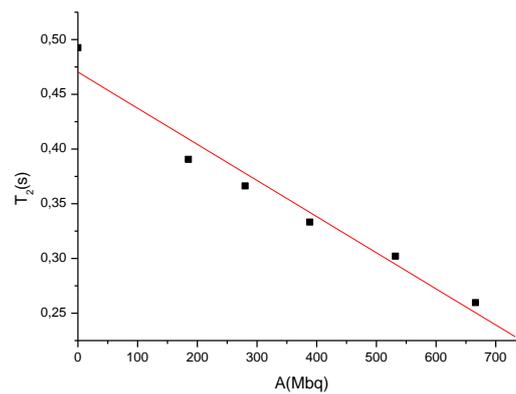
Figure 4.16. Dose en fonction de l'activité ajoutée au gel.

La lecture à l'IRM, donne les images de la figure 4.17 sur lesquelles on remarque l'existence de bulles d'air et ce malgré toutes les précautions prises lors de la préparation des échantillons.

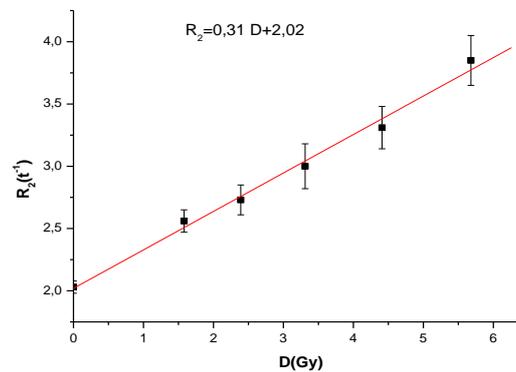


Figure 4.17. Une séquence d'image IRM des tubes irradiés.

Nous avons donc mesuré l'intensité du signal sur ces images et avons tracé les courbes des variations de la réponse du gel MAGIC à l'irradiation interne par le Tc-99m, ce qui nous a permis d'établir que la courbe de T_2 en fonction de l'activité et celle de R_2 en fonction de la dose, sont linéaires (figure 4.18).



(a)



(b)

Figure 4.18. Courbes de T_2 en fonction de l'activité administrée (a) et de R_2 en fonction de la dose absorbée (b).

4. Validation en médecine nucléaire du modèle compartimental établi.

Le but de cette partie est de valider le modèle mathématique établi dans le chapitre III et d'y introduire des facteurs correctifs sur la base des résultats expérimentaux. Pour ce faire, nous avons effectué un certain nombre de mesures en IRM afin de vérifier que les valeurs expérimentales du signal IRM, peuvent être ajustées par des courbes du type que nous avons établi à partir des équations régissant le modèle mathématique en question.

Pour ce travail, nous avons utilisé le même protocole expérimental appliqué au Tc-99m. La séquence spin écho a été utilisée pour la lecture à l'IRM avec les paramètres suivant : $TE_1=20$ ms, $TE_2=100$ ms et temps de répétition $T_R=1000$ ms

4.1. Expression de $\overline{T_{2p}^*}$ en fonction du signal IRM.

Lorsqu'on utilise des séquences multi échos de spin, notamment une séquence à deux échos avec pour temps d'écho TE_1 et TE_2 et dont les intensités des signaux mesurés sont respectivement $S_1(t)|_{TE_1}$ et $S_1(t)|_{TE_2}$, ces derniers sont alors donnés par :

$$S_1(t)|_{TE_1} = S_0(t)|_{TE_1} \left[\frac{P_1(t)}{P_1(0)} + \frac{P_2(t)}{P_1(0)} \cdot e^{-\left(\frac{TE_1}{T_{2pc}^*} - \frac{TE_1}{T_2^*}\right)} + \frac{P_3(t)}{P_1(0)} \cdot e^{-\left(\frac{TE_1}{T_{2p}^*} - \frac{TE_1}{T_2^*}\right)} \right] \quad (4.7)$$

$$S_1(t)|_{TE_2} = S_0(t)|_{TE_2} \left[\frac{P_1(t)}{P_1(0)} + \frac{P_2(t)}{P_1(0)} \cdot e^{-\left(\frac{TE_2}{T_{2pc}^*} - \frac{TE_2}{T_2^*}\right)} + \frac{P_3(t)}{P_1(0)} \cdot e^{-\left(\frac{TE_2}{T_{2p}^*} - \frac{TE_2}{T_2^*}\right)} \right] \quad (4.8)$$

On peut admettre, compte tenu de l'architecture de notre modèle, que les protons du compartiment 2 sont "versés" dans le compartiment 3, puisque nous supposons que nous mesurons $\overline{T_{2p}^*}$ une valeur moyenne de T_2^* . De ce fait, les intensités du signal pour les deux échos sont données par :

$$S_1(t)|_{TE_1} = S_0(t)|_{TE_1} \cdot e^{+\left(\frac{TE_1}{T_2^*}\right)} \cdot \left[\frac{P_1(t)}{P_1(0)} e^{-\left(\frac{TE_1}{T_2^*}\right)} + \frac{P_1(0)-P_1(t)}{P_1(0)} \cdot e^{-\left(\frac{TE_1}{T_{2p}^*}\right)} \right] \quad (4.9)$$

$$S_1(t)|_{TE_2} = S_0(t)|_{TE_2} \cdot e^{+\left(\frac{TE_2}{T_2^*}\right)} \cdot \left[\frac{P_1(t)}{P_1(0)} e^{-\left(\frac{TE_2}{T_{2p}^*}\right)} + \frac{P_1(0)-P_1(t)}{P_1(0)} \cdot e^{-\left(\frac{TE_2}{T_{2p}^*}\right)} \right] \quad (4.10)$$

De ce fait, l'intensité du signal dépendra donc du taux de protons appartenant à des polymères. Aussi, le calcul du temps de relaxation moyen permet alors de déterminer le taux de polymérisation. Notons par ailleurs, que le temps de relaxation des monomères est

déterminé à partir des échantillons témoins. De plus, le calcul classique ne donne qu'une valeur moyenne du temps de relaxation (monomères et polymères) et ne donne aucune indication sur le taux de polymérisation. Nous avons, à titre illustratif, supposé que les mesures ont été effectuées à l'instant où le nombre protons de monomères est égal à celui des protons de polymères. De ce fait, les équations 4.9 et 4.10 deviennent :

$$S_1(t)|_{TE_1} = S_0(t)|_{TE_1} \cdot e^{+\left(\frac{TE_1}{T_2^*}\right)} \cdot \left[0,5e^{-\left(\frac{TE_1}{T_2^*}\right)} + 0,5 \cdot e^{-\left(\frac{TE_1}{T_{2p}^*}\right)} \right] \quad (4.11)$$

$$S_1(t)|_{TE_2} = S_0(t)|_{TE_2} \cdot e^{+\left(\frac{TE_2}{T_2^*}\right)} \cdot \left[0,5 \cdot e^{-\left(\frac{TE_2}{T_{2p}^*}\right)} + 0,5 \cdot e^{-\left(\frac{TE_2}{T_2^*}\right)} \right] \quad (4.12)$$

Ce qui donne,

$$\text{Ln} \left(\frac{S_1(t)|_{TE_1}}{S_1(t)|_{TE_2}} \right) - \text{Ln} \left(\frac{S_0(t)|_{TE_1}}{S_0(t)|_{TE_2}} \right) - \left(\frac{TE_1 - TE_2}{T_2^*} \right) = \text{Ln} \left[\frac{e^{-\left(\frac{TE_1}{T_2^*}\right)} + e^{-\left(\frac{TE_1}{T_{2p}^*}\right)}}{e^{-\left(\frac{TE_2}{T_2^*}\right)} + e^{-\left(\frac{TE_2}{T_{2p}^*}\right)}} \right] \quad (4.13)$$

La valeur de T_2^* étant obtenue à partir de l'échantillon témoin, il est donc aisé de calculer par une méthode numérique, la valeur de T_2 . Nous avons donc choisi la dichotomie pour minimiser la différence entre les deux membres de l'équation 4.13 et rechercher ainsi la valeur de $\overline{T_{2p}^*}$ qui donnerait la plus petite valeur de cette différence. Nous avons considéré pour valeurs initiales, celles données par la méthode classique. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 4.7. Les mesures des signaux ont été effectuées à partir des images de la figure 4.19.

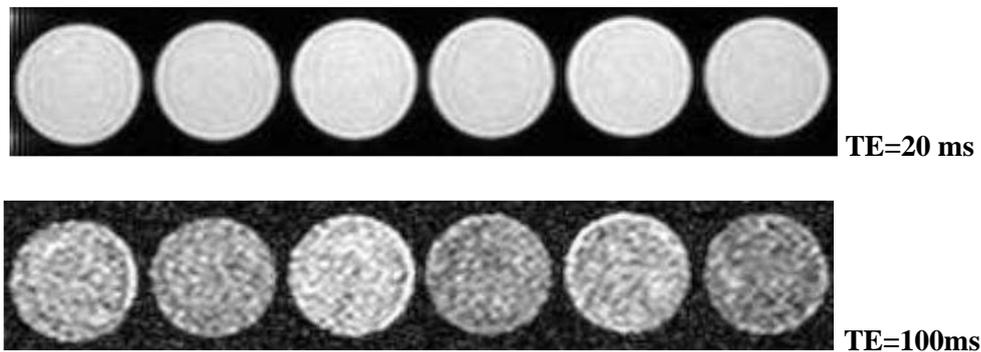


Figure 4.19. Images obtenues par séquence IRM à deux spins-écho pour différentes valeurs de l'activité de technécium.

Tableau 4.8. Calcul du temps de relaxation en fonction de l'activité déposée dans le Gel MAGIC (S est l'intensité du signal et σ_S est l'écart type).

A(MBq)	$S \pm \sigma_S$ TE=20ms	$S \pm \sigma_S$ TE=100ms	T_2 (ms) Méthode classique	$\overline{T_2^*}$ (ms) Notre Méthode
0	388,66 ± 9,62	42,18 ± 6,14	36,03 ± 1,96	36,02
92,5	367,47 ± 9,85	36,58 ± 5,58	34,68 ± 1,89	35,22
269,0	367,34 ± 8,51	34,30 ± 5,61	33,74 ± 2,00	33,515
444,0	376,26 ± 7,80	31,98 ± 5,98	32,45 ± 2,19	31,82
573,0	362,19 ± 7,64	28,68 ± 5,97	31,56 ± 2,33	31,22

Sur la figure 4.20, nous avons reporté les valeurs du temps de relaxation calculé par les deux méthodes (classique et d'après notre modèle). Nous avons ajusté les points obtenus par la méthode des moindres carrés. Nous observons sur les deux droites obtenues des pentes différentes (différence qui doit être confirmée ou infirmée par une approche statistique plus approfondie). Cependant, sur le plan qualitatif, il est certain qu'il existe une différence entre les résultats obtenues. Les valeurs du temps de relaxation sont plus faibles du fait que nous ne calculons que celui des protons des polymères. Néanmoins cette approche, doit être complétée par la mise en œuvre d'une méthode numérique à même de permettre de calculer les temps de relaxation en fonction du temps et déterminer ainsi les taux de polymérisation et établir également des relations mathématiques plus complètes entre les différents paramètres considérés dans l'expression du signal IRM.

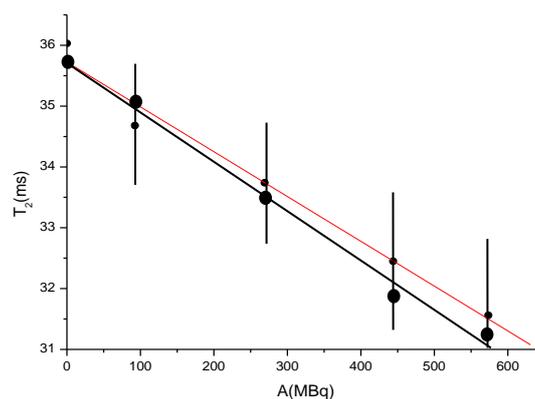


Figure 4.20. Variations du temps de relation en fonction de l'activité des activités des échantillons (en rouge : méthode classique et en noir : notre méthode). L'ajustement a été réalisé par la méthode des moindres carrés.

4.2. Etude de l'homogénéité des échantillons.

L'une des hypothèses à vérifier pour valider notre modèle, est l'existence des trois compartiments considérés. Pour cela, nous devons donc montrer que l'intensité du signal d'un même échantillon, varie en fonction de la position temporelle de la mesure par rapport à l'instant de la préparation de celui-ci. De plus, l'écart type de la mesure, en d'autres termes l'homogénéité, devra être faible, puis croître pour ensuite diminuer en fonction du temps. En effet, au début juste après le dépôt de la radioactivité dans le gel, les monomères sont majoritaires, de ce fait, le signal est homogène. Puis, après le début de la formation des polymères, le gel sera constitué d'un mélange de ces derniers et de monomères, la structure de l'échantillon deviendra de plus en plus hétérogène. Enfin, lorsque la mesure se fera à un temps suffisamment grand par rapport à la période du radioélément, les polymères seront en nombre suffisant pour rendre le signal de nouveau homogène. Nous avons étudié les variations dans le temps, de l'intensité du signal IRM d'un même échantillon (figure 4.19). Le but de ces mesures est de confirmer que la structure chimique du gel évolue dans le temps. En effet, le modèle compartimental développé est principalement basé sur cette hypothèse.

Nous avons dans un premier temps, étudié l'homogénéité des échantillons en mesurant l'intensité du signal sur des images IRM obtenues en coupes axiales (figure 4.21). Ces mesures réalisées sur des surfaces de 1,5 cm² en moyenne, soit 146 pixels, ont donné les résultats des tableaux 4.8, 4.9 et 4.10.

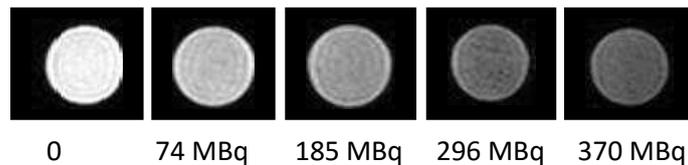


Figure 4.21. IRM en coupes axiales des échantillons de gel MAGIC pour différentes activités de ^{99m}Tc. Mesures effectuées 108 heures après la préparation du gel.

Tableau 4.9. Intensité moyenne du signal IRM émis par les échantillons de gel MAGIC pour différentes activités de ^{99m}Tc. Mesures effectuées 36 heures après la préparation du gel.

Activité (MBq)	INTENSITE DU SIGNAL (UNITE ARBITRAIRE)		INTENSITE DU SIGNAL (UNITE ARBITRAIRE)	
	Profondeur 1		Profondeur 2	
	TE=20ms	TE=100ms	TE=20ms	TE=100ms
0	1825 ± 62	187 ± 29	1802 ± 65	173 ± 27
74	1650 ± 98	175 ± 31	1631 ± 90	168 ± 30
185	1550 ± 113	163 ± 33	1523 ± 106	156 ± 34
296	1515 ± 106	141 ± 31	1483 ± 92	143 ± 30
370	1490 ± 84	137 ± 32	1485 ± 72	138 ± 29

Tableau 4.10. Intensité moyenne du signal IRM émis par les échantillons de gel MAGIC pour différentes activités de ^{99m}Tc . Mesures effectuées 72 heures après la préparation du gel.

Activité (MBq)	INTENSITE DU SIGNAL (UNITE ARBITRAIRE) Profondeur 1		INTENSITE DU SIGNAL (UNITE ARBITRAIRE) Profondeur 2	
	TE=20ms	TE=100ms	TE=20ms	TE=100ms
	0	1803 ± 55	165 ± 25	1870 ± 59
74	1711 ± 88	132 ± 29	1654 ± 63	189 ± 30
185	1695 ± 97	129 ± 34	1750 ± 61	176 ± 37
296	1492 ± 85	127 ± 29	1644 ± 69	141 ± 31
370	1463 ± 74	125 ± 32	1532 ± 56	168 ± 32

Tableau 4.11. Intensité moyenne du signal IRM émis par les échantillons de gel MAGIC pour différentes activités de ^{99m}Tc . Mesures effectuées 108 heures après la préparation du gel.

Activité (MBq)	INTENSITE DU SIGNAL (UNITE ARBITRAIRE) Profondeur 1		INTENSITE DU SIGNAL (UNITE ARBITRAIRE) Profondeur 2	
	TE=20ms	TE=100ms	TE=20ms	TE=100ms
	0	1792 ± 52	161 ± 25	1857 ± 58
74	1701 ± 87	126 ± 29	1639 ± 61	187 ± 32
185	1662 ± 92	122 ± 34	1741 ± 63	171 ± 34
296	1472 ± 85	118 ± 29	1637 ± 62	139 ± 30
370	1461 ± 71	117 ± 32	1525 ± 58	155 ± 31

Le premier résultat remarqué sur les tableaux 4.8, 4.9 et 4.10, est que l'intensité du signal IRM diminue lorsque l'activité déposée dans le gel MAGIC augmente, ce qui est conforme aux données de la littérature. Par ailleurs, l'homogénéité du signal varie en fonction de cette activité, c'est-à-dire en fonction du débit de dose. En effet, nous remarquons que l'écart type de la mesure dépend de ce dernier. De plus, cette homogénéité évolue également avec le vieillissement de l'échantillon de gel MAGIC, ce qui est en accord avec les résultats de notre modèle mathématique qui est construit notamment sur l'hypothèse que le processus de polymérisation se poursuit théoriquement à l'infini et n'est limité que par le nombre de monomères initialement présents dans l'échantillon et par l'activité déposée lors de la préparation de celui-ci. En outre, nous remarquons que les variations de l'écart type en fonction du vieillissement ne sont pas monotones : ce paramètre augmente puis décroît en fonction de celui-ci. Ce qui confirme encore une fois le bien fondé de l'existence des trois compartiments constituant notre modèle.

Sur la base des résultats que nous avons obtenus à travers l'ensemble des mesures, nous avons déterminé les valeurs du temps de relaxation T_2 en fonction de l'activité initialement déposée dans les échantillons (figure 4.20). Nous remarquons sur cette figure, que les valeurs de T_2 ne sont pas alignés de manière rigoureuse sur une même droite, ce qui dénote de la non linéarité

des variations de ce paramètre en fonction de l'activité. Ce résultat qualitatif préliminaire, confirme la complexité de la méthode de détermination de ce paramètre qui, comme nous l'avons prédit sur la base du modèle développé, est multifactoriel.

5. Discussion

Dans ce travail, le gel MAGIC a été étudié en vue d'une utilisation en tant que dosimètre en médecine nucléaire diagnostic. Ce gel a la particularité d'être équivalent tissu, sa densité est de 1,06, et d'avoir une composition chimique moins toxique que celle des gels PAG, qui sont à base d'acide acrylamide, celle-ci est neuro-cancérogène. En effet, l'acide méthacrylique, source de monomères dans le gel MAGIC, est moins toxique que l'acrylamide. L'hydroquinone est toxique, cependant pour un kilogramme de gel, nous n'utilisons que 2g. Il est également normoxique, c'est-à-dire qu'il peut être fabriqué à l'air ambiant sans conditions anoxiques.

Nous avons noté qu'en pratique, le contrôle de la température est important durant les différents processus de la fabrication, l'irradiation et la lecture par IRM ou par TDM, ce qui confirme les travaux de De Deene [154] dans lesquels il a montré que la réponse du gel polymère dépend de la température de celui-ci.

A travers les résultats obtenus nous remarquons que le taux de polymérisation augmente en fonction de la dose absorbée et du nombre de radicaux libres qui ont pour rôle d'initier la réaction de la polymérisation radio-induite. Ce taux de polymérisation est présenté dans les images IRM obtenues où nous remarquons que le contraste augmente en fonction de la dose délivrée, donc en fonction du taux des polymères produits.

La relaxation transversale spin-spin nous a permis d'étudier la réponse du gel aux différentes doses. La méthode de calibration utilisée est celle des multi échantillons. La réponse des flacons à échantillons remplis de gel MAGIC et irradiés (irradiation externe) à des doses croissantes de 0 à 8 Gy, nous a donné une réponse linéaire, suivant l'équation $R_2 = 0,886.D + 4,58$ avec un coefficient de corrélation égale à 0.985. Les résultats obtenus sont équivalents à ceux obtenus par Fong [6] où $R_2 = 0,868.D + 5,02$ pour un champ magnétique de 2 teslas.

Une autre modalité d'imagerie a été utilisée dans l'étude de la réponse du gel MAGIC. Cette technique est la TDM. Le coût de l'examen revient moins cher et le temps de réalisation de

l'image est très court comparativement à l'IRM. Les images obtenues par le scanner montrent un changement dans le contraste en fonction du taux de la polymérisation qui augmente avec la dose délivrée. Nous avons observé que l'évolution de la réponse du gel donnée par IRM pour les deux lectures garde la même allure et c'est le R_{20} qui augmente. L'incertitude dans les résultats est plus importante en TDM qu'en IRM.

La technique de dosimétrie par gels de polymères, utilisant la lecture par TDM, a déjà été appliquée sur les gels de polymères de type MAGIC [132,133]. La courbe d'étalonnage obtenue par la méthode multi échantillons par Maynard [11] est $N_{CT} = 0,40.D + 28,12$, la courbe que nous avons obtenue est $N_{CT} = 0,681.D + 66,21$. Ces deux courbes sont donc différentes et cette différence pourrait être expliquée par l'auto-polymérisation du gel MAGIC avant l'irradiation que nous avons constatée sur nos échantillons. En effet, l'irradiation des gels a été faite 12 heures après la fabrication. De Deene [147] a montré que l'instabilité du gel polymère peut altérer la réponse de celui-ci. Nous avons pour notre part, vérifié cette hypothèse et avons effectué une première lecture des échantillons, puis une seconde lecture dix jours plus tard. Nous avons alors obtenu des courbes d'étalonnage de même allure mais des différences entre les valeurs de R_2 des deux mesures qui varient entre $0,25$ et $0,35s^{-1}$. La réponse du flacon non irradié a elle aussi, changé. On considère que ce changement est dû à la continuité de la gélification du gel après fabrication, ce qui diminue le temps de relaxation T_2 et augmente ainsi le taux de relaxation R_2 .

Bien que le processus de fabrication est le même pour tous les échantillons de gel MAGIC, nous avons cependant, remarqué que la réponse de celui-ci aux mêmes doses, avec la même énergie et le même débit de dose, change d'un lot d'échantillons à un autre. On estime que probablement cela est dû au temps de mélange, de la fréquence de l'agitateur utilisé, de la température ambiante et de la nature de l'eau. Cela peut être également dû à l'incertitude dans le processus de la pesée des produits chimiques tels que le sulfate de cuivre (0,02g), de l'acide ascorbique (0,352 g), ou bien à cause des résidus dans la verrerie de la fabrication ou les flacons.

Nous avons également remarqué que la réponse du gel MAGIC varie en fonction du débit de dose, elle augmente lorsque le débit de dose diminue ce qui est conforme aux données de la littérature [154]. En effet, nous attribuons ce résultat au fait que pour une même dose absorbée, lorsque le débit dose diminue, le temps d'exposition augmente ce qui augmente la probabilité de création des radicaux libres radio-induits.

Par ailleurs, nous avons étudié la réponse du gel à deux types d'énergie d'une même source de rayons X : 6 et 18 MeV. La réponse du gel étant quasi identique, nous pouvons donc conclure le taux des radicaux libres est le même pour initier la réaction de polymérisation. La réponse du gel normoxique à base d'acide méthacrylique ne dépend pas de l'énergie des rayons incidents jusqu'à 10 Gy, mais l'est au-delà d'une dose de 15 Gy, ce qui en accord avec les données de la littérature [154].

L'étude de la réponse du gel MAGIC soumis à une irradiation interne au ^{99m}Tc nécessite un protocole expérimental différent de celui d'une irradiation externe.

Dans des flacons de 16 ml, nous avons déposé 10ml de gel MAGIC marqué au ^{99m}Tc . Sur le plan qualitatif, nous avons remarqué que le gel en contact avec l'air ne s'est pas polymérisé et l'apparition d'une couche fortement polymérisée juste en dessous de la couche superficielle. Nous avons relié ce phénomène à l'interaction de l'oxygène avec les radicaux libres inhibant l'initiation de la polymérisation. Ces mêmes remarques ont été faites dans le travail de Courbon utilisant de l'iode 131 [7]. Pour éviter la contamination à l'oxygène nous avons utilisé des flacons de 10 ml qu'on a remplie complètement et nous avons ajouté une couche d'huile de ricin, en suivant le protocole réalisé par Courbon [7] et Gear [8].

Les images obtenues par IRM nous ont permis d'étudier les variations d'intensité du signal en fonction de l'activité dans les flacons. L'intensité du signal pour chaque flacon a été utilisée pour évaluer les taux de relaxation transversaux R_2 qui dépendent du taux de polymérisation qui est lié à la quantité de radioactivité introduite dans le flacon et de la dose absorbée. Les courbes d'étalonnage du gel MAGIC R_2 montrent également que celui-ci est sensible à l'irradiation prolongée par le Tc-99m sur plusieurs heures et que cette sensibilité est quantifiable. Nous noterons que la valeur des taux de relaxation transversale R_2 augmente linéairement avec la dose absorbée avec une sensibilité de $0,31 \text{ Gy}^{-1}\text{s}^{-1}$, et avec un coefficient de corrélation de la courbe de 0,995.

De plus, les valeurs de cette activité correspondent à des doses absorbées comprises entre 0 et 5,68 Gy. L'analyse des erreurs en dosimétrie de gel a été effectuée. Le calcul de l'erreur de dose est au plus de 1,5% et l'écart-type de R_2 est inférieur à 6%. Comme la dose absorbée a été quantifiée en utilisant le formalisme de MIRD, cette quantification est basée sur une approximation géométrique et le gel MAGIC est assimilé à l'eau (densité relative du gel MAGIC est de 0,94),

Nous avons donc, sur la base des variations de la réponse du gel MAGIC observée dans le temps, validé la structure multi compartimentale de notre modèle. De plus, nous avons noté que les valeurs des taux de relaxation transversale dépendent de plusieurs facteurs notamment de l'activité (débit de dose) et de la position temporelle de la mesure par rapport à l'instant de fabrication. Ces conclusions ont pu être établies en mesurant les intensités du signal IRM sur une région d'intérêt d'une coupe axiale à mi-profondeur et leurs écarts types. En effet, ces deux paramètres permettent de renseigner sur la structure chimique du gel et sur l'homogénéité de celui-ci. Enfin, l'ensemble des résultats que nous avons obtenu nous a permis de valider le modèle mathématique tricompartimental que nous avons établi dans le chapitre III.

6. Conclusions.

La mesure de la relaxation transversale spin-spin nous a permis d'étudier la réponse du gel à différentes doses. La réponse des échantillons de gel MAGIC et irradiés à des doses croissantes de 0 à 8 Gy, nous a donné une réponse linéaire avec un coefficient de corrélation égale à 0,985. Les résultats obtenus sont du même ordre de grandeur que ceux de la littérature. Une autre modalité d'imagerie en l'occurrence la TDM, a également été utilisée pour l'étude de la réponse du gel MAGIC. Les images obtenues par le scanner montrent un changement dans le contraste en fonction du taux de la polymérisation qui augmente avec la dose absorbée. Cependant, nous avons constaté que cette technique n'est pas adaptée aux gels soumis à des irradiations internes. En effet, les mesures effectuées contiennent l'intensité des RX transmis et les rayons émis par la radioactivité contenue dans le gel.

Notons par ailleurs, que la courbe d'étalonnage par la méthode multi échantillons est linéaire. Néanmoins, nos résultats sont différents de ceux de la littérature, ce qui pourrait être expliqué par une éventuelle auto-polymérisation du gel MAGIC avant l'irradiation. En effet, l'irradiation des gels a été effectuée après plus de 12 heures de la fabrication, il a été rapporté dans la littérature que l'instabilité du gel polymère pouvait conduire à des erreurs importantes. Nous avons également lié ces phénomènes à la poursuite du processus de la gélification du gel après la fin de la fabrication, ce qui diminue le temps de relaxation T_2 et augmente donc le taux de relaxation R_2 .

Nous avons de plus montré que la réponse du gel MAGIC est fonction du débit de dose, elle augmente pour une même dose, lorsque le débit de celle-ci diminue. Ce résultat a été lié au

mode de réaction du taux de radicaux libres induits par les rayonnements à un débit de dose faible.

La réponse du gel aux différentes activités du Tc-99m montre que le gel MAGIC peut être utilisé en tant que dosimètre en médecine nucléaire pour calculer la dose absorbée.

Les mesures du signal IRM nous ont permis de valider notre modèle mathématique dans sa structure tricompartimentale et d'émettre des hypothèses quant à ses propriétés dosimétriques. Cependant, il est nécessaire de développer un modèle expérimental à même de permettre une étude plus quantitative qui aboutirait à la détermination précise des différents paramètres qui constituent ce modèle.

CONCLUSION GENERALE.

Les techniques de dosimétrie de gels présentent un certain nombre d'avantages par rapport aux dosimètres conventionnels. Parmi ces avantages nous pouvons noter :

- L'indépendance de la direction de la radiation, de sa qualité et du débit de dose absorbée,
- l'intégration de la dose pour un certain nombre de champs de traitement séquentiels,
- l'évaluation d'un volume complet en une seule mesure,
- l'équivalence aux tissus mous,
- le changement physique dans le volume irradié qui peut être visualisé,
- une véritable dosimétrie 3D.

Les résultats obtenus dans ce travail montrent que le gel MAGIC est sensible à une irradiation prolongée au Tc-99m. De plus, la sensibilité est exprimée par une polymérisation dont la vitesse varie proportionnellement à l'activité mélangée au gel. Ces résultats préliminaires concernant l'utilisation du gel MAGIC en médecine nucléaire montrent que celui-ci est potentiellement utilisable en tant que dosimètre.

Il est clairement établi que l'intensité du signal IRM dépend du temps de relaxation du proton considéré qui varie en fonction de la situation environnementale de celui-ci. C'est sur cette base que nous avons développé un modèle mathématique inspiré de l'analyse compartimentale, pour étudier les variations des densités de chaque catégorie de protons.

Pour établir les équations décrivant les variations de ces densité, nous avons classé les différents protons contribuant à la formation du signal de résonance magnétique, donc la valeur de R_2 du gel, en plusieurs catégories, formant chacune un compartiment. Chaque compartiment est caractérisé par un taux de relaxation qui lui est propre, la moyenne pondérée de ces taux de relaxation constitue la valeur mesurée de R_2 . Les images reconstruites des échantillons de gel MAGIC dans différentes conditions expérimentales nous ont permis de valider l'approche théorique que nous avons adoptée et de confirmer toutes les hypothèses que nous avons émises lors de la construction du modèle mathématique. Nous avons par exemple, montré que les hétérogénéités apparaissant sur les images des échantillons irradiés sont plus nombreuses que sur les images des échantillons témoins, ce qui corrobore notre hypothèse de l'existence post-irradiation de chaînes de polymères de différentes tailles. Nous avons de plus,

mené un certain nombre d'expérimentations qui a permis de confirmer les propriétés dosimétriques du gel MAGIC rapportées dans la littérature.

Cependant, ce modèle ne peut constituer une fin en soi, et doit impérativement être complété et affiné afin de se rapprocher au plus près de la réalité dosimétrique clinique. Il devra notamment être assorti d'un protocole expérimental à même de permettre des mesures qui aboutiraient à la détermination des tous les paramètres constituant ce modèle. Notons par ailleurs que nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature et les complètent dans certains cas.

Les résultats auxquels nous avons abouti ouvrent la voie à de nombreuses perspectives de recherche. En effet, notre approche mathématique semble pouvoir permettre des simulations de la réponse des gels à des irradiations internes en radiothérapie vectorisée. Ce travail devrait pouvoir facilement être intégré aux nombreuses plateformes logicielles de simulation dosimétrique utilisant les méthodes de Monté Carlo, du type GEANT4 ou encore PENELOPE.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] C. Baldock et al., 'TOPICAL REVIEW Polymer gel dosimetry', *Phys Med Biol*, 55, R1–R63, 2010.
- [2] S. Ceberg et al., 'Modelling the dynamic dose response of an nMAG polymer gel dosimeter', *Phys. Med. Biol.*, 57, 4845–4853, 2012.
- [3] J. C. Gore, Y. S. Kang and R. J. Schulz, 'Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging, *Phys. Med. Bio*, 29, 1189–97, 1984.
- [4] J. C. Gore, M. Ranade, M. J. Marynski, R. J. Schulz, 'Radiation dose distributions in 3D from tomographic optical density scanning of polymer gels: I. Development of an optical scanner', *Phys. Med. Biol.*, 41, 2695-704, 1996.
- [5] M. Hilts, C. Audet, C. Duzenli and A. Jirasek, 'Polymer gel dosimetry using x-ray computed tomography: a feasibility study', *Phys. Med. Biol.*, 45, 2559–71, 2000.
- [6] P. M. Fong, D. C. Keil, M. D. Does and J. C. Gore, 'Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere', *Phys. Med. Biol.*, 46 3105–13, 2001.
- [7] F. Courbon, P. Love, S. Chittenden, G. Flux, P. Ravel and G. Cook, 'Preparation and use of I-131 MAGIC gel as a dosimeter for targeted radionuclide therapy', *Cancer Biother. Radiopharm.*, 21, 427–36, 2006.
- [8] J. I. Gear, G. D. Flux, E. Charles-Edwards, M. Partridge, G. Cook, R. J. Ott, 'The application of polymer gel dosimeters to dosimetry for targeted radionuclide therapy', *Phys. Med. Biol.*, 51, 3503–3516, 2006.
- [9] K. Braun, D. Baily, B. Hill and C. Baldock, 'Preliminary investigation of PAGAT polymer gel radionuclide dosimetry of Tc-99m', *J. Phys.: Conf. Series* 164, 012050, 2009.
- [10] M. Schwarcke et al, 'MAGIC-f Gel in Nuclear Medicine Dosimetry: study in an external beam of Iodine-131', *Journal of Physics: Conference Series* 250, 012082, 2010.
- [11] K. Meynard, M. C. Bordage, E. Cassol, P. Ravel, F. Courbon, 'Utilisation des gels de polymères MAGIC pour la dosimétrie d'une source non scellée d'yttrium 90', 2007.
- [12] J. Dutreix, A. DESGREZ, B. Bok, J. M. Vinot, 'Biophysique des radiations et imagerie médicale', 4eme édition, MASSON, 1997.
- [13] D. Blanc, A. Dutreix, J. Mathieu, 'Physique de la radiothérapie', 1ere édition, presses universitaire de France, 1974.
- [14] Damien Cressier, 'Synthèse et Evaluation de Nouveaux Dérivés Organiques et Organométalliques Contre les Effets des Rayonnements Ionisants', thèse de doctorat, Université Paul Sabatier, Toulouse octobre 2010.
- [15] Richard Zimmermann, 'La Médecine nucléaire : la radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie', Les Ulis : EDP Science, 2006.

- [16] 'Le rayonnement et le vivant', école internationale joliot-curie De physique nucléaire, La Londe Les Maures, France, 23ème session, 12-18, Septembre 2004.
- [17] Caroline BOUDOU, 'Dosimétrie pour la radiothérapie stéréotaxique en rayonnement synchrotron : calculs Monte-Carlo et gels radiosensibles', thèse PhD, université JOSEPH FOURIER – GRENOBLE 1, septembre 2006.
- [18] Stéphanie Corde, 'développement méthodologique de l'application d'agents pharmacologique renforçateurs de l'effet photo électrique pour l'utilisation des rayonnements synchrotrons en radiothérapie anticancéreuse', thèse PhD, université JOSEPH FOURIER – GRENOBLE, octobre 2002.
- [19] A. Aurengo, Biophysique, 3ème édition, Médecine-sciences, Flammarion, 1995.
- [20] Site internet : <http://phys4med.be/sievert/gray>.
- [21] Van Dyk, 'The modern technology of radiation oncology ', Medical Physics Publishing Madison, Wisconsin ; 1999.
- [22] Commission canadienne de sûreté nucléaire (CCSN), 'Introduction à la dosimétrie', Numéro de catalogue de la CCSN : INFO-0827.
- [23] P. M. Langlet, Y. Raoul, D. Martin, 'Oncologie radiothérapique', Paris: Masson ISBN : 222585405X, 1996.
- [24] F. M. Khan, 'The physics of radiation therapy', 2nd edition, Baltimore: Williams & Wilkins, pp 542-560, 1994.
- [25] H. E. Johns, and J. R. Cunningham, 'The Physics of Radiology', Springfield: Charles C Thomas, 1983.
- [26] Christopher Hurley, 'The Development of Normoxic Polymer Gel Dosimetry using High Resolution MRI', Phd theses, Queensland University of Technology School of Physical and Chemical Sciences, 2006.
- [27] S. Webb, 'The Physics of Conformal Radiotherapy', Bristol: Institute of Physics Publishing, 1997.
- [28] W. D. Powlis, A. R. Smith, and E. Cheng, 'Initiation of multileaf collimator conformal radiation therapy', Int. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 25, pp.171-179, 1991.
- [29] L. J. Schreiner, 'Gel Dosimetry: motivation and historical foundations', in DosGel'99 Proceedings of the 1st International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry, Canadian Organization of Medical Physicists: Lexington, Kentucky, 1999.
- [30] C. Nutting, D. F. Dearnaley and S. Webb, 'Intensity modulated radiation therapy: a clinical review', Br Journ. Radiol., 73, pp. 459-469, 2000.
- [31] T. Kron, 'Radiation therapy requirements: what do we expect from gel dosimetry', in Proceedings of DosGel 2001: The second international conference on radiotherapy gel dosimetry, 2001.
- [32] R. Genève, 'Introduction to medical imaging techniques', Acta Electronica., Vol. 22, N. 1. 1979.

- [33] S. Chiavassa, 'Développement d'un outil dosimétrique personnalisé pour la radioprotection en contamination interne et la radiothérapie vectorisée en médecine nucléaire', thèse doctorat, l'université Paul Sabatier, décembre 2005.
- [34] J. A. Siegel, B. W. Wessels and E.E. Watson, 'Bone marrow dosimetry and toxicity for radioimmunotherapy', *Antibody Immunoconj Radiopharm.*, 3, 213-33, 1990.
- [35] G. Sgouros, 'Bone marrow dosimetry for radioimmunotherapy : theoretical considerations', *J. Nucl. Med.*, 34, 689-94, 1993.
- [36] Alice Petitguillaume, 'Dosimétrie Monte Carlo personnalisée pour la planification et l'évaluation des traitements de radiothérapie interne : développement et application à la radiothérapie interne sélective (SIRT)', *Médicale Physiques*, Université Paris Sud-Paris-XI, 2014.
- [37] Alicia LE DU, 'Etude des générateurs in vivo $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ et $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ pour la radiothérapie α ciblée', Thèse de doctorat, Université de NANTES, 2011.
- [38] Richard E. Toohey, Michael G. Stabin, and Evelyn E. Watson, 'The AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents Internal Radiation Dosimetry: Principles and Applications' *RadioGraphics*, 22, N. 2, 2000.
- [39] M. G. Stabin, 'Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry', Springer, New-York, 2008.
- [40] D. I. Thwaites and J. R. Williams, 'Radiotherapy physics in practice', 2nd edition, Oxford: Oxford University Press., xxii, 332, 2 of plates, 2000.
- [41] F. H. Attix, W. C. Roesch and E. Tochilin, 'Radiation Dosimetry', 2nd edition, New-York: Academic Press, 1966.
- [42] D. D. Leavitt and G. Starkschall, 'Use of Computers in Radiation Therapy', Proceedings of the XIIth International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy, Madison WI: Medical Physics Publ., 1998.
- [43] R. Nath, H. Amols, C. Coffey, D. Duggan, S. Jani, Z. Li, M. Schell, C. Soares, J. Whiting, P. E. Cole, I. Crocker and R. Schwartz, 'Intravascular brachytherapy physics: report of the AAPM', Radiation Therapy Committee Task Group, no. 60, American Association of Physicists in Medicine, *Med Phys*, 26(2), pp. 119-52, 1999.
- [44] S. A. Back, P. Magnusson, L. E. Olsson, A. Montelius, A. Fransson and S. Mattsson, 'Verification of single beam treatment planning using a ferrous dosimeter gel and MRI (FeMRI)', *Acta Oncol.*, 37(6), pp. 561- 6, 1998.
- [45] J. Van Dyk, 'The Modern Technology of Radiation Oncology', Medical Physics Publishing, Madison, USA, 1999.
- [46] A. J. Venning, 'Investigation of radiation sensitive normoxic polymer gels for radiotherapy dosimetry', Thesis of Doctor of Philosophy, Queensland University of Technology, 2005.
- [47] S. Green, M. W. Charles and J. R. Greening, 'Fundamentals of radiation dosimetry', CRC Press, 2006.

- [48] Brendan Hill, 'Gel Dosimetry: Investigations into Formulations and Evaluation Techniques in Radiation Therapy and Diagnostic X-ray Computed Tomography', Thesis of Doctor of Philosophy, School of Physics, University of Sydney, 2007.
- [49] American Association of Physicists in Medicine AAPM Topic Group, 'Validating Automatic Film Processor Performance', Report No. 22, 2006.
- [50] I. J. Yeo and J. O. Kim, 'A procedural guide to film dosimetry', Medical Physics Corp., 2004.
- [51] M. A. M. Aljamal, 'MAGIC polymer gel dosimetry using x-ray computed tomography: a feasibility study', Thesis of Master of Science, Universiti Sains Malaysia, 2008.
- [52] F. Attix, 'Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry', Wiley, 1986.
- [53] H. Fricke and S. Morse, 'The chemical action of roentgen rays on dilute ferrous sulfate solutions as a measure of radiation dose', *Am. J. Roentgenol. Radium Therapy Nucl. Med.*, 18, pp. 430-432, 1927.
- [54] H. Fricke and E. J. Hart, 'Chemical dosimetry', in *Radiation Dosimetry*, Vol. 2, New-York: Academic Press, 1966.
- [55] M. J. Day and G. Stein, 'Chemical effects of ionizing radiation in some gels', *Nature*, 166, 146-147, 1950.
- [56] M. J. Day, 'Radiation dosimetry using nuclear magnetic resonance: an introductory review', *Phys. Med. Biol.*, 35, 1605-1609, 1990.
- [57] G. S. Ibbott, 'Detectors for 2D or 3D dosimetry measurements', In Shiu A S and Mellenberg D E (eds): *General Practice of radiation Oncology Physics in the 21st Century*, 327356, 2000.
- [58] M. McJury, M. Oldham, V. P. Cosgrove et al., 'Radiotherapy dosimetry using polymer', 2000.
- [59] C. Baldock, 'Radiotherapy gel dosimetry: where we've been and where we're going', *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 23, 167, els: methods and applications *Brit. J. Rad.*, 73, pp. 919-929, 2000.
- [60] M. J. Day, H. L. Andrews, R. E. Murphy and E. J. Lebrun, 'Gel dosimeter for depth dose measurements', *Review of Scientific Instruments*, 28, pp. 329-332, 1957.
- [61] M. Oldham, I. Baustert, C. Lord, T.A. Smith, M. McJury, A.P. Warrington, M.O. Leach, and S. Webb, 'An investigation into the dosimetry of a nine-field tomotherapy irradiation using BANG-gel dosimetry', *Phys. Med. Biol.*, 43(5), pp. 1113-32, 1998.
- [62] M. J. Maryanski, G.S. Ibbott, P. Eastman, R.J. Schulz, and J.C. Gore, 'Radiation therapy dosimetry using magnetic resonance imaging of polymer gels', *Med. Phys.*, 23(5), pp. 699-705, 1996.
- [63] P. Keall and C. Baldock, 'A theoretical study of the radiological properties and water equivalence of Fricke and polymer gels used for radiation dosimetry', *Australas Phys. Eng. Sci. Med.*, 22(3), pp. 85-91, 1999.

- [64] S. A. Back, J. Medin, P. Magnusson, P. Olsson, E. Grusell and L.E. Olsson, 'Ferrous sulphate gel dosimetry and MRI for proton beam dose measurements', *Phys. Med. Biol.*, 44(8), pp. 1983-96, 1999.
- [65] B. Reichl, D. Matthaei, J. Richter and A. Haase, 'An automated fast MR- imaging method for localized measurements of dose distributions using NMR-Fricke gel dosimetry', Evaluation of influences on the measurement accuracy, *Strahlenther Onkol*, 172(6), pp. 312-9, 1996.
- [66] W. C. Chu, W.Y. Guo, M.C. Wu, W.Y. Chung and D.H. Pan, 'The radiation induced magnetic resonance image intensity change provides a more efficient three-dimensional dose measurement in MRI- Fricke- agarose gel dosimetry', *Med Phys*, 25(12), pp. 2326-32, 1998.
- [67] B. Healy, B., Brindha, S., Zahmatkesh, M., Baldock, C., Characterisation of the ferrous-xylenol orange-gelatin (FXG) gel dosimeter, in Third International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry, *J Phys Conf Ser*, 3, pp. 142-145, 2004.
- [68] B. J. Tarte, P. A. Jardine and van T. Doorn, 'Laser scanned agarose gel sections for radiation field mapping', *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 36, pp. 175-179, 1996.
- [69] A. Appleby and A. Leghrouz, 'Imaging of radiation dose by visible colour development in ferrous agarose xylenol orange gels', *Med. Phys.*, 18, pp. 309-312, 1991.
- [70] R. U. Kelly, K. J. Jordan and I. Battista, 'Optical CT reconstruction of 3D dose distributions using the ferrous benzoic-xylenol (FBX) gel dosimeter', *Med. Phys.*, 25, pp. 1741-1750, 1998.
- [71] L. E. Olsson, S.Petersson, L.Ahlgren and S.Mattsson, 'Ferrous sulphate gels for determination of absorbed dose distributions using MRI techniques: Basic studies', *Phys. Med. Biol.*, 34, pp. 43-52, 1989.
- [72] L. E. Olsson, A. Fransson, A. Ericsson, S. Mattsson, 'MR imaging of absorbed dose distributions from radiotherapy using ferrous sulphate gels', *Phys. Med. Biol.*, 35, pp. 1623-1631, 1990.
- [73] L. E. Olsson, 'Radiation Dosimetry using Magnetic Resonance Imaging', in Department of Radiation Physics, Lund University: Malmö, Sweden, 1990.
- [74] R. J. Schulz, A. F. deGuzman, D. B. Nguyen and J. C. Gore, 'Dose-response curves for Fricke-infused agarose gels as obtained by nuclear magnetic resonance', *Phys. Med. Biol.*, 35(12), pp. 1611-22, 1990.
- [75] J. D. Hazle, L. Hefner, C. E. Nyerick et al., 'Dose-response characteristics of a ferrous-sulphate-doped gelatin system for determining radiation absorbed dose distributions by magnetic resonance imaging (FeMRI)', *Phys. Med. Biol.*, 36, pp. 1117-1125, 1991.
- [76] L. J. Schreiner, W. Parker, M. D. C. Evans et al., 'Brachytherapy dose verification using MRI and Fricke gelatin: a quality assurance technique', *Proc. Of the Conf. Brachytherapy: Today and the Future*, Scottsdale AZ, pp. 127-133, 1994.

- [77] C. Duzenli, R. Sloboda, D. Robinson, 'Material properties of gelatin affecting spin-spin relaxation rate in the ferrous sulphate gel NMR dosimeter', *Phys. Med. Biol.*, 39, pp. 1577-1592, 1994.
- [78] K. C. Chu, K. J. Jordan, J. J. Battista, J. Van Dyk and B. K. Rutt, 'Polyvinyl alcohol-Fricke hydrogel and cryogel: two new gel dosimetry systems with low Fe³⁺ diffusion', *Phys. Med. Biol.*, 45(4), pp. 955-69, 2000.
- [79] C. Baldock, P. J. Harris, A. R. Piercy and B. Healy, 'Experimental determination of the diffusion coefficient in two- dimensions in ferrous sulphate gels using the finite element method', *Australas Phys. Eng. Sci. Med.*, 24(1), pp. 19-30, 2001.
- [80] B. J. Healy, M. H. Zahmatkesh, K. N. Nitschke and C. Baldock, 'Effect of saccharide additives on response of ferrous-agarose-xylene orange radiotherapy gel dosimeters', *Med. Phys.*, 30(9), pp. 2282-2291, 2003.
- [81] S. A. J. Back and L.E. Olsson, 'Ferrous gels (FeGel) and MRI for absorbed dose measurements: 15 years of development', in *DosGel'99 Proceedings of the 1st International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry*, Lexington, Kentucky: Canadian Organisation of Medical Physicists, 1999.
- [82] L. J. Schreiner, Y. De Deene and C. Baldock, 'Review of Fricke gel dosimeters, in Third International Conference on Radiotherapy Gel Dosimetry', *J. Phys. Conf. Ser. 3: Ghent.*, pp. 9-21, 2004.
- [83] P. C. A. Alexander, 'The degradation of solid polymethylmethacrylate by ionizing radiations', *Proc. R. Soc. A* 223: 392, 1954.
- [84] L. B. A., 'A polyacrylamide gamma dosimeter', *Radiat. Res.* 14: 374, 1961.
- [85] M. J. Maryanski, R. P. Kennan and R. J. Schulz, 'NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: a new approach to 3D dosimetry by MRI', *Magn. Reson. Imaging* 11, 1993.
- [86] M. J. Maryanski, G. S. Ibbott, J. C. Gatenby, J. Xie, D. Horton and J. C. Gore, 'Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter', *Phys. Med. Biol.* 39, 1994.
- [87] G. S. Ibbott, P. Eastman, S. D. Holcomb, Y. Zhang, R. G. Avison, M. Sanders and J. Gore, 'Threedimensional visualization and measurement of conformal dose distributions using magnetic resonance imaging of BANG polymer gel dosimeters', *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 38, 1997.
- [88] Y. V. De Deene, E. Achten and C. DeWagter, 'Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry', *Signal Process.*, 70(85), 1998.
- [89] D. A. Low, R. Venkatesan, S. Mutic, J. Markman, E. M. Haacke and J. A. Purdy, 'Evaluation of polymer gels and MRI as a 3-D dosimeter for intensity-modulated radiation therapy', *Med. Phys.* 26, 1999.

- [90] Y. D. De Deene, B. Van Duyse, S. Derycke, B. Mersseman, W. De Gersem, T. Voet, E. Achten and W. De Neve, 'Validation of MR-based polymer gel dosimetry as a preclinical three-dimensional verification tool in conformal radiotherapy', *Magn. Reson. Med.* 43, 2000.
- [91] P. A. Love, M. O. Leach and S. Webb, 'Polymer gel measurement of dose homogeneity in the breast: comparing MLC intensity modulation with standard wedged delivery', *Phys. Med. Biol.* 48, 2003.
- [92] W. D. Duthoy, K. Vergote, T. Boterberg, C. Derie, P. Smeets, C. De Wagter and De W. Neve, 'Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy (IMAT) for rectal cancer', *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 60, 2004.
- [93] A. B. Ertl, M. Zehetmayer and P. Frigo, 'High-resolution dose profile studies based on MR imaging with polymer BANG gels in stereotactic radiation techniques', *Magn. Reson. Imaging*, 18, 2000.
- [94] G. P. Grebe, M. Roll and L. Luedemann, 'Dynamic arc radiosurgery and radiotherapy: commissioning and verification of dose distributions', *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 49, 2001.
- [95] C. H. Audet, A. Jirasek and C. Duzenli, 'CT gel dosimetry technique: comparison of a planned and measured 3D stereotactic dose volume', *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 3, 2002.
- [96] J. J. Novotny, V. Spevacek, J. Tintera, J. Novotny, T. Cechak and R. Liscak, 'Quality control of the stereotactic radiosurgery procedure with the polymer-gel dosimetry', *Radiother. Oncol.*, 63, 2002.
- [97] Y. P. Watanabe, 'Image distortion in MRI-based polymer gel dosimetry of Gamma Knife stereotactic radiosurgery systems', *Med. Phys.*, 29, 2002.
- [98] A.R. Farajollahi, A. J. Ratcliffe, R. J. Aukett and J. A. Mills, 'An investigation into the use of polymer gel dosimetry in low dose rate brachytherapy', *Br. J. Radiol.*, 72, 1999.
- [99] S. P. Wu, M. J. Maryanski, T. Liu, S. Borzillary and J. Weinberger, 'Dosimetry study of Re-188 liquid balloon for intravascular brachytherapy using polymer gel dosimeters and laser-beam optical-CT scanner', *Med. Phys.*, 30, 2003.
- [100] F. Courbon, P. Love, S. Chittenden, G. Flux, P. Ravel and G. Cook, 'Preparation and use of I-131 MAGIC gel as a dosimeter for targeted radionuclide therapy', *Cancer Biother. Radiopharm.*, 21, 427–36, 2006.
- [101] J. I. Gear, E. Charles-Edwards, M. Partridge and G. D. Flux, 'A quality-control method for SPECT-based dosimetry in targeted radionuclide therapy', *Cancer Biother. Radiopharm.*, 22, 166–74, 2007.
- [102] K. Braun, D. Bailey, B. Hill and C. Baldock, 'Preliminary investigation of PAGAT polymer gel radionuclide dosimetry of Tc-99m', *J. Phys.: Conf. Ser.*, 164, 012050, 2009.
- [103] M. Schwarcke et al, 'MAGIC-f Gel in Nuclear Medicine Dosimetry: study in an external beam of Iodine-131', *Journal of Physics: Conference Series* 250 012082, 2010.

- [104] K. Meynard, M. Bordage, E. Cassol, P. Ravel, F. Courbon, 'Using MAGIC polymer gels for dosimetry of non scelle'e source of yttrium 90', *Médecine nucléaire*, 31, 77-84, 2007.
- [105] H. B. Gustavsson, J. Medin J, E. Grusell and L. E. Olsson, 'Linear energy transfer dependence of a normoxic polymer gel dosimeter investigated using proton beam absorbed dose measurements', *Phys. Med. Biol.*, 49, 2004.
- [106] U. W. Ramm, M. Bock, M. Kramer, A. Bankamp, M. Damrau, C. Thilmann, H. D. Bottcher, L. R. Schad and G. Kraft, 'Three-dimensional BANG gel dosimetry in conformal carbon ion radiotherapy', *Phys. Med. Biol.*, 45, 2000.
- [107] J. S. Heufelder, M. Pfaender, L. Ludemann, G. Grebe and J. Heese, 'Use of BANG polymer gel for dose measurements in a 68 MeV proton beam', *Med. Phys.*, 30, 2003.
- [108] A. R. Farajollahi, D. Tattam and S. Green, 'The potential use of polymer gel dosimetry in boron neutron capture therapy', *Phys. Med. Biol.*, 45, 2000.
- [109] G. C. Gambarini, S. Gaya, C. Petrovichc, L. Pirolaa and G. Rosid, 'In-phantom imaging of all dose components in boron neutron capture therapy by means of gel dosimeters', *Appl. Radiat. Isot.*, 61, 2004.
- [110] M. J. Maryanski, G. S. Ibbott, J. C. Gatenby, J. Xie, D. Horton and J. C. Gore, 'Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter', *Phys. Med. Biol.*, 39, 1994.
- [111] X. DING, 'High Field Magnetic Resonance Imaging-Based Gel Dosimetry For Small Radiation Fields', Doctoral thesis, Wake Forest University Graduate School Of Arts And Sciences, 2012.
- [112] S. J. Hepworth, M. O. Leach, and S.J. Doran, 'Dynamics of polymerization in polyacrylamide gel (PAG) dosimeters: (II) modeling oxygen diffusion', *Phys Med Biol*, 44(8), pp. 1875-84, 1999.
- [113] site : <http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap3/site/html/cours.pdf>.
- [114] Site http://dspace.univ_biskra.dz:8080/jspui/bitstream/123456789/4326/3/chapitre%20%2001.pdf
- [115] Y. De Deene, C. Hurley, A. Venning et al., 'A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters', *Phys. Med. Biol.*, 47, 3441-3463, 2002.
- [116] A. J. Venning, M. L. Mather and C. Baldock, 'Investigation of vacuum pumping on the dose response of the MAGAS normoxic polymer gel dosimeter', *Australas Phys. Eng. Sci. Med.*, 28(2), pp. 105-110, 2005.
- [117] A. J. Venning, B. Hill, S. Brindha, B. J. Healy and C. Baldock, 'Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging', *Phys. Med. Biol.*, 50, pp. 3875-3888, 2005.
- [118] S. Brindha, A. J. Venning, B. Hill and C. Baldock, 'Experimental study of attenuation properties of normoxic polymer gel dosimeters', *Phys. Med. Biol.*, 49, pp.353-361, 2004.

- [119] A. J. Venning, M. L. Mather and C. Baldock, 'Investigation of vacuum pumping on the dose response of the MAGAS normoxic polymer gel dosimeter', *Australas Phys. Eng. Sci. Med.*, 28(2), pp. 105-110, 2005.
- [120] A. J. Venning, K. Nitschke, P. J. Keall and C. Baldock, 'Radiological properties of normoxic polymer gel dosimeters', *Med. Phys.*, 32(4), pp. 1047-1053, 2005.
- [121] R. J. Senden, P. De Jean, K. B. McAuley and L. J. Schreiner, 'Polymer gel dosimeters with reduced toxicity: a preliminary investigation of the NMR and optical dose-response using different monomers Phys', *Med. Biol.*, 51, pp. 3301-14, 2006.
- [122] M. S. FRAHNM, 'Radiation-induced polymerization monitored with fluorogenic molecular probes', Thèse de doctorat, Delft University of Technology, 2003.
- [123] C. Baldock et al., 'Topical review Polymer gel dosimeter', *Phys. Med. Biol.*, 55, R1-R63, 2010.
- [124] F. Courbon, 'Dosimétrie par gel polymères', Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier, Toulouse III, 2004.
- [125] G. S. Ibbott, M. J. Maryanski, P. Eastman, S. D. Holcomb, Y. S. Zhang, R. G. Avison, M. Sanders and J. C. Gore, '3D visualization and measurement of conformal dose-distributions using MRI of BANG-gel dosimeters', *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 38, pp. 1097-103, 1997.
- [126] M. Oldham, M. McJury, I. Baustert, S. Webb, M. O. Leach, 'Improving calibration accuracy in gel dosimetry', *Phy. Med. Biol.*, 43, pp. 2709-20, 1998.
- [127] K. Meynard, 'polymérisation radio_induite : calcul de dose et modélisation dans le cas d'irradiation prolongées de sources non scellées', Thèse PhD, Université Paul Sabatier, Toulouse III, 2009.
- [128] B. Kastler et al., 'Comprendre l'IRM', Collection d'imagerie radiologique', MASSON, 2000.
- [129] N. AILLERES, 'Etude comparative des séquences d'écho de spins, d'échos stimulés et d'échos de gradients en IRM optimisation du contraste', Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier, Toulouse III, 1992.
- [130] C. Duzenli, R. Slodoba, D. Robinson, 'A spin-spin relaxation rate investigation of the gelatine ferrous sulphate NMR dosimeter', *Phys. Med. Biol.*, 39, pp. 1577-1592, 1994.
- [131] M. Hilts, C. Audet and C. Duzenli, 'X-ray computer tomography for polymer gel dosimetry', *Med. Phys.*, 26, 1430, 1999.
- [132] M. Hilts, C. Duzenli, J. Robar and A. Audet, 'Polymer gel dosimetry using x-ray computed tomography: feasibility and potential application to stereotactic radiosurgery', *Phys. Med. Biol.*, 45, pp. 2559-2571.
- [133] J. Trapp, S. A. Back, M. Lepage et al., 'X-ray computer tomography of gel dosimeters: Characterisation of gels', *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 23, 169, 2000.

- [134] J. Trapp, G. Michael, Y. De Deene and C. Baldock, 'Attenuation of diagnostic energy photons by polymer gel dosimeters', *Phys. Med. Biol.*, 47, pp. 4247-4258, 2002.
- [135] J. Trapp, S. A. Back, M. Lepage et al., 'An experimental study of the dose response of polymer gel dosimeters imaged with x-ray computer tomography', *Phys. Med. Biol.*, 46, pp. 2939-2951, 2001.
- [136] M. Hilts, A. Jirasek and C. Duzenli, 'Technical considerations for implementation of xray CT polymer gel dosimetry', *Phys. Med Biol.*, 50, pp. 1727-1745, 2005.
- [137] M. Hilts, 'X-ray computed tomography imaging of polymer gel dosimeters', *J. Phys.: Conf. Ser.*, 56, pp 95-107, 2006.
- [138] S. J. Doran, K. K. Koerkamp, M. A. Bero, P. M. Jenneson, E. J. Morton and W. B. Gilboy, 'A CCD-based optical CT scanner for high-resolution 3D imaging of radiation dose distributions: equipment specifications, optical simulations and preliminary results', *Phys. Med. Biol.*, 46, pp. 3191-3213, 2001.
- [139] M. Oldham, J. H. Siewerdsen, A. Shetty and D. Jaffray, 'High resolution gel- dosimetry by optical-CT and MR scanning', *Med. Phys.*, 28, pp. 1436-1445, 2001.
- [140] M. L. Mather and C. Baldock, 'Ultrasound tomography imaging of radiation dose distributions in polymer gel dosimeters: Preliminary study', *Med. Phys.*, 30, pp. 2140-2148, 2003.
- [141] P. S. Murphy, V. P. Cosgrove, A. J. Schwarz et al., 'Proton spectroscopic imaging of polyacrylamide gel dosimeters for absolute radiation dosimetry', *Phys. Med. Biol.*, 45, pp. 835-845, 2000.
- [142] G. J. Salomons, Y. S. Park, K. B. McAuley, L. J. Schreiner, 'Temperature increases associated with polymerization of irradiated PAG dosimeters', *Phys. Med. Biol.*, 47, pp. 1435-1448, 1992.
- [143] M. J. Maryanski, C. Audet and J. C. Gore, 'Effects of crosslinking and temperature on the dose response of a BANG polymer gel dosimeter', *Phys. Med. Biol.*, 42(2), pp. 303-11, 1997.
- [144] Y. De Deene, C. De Wagter, B. Van Duyse, S. Derycke, W. De Neve and E. Achten, 'Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer', *Radiother Oncol.*, 48(3), pp. 283-91, 1998.
- [145] R. P. Kennan, K.A. Richardson, J. Zhong, M.J. Maryanski and J.C. Gore, 'The effects of cross-link density and chemical exchange on magnetisation transfer in polyacrylamide gels', *J. Magn. Reson.*, 110(B), pp. 267-277, 1996.
- [146] M. McJury, M. Oldham, M. O. Leach and S. Webb, 'Dynamics of polymerization in polyacrylamide gel (PAG) dosimeters: (I) ageing and long-term stability', *Phys. Med. Biol.*, 44(8), pp. 1863-73, 1999.

- [147] Y. De Deene, P. Hanselaer, C. De Wagter, E. Achten, and W. De Neve, 'An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter', *Phys. Med. Biol.*, 45(4), pp. 859-78, 2000.
- [148] M. fi, P. S. Tofts, S. A. J. Back, P. M. Jayasekera and C. Baldock, 'Simple methods for the correction of T2 maps of phantoms', *Magn. Reson. Med.*, 46, pp 1123–9, 2001b.
- [149] M. Lepage, A. K. Whittaker, L. Rintoul, S. A. J. Back and C. Baldock, 'The relationship between radiationinduced chemical processes and transverse relaxation times in polymer gel dosimeters', *Phys. Med. Biol.*, 46, pp 1061–74, 2001c.
- [150] S. Ceberg, M. Lepage, S.AJB. ack, H. Gustafsson and C. Ceberg, 'Modelling the dynamic dose response of an nMAG polymer gel dosimeter', *Phys. Med. Biol.* 57, 4845–4853, 2012.
- [151] M. Lepage, A K. Whittaker, L. Rintoul, S.A J. B"ack and C. Baldock 'Modeling of post-irradiation events in polymer gel dosimeters' *Phys. Med. Biol.* 46 2827–39, 2001.
- [152] <https://imagej.nih.gov/ij/>
- [153] <http://www.updownload.fr/radiant-dicom-viewer/>.
- [154] Y. De Deene, 'Essential characteristics of polymer gel dosimeters', *J. Phys.: Conf. Ser.* 3, pp 34–57, 2004b.
- [155] M G. Stabin and Mark W. Komjnenberg, 'Re-Evaluation of Absorbed Fractions for Photons and Electrons in Spheres of Various Sizes', *J Nucl Med*; 41, pp149-160, 2000.

Titre

Etude et modélisation de la réponse d'un dosimètre chimique en radiothérapie interne vectorisée. Application au gel polymère MAGIC.

Résumé.

La radiothérapie interne vectorisée est basée sur l'administration de radiopharmaceutiques aux patients par voie orale ou intraveineuse. Contrairement à la radiothérapie externe, cette modalité n'a pas de méthodes dosimétriques standard facilement applicables en routine clinique. Cependant, les gels de polymères se sont avérés de bons dosimètres avec beaucoup de potentialités, il permet une lecture de dose en trois dimensions notamment. Notre travail porte sur l'étude et la modélisation de la réponse du gel MAGIC (Methacrylic and Ascorbic Acid in Gelatine Initiated by Copper) qui est un gel normoxique de dernière génération. L'objectif est de mettre en œuvre des outils mathématiques à même de faciliter l'utilisation du gel de polymères MAGIC en tant que dosimètre en radiothérapie interne vectorisée. Dans cette étude, et pour des raisons pratiques nous avons utilisé le Technétium-99m (radioélément dédié à l'imagerie nucléaire) comme source interne distribuée de manière homogène dans le volume du dosimètre. La dose de rayonnement provenant des différentes activités du radionucléide a été mesurée par IRM en analysant le changement induit par le rayonnement, dans les gels. Nous avons développé, en nous basant sur l'analyse compartimentale, un modèle mathématique pour décrire la réponse du gel MAGIC en radiothérapie vectorisée. Les équations régissant ce modèle nous ont permis d'établir les relations qui lient le signal IRM aux densités de protons que nous avons classés en trois catégories. L'intensité de ce signal dépend du temps de relaxation du proton considéré qui varie en fonction de la situation environnementale de celui-ci. Pour établir ces équations décrivant les variations de ces densités, nous avons classé les différents protons contribuant à la formation du signal de résonance magnétique, donc la valeur de R_2 du gel, en plusieurs catégories, formant chacune un compartiment. Les images IRM des échantillons de gel MAGIC dans différentes conditions expérimentales ont permis de valider l'approche théorique adoptée et de confirmer toutes les hypothèses émises lors de la construction du modèle mathématique. Les résultats obtenus ouvrent la voie à de nombreuses perspectives de recherche. Ce travail devrait pouvoir être intégré aux nombreuses plateformes logicielles de simulation dosimétrique utilisant les méthodes de Monté Carlo, du type GEANT4 ou encore PENELOPE.

Title.

Study and modeling of the response of a chemical dosimeter in vectorized internal radiotherapy. Application to MAGIC polymer gel.

Abstract.

Vectorized internal radiotherapy is based on the administration of radiopharmaceuticals to patients by the oral or intravenous route. Unlike external radiotherapy, this modality has no standard dosimetric methods that are easily applicable in clinical practice. However, the polymer gels have proven to be good dosimeters with a lot of potential, it allows a three-dimensional dose reading in particular. Our work focuses on the study and modeling of the response of MAGIC gel (Methacrylic and Ascorbic Acid in Gelatine Initiated by Copper) which is a last generation normoxic gel. The aim is to implement mathematical tools that facilitate the use of MAGIC polymer gel as a dosimeter in internalized radiotherapy. In this study, and for practical reasons, we used Technetium-99m (radioelement dedicated to nuclear imaging) as an internal source homogeneously distributed in the volume of the dosimeter. The radiation dose from the different activities of the radionuclide was measured by MRI by analyzing the radiation-induced change in the gels. We have developed, based on compartmental analysis, a mathematical model to describe the response of the MAGIC gel. Equations governing this model allowed us to establish the relationships that link the MRI signal to the proton densities that we classified into three categories. The intensity of this signal depends on the relaxation time of the proton considered, which varies according to the environmental situation of the proton. To establish these equations describing the variations of these densities, we classified the different protons contributing to the formation of the magnetic resonance signal, and thus the value of R_2 of the gel, in several categories, each forming a compartment. The MRI images of the MAGIC gel samples in different experimental conditions validated the theoretical approach adopted and confirmed all the hypotheses emitted during the construction of the mathematical model. The obtained results open the way for many research perspectives. This work should be able to be integrated with the numerous dosimetry simulation software platforms using Monté Carlo methods, such as GEANT4 or PENELOPE.

دراسة ونمذجة استجابة مقياس الجرعات الكيميائية في العلاج الإشعاعي الداخلي الموجه. تطبيق على MAGIC البوليمر هلام.

ملخص

يركز عملنا على دراسة ونمذجة استجابة MAGIC gel (الميثاكريليك وحمض الأسكوربيك في الجيلتين الذي بدأه النحاس) وهو الجيل الأخير من هلام normoxic. الهدف من ذلك هو دراسة استجابة هلام MAGIC للتشعيع المطول لمصدر غير مختوم لتنفيذ الأدوات الرياضية التي تسهل استخدام جل بوليمر MAGIC باعتباره مقياس الجرعات في العلاج الإشعاعي الداخلي. في هذه الدراسة ، ولأسباب عملية ، استخدمنا Technetium-99m (عنصر إشعاعي مخصص للتصوير النووي) كمصدر داخلي موزع بشكل متجانس في حجم مقياس الجرعات. تم قياس جرعة الإشعاع الناتجة عن الأنشطة المختلفة للنويدات المشعة بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي عن طريق تحليل التغير الناجم عن الإشعاع في المواد الهلامية. لقد قمنا بتطوير نموذج رياضي لوصف استجابة هلام MAGIC ، استنادًا إلى التحليل المقصود. سمحت لنا المعادلات التي تحكم هذا النموذج بإقامة علاقات تربط إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي بكثافة البروتون التي صنفناها إلى ثلاث فئات. تعتمد شدة هذه الإشارة على وقت استرخاء البروتون المدروس ، والذي يختلف وفقًا للحالة البيئية للبروتون. لإنشاء هذه المعادلات التي تصف الاختلافات في هذه الكثافات ، قمنا بتصنيف البروتونات المختلفة التي تساهم في تكوين إشارة الرنين المغناطيسي ، وبالتالي قيمة R2 للجيل ، في عدة فئات ، كل منها يشكل حجرة. أثبتت صور التصوير بالرنين المغناطيسي لعينات هلام MAGIC في ظروف تجريبية مختلفة التحقق من صحة النهج النظري المعتمدة وأكدت جميع الفرضيات المنبثقة خلال بناء النموذج الرياضي. النتائج التي تم الحصول عليها تفتح الطريق للعديد من وجهات النظر البحثية. يجب أن يكون هذا العمل قادراً على التكامل مع العديد من برامج محاكاة قياس الجرعات باستخدام طرق Monté Carlo ، مثل GEANT4 أو PENELOPE

الكلمات المفتاحية : MAGIC gel ، radionucléide ، MRI