

Développements instrumentaux et simulations Monte Carlo
pour la détection des rayons gamma prompts pour le contrôle
de l'hadronthérapie

Simon Martin

Juin 2020

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Table des matières | 2 |
| 1 Introduction | 4 |
| 1.1 Hadronthérapie | 4 |
| 1.1.1 Intérêts | 5 |
| 1.1.2 Défis | 7 |
| 1.2 Création et délivrance d'un faisceau d'ion | 7 |
| 1.3 Interaction ion-matière | 8 |
| 1.3.1 Physique des interactions | 8 |
| 1.4 Contrôle du parcours des ions lors de l'hadronthérapie | 10 |
| 1.4.1 État de l'art | 10 |
| 1.4.2 Projet CLaRyS | 10 |
| 1.5 Simulations numériques de l'émission des rayons gamma prompts | 10 |
| 1.5.1 État de l'art | 10 |
| 1.5.2 La technique « vpgTLE » | 11 |
| 2 Caractérisation de blocs BGO pour la détection de rayons gamma prompts | 12 |
| 3 Modélisation de l'émission des rayons gamma par simulations Monte Carlo hybrides (vpgTLE) | 13 |
| 3.1 Introduction | 13 |
| 3.2 Matériel et méthodes | 13 |
| 3.2.1 Étude de la corrélation entre énergie et temps d'émission des gammas | 13 |
| 3.2.2 Implémentation de l'information temporelle dans le vpgTLE | 15 |
| 3.3 Résultats | 15 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.3.1 | Étude de la corrélation entre énergie et temps d'émission des gammas | 15 |
| 3.3.2 | Implémentation de l'information temporelle dans le vpgTLE | 17 |
| 3.4 | Discussion | 17 |

| | |
|----------------------|-----------|
| Bibliographie | 18 |
|----------------------|-----------|

Introduction

Les cancers sont aujourd'hui une des principales cause de mortalité en France et leur traitement est un des sujets de recherche majeur dans le panorama scientifique actuel. Parmi ces traitements les techniques utilisant des rayonnements ionisants sont utilisé dans près de 50% des cas. L'hadronthérapie fait partie de ces traitements, bien que sa part soit encore faible comparée aux techniques utilisant des photons. En utilisant des ion, cette technique permet d'atteindre une grande précision sur la dose déposée. Cependant cette précision est a double tranchant, en cas de mauvais positionnement du patient ou de changements anatomique le faisceau pourrait ne pas traiter la tumeur ou toucher un organe à risque. C'est pour résoudre ce problème que des solutions de contrôle en temps réel de la portée du faisceau d'ions sont investiguées. Une de ces solutions serait de détecté certains photons émis pendant la diffusion d'ions dans le patient appelé gamma prompt (PG en anglais). C'est dans cette optique que des détecteurs spécifique a cette utilisation sont en cours de développement. Des simulations capables de reproduire au mieux l'émission de PG de façon optimale sont développées en parallèle afin de désigner et caractériser ces détecteurs. Nous introduirons ici dans un premier temps l'hadronthérapie pour ensuite se concentrer sur la caractérisation de détecteur BGO servant dans un prototype de caméra PG et enfin nous présenterons le travail effectué sur le module de simulation « vpgTLE » pour y implémenter la donnée « Temps de Vol ».

1.1 Hadronthérapie

L'hadronthérapie est une technique de traitement utilisant des faisceaux de protons et d'ions légers (comme les ions hélium, carbone et oxygène) et leurs propriétés physiques pour traiter les cancers avec une grande précision. Le termes « Hadron » de hadronthérapie vient du fais que les particules utilisée sont toute des particules subissant l'interaction forte mais les particules utilisées aujourd'hui en traitement ainsi qu'en recherche sont des ions en très grande majorité, les neutrons étant peu utilisés et les pions ayant été mis à l'écart à la fin des années 80. Depuis 1946 et l'article pionnier

de Robert Wilson dans Radiology [Wilson, 1946] sur l'intérêt thérapeutique des protons, le nombre de centres de protonthérapie a connu une croissance exponentielle. Bien que cette technique soit au stade de l'industrialisation aujourd'hui, des améliorations sont possibles autant sur le plan physique et biologique que technique.

1.1.1 Intérêts

L'intérêt principal des ions réside dans la forme de la répartition de la dose dans le patient, ils cèdent une grande partie de leur énergie dans les derniers millimètres de leur parcours formant ainsi ce que l'on appelle le pic de Bragg, contrairement à un faisceau de photons qui lui va céder son énergie de manière moins localisée. C'est ce pic de Bragg qui va permettre aux ions de déposer la dose plus localement et d'être plus précis que les photons, épargnant ainsi les tissus sains proches de la tumeur comme le montre la figure 1.1. La profondeur de ce pic peut être réglée via l'énergie des ions envoyés, la position du faisceau, elle, sera modifiable soit par un système passif soit par un système actif décrit dans une partie future. La précision de cette technique lui permet d'être utilisée dans des cas où des organes à risque se trouvent proches de la tumeur, notamment pour des cancers oculaires ou spinaux et plus généralement les cancers de la zone ORL. La protonthérapie est également prescrite dans les cas de cancer pédiatrique, les tissus en développement chez l'enfant étant plus radiosensible que ceux de l'adulte, les épargnés devient encore plus une priorité

à reformuler ?

On définit l'efficacité biologique relative (EBR) comme le ratio entre les doses nécessaires d'hadrons et de photons pour obtenir le même effet biologique.

$$EBR = \frac{D_{hadron}}{D_{photon}} \Big|_{effet}$$

C'est une quantité complexe qui dépend de beaucoup de facteurs et notamment du poids des particules. Plus les particules sont lourdes plus la densité d'ionisation dans la cible est élevée, or la densité d'ionisation est directement liée aux dommages causés par les ions. De plus les interactions des photons avec la matière sont aléatoires alors que pour les ions ces interactions se font tout au long de leur parcours. Ils créent donc des zones au niveau du pic de Bragg où la densité d'ionisation est particulièrement élevée, car les interactions sont concentrées et où les réparations de l'ADN seront plus complexes pour la cellule. Ce phénomène est illustré dans la figure 1.2 où l'on voit que la concentration de cassures double brin est importante sur le parcours des ions alors qu'elle est plus dispersée pour les photons. Les particules chargées lourdes, tel que les ions, ont un LET élevé ce qui leur permet d'avoir un effet biologique plus important que des photons pour la même dose et donc d'avoir un EBR supérieur à 1 au niveau du pic de Bragg où la densité d'ionisation est maximale. En clinique l'EBR vaut pour des protons entre 1.1 et 1.2 et pour des ions carbone entre 2 et 5 [Choi Jinhyun, 2012].

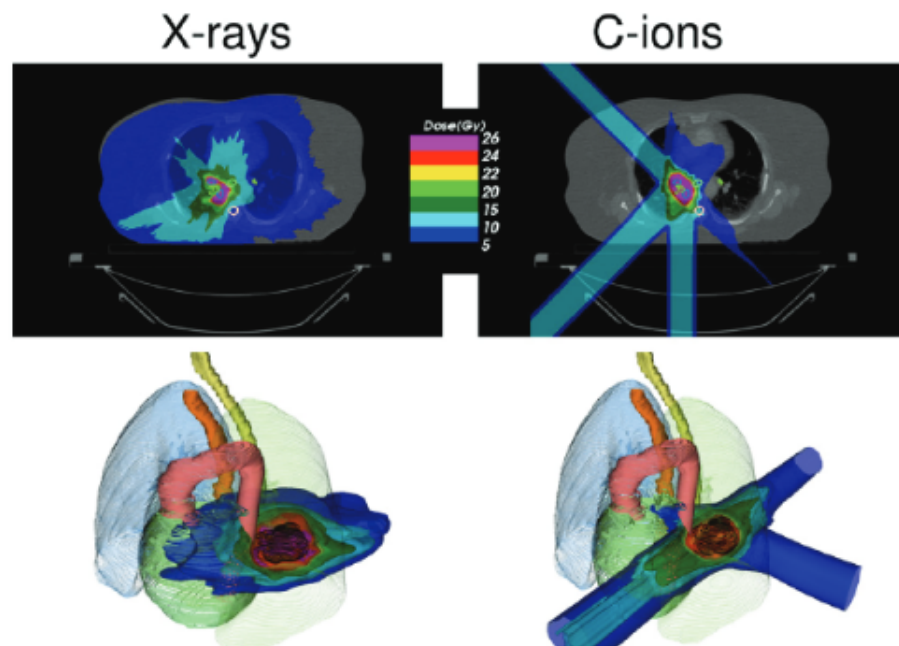


FIGURE 1.1 – Comparaison entre un plan de traitement de rayons X et d’ions carbone (Durante et al. 2016)

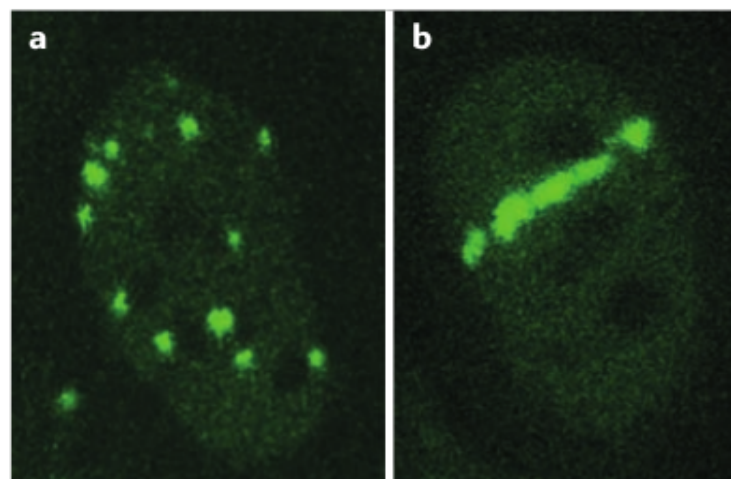


FIGURE 1.2 – Concentration des cassures doubles brins dans une cellule de culture prélevée d’un ostéosarcome chez un patient pour (a) une exposition à des rayons X et (b) à des ions carbone. Les cassures double brins sont visualisées grâce à de l’immunofluorescence marquant les histones γ H2AX (Durante et al. 2017)

1.1.2 Défis

Malgré l'augmentation du nombre de centres et une industrialisation progressive de la technique, l'hadronthérapie reste une technique coûteuse et sa rentabilité est difficile à évaluer [Lievens and Pijls-Johannesma, 2013]. Un centre d'hadronthérapie peut coûter entre 3 fois (pour la protonthérapie), et 7 fois (pour la thérapie par ions carbone), plus cher qu'un centre de traitement par rayons X dernière génération [Nup, 2014]. Des avancées pour rendre les accélérateurs plus compacts et moins chers sont donc encore nécessaires.

La balistique précise des ions n'est pas encore utilisée de façon optimale, la technique étant très sensible aux changements anatomiques, aux erreurs de placement ainsi qu'à l'incertitude de la conversion des unités hounsfield obtenues d'image RX mais utilisée pour des ions [Paganetti, 2012]. Une marge de sécurité de l'ordre de 2-3mm est donc appliquée au volume cible planifié. Cette marge pourrait être réduite en utilisant des moyens de monitoring direct tel que le monitoring TEP [Enghardt et al., 2004] ou Prompt Gamma [Testa et al., 2008]. Nous nous intéresserons plus particulièrement à ces derniers dans la suite de ce rapport.

Des simulations visant à être plus rapides que les simulations MC classiques tout en restant aussi précises sont en cours de développement [Huisman et al., 2016][Embriaco, 2018][Sterpin et al., 2015]. Celles-ci permettraient d'obtenir un profil gamma prompt attendu pour le comparer à celui mesuré.

1.2 Création et délivrance d'un faisceau d'ion

Les premiers accélérateurs utilisés en hadronthérapie étaient destinés en première intention à la physique nucléaire et à la physique des particules. Ils n'étaient donc pas vraiment adaptés aux irradiations médicales. Pour pouvoir traiter des lésions profondes, l'énergie du faisceau d'ions doit être modulable de façon à pouvoir atteindre une profondeur allant jusqu'à 25 cm. Ce faisceau doit également être capable d'être déplacé précisément dans le plan perpendiculaire à sa direction de propagation pour pouvoir impacter tout le volume à traiter. Pour satisfaire ces conditions deux méthodes d'accélération sont utilisées actuellement, le cyclotron, principalement utilisé en protonthérapie, et le synchrotron, utilisé pour les ions.

Un cyclotron est composé de deux électrodes vides. Une tension variant de façon alternative est appliquée entre elles et permet d'accélérer les particules chargées. Un champ magnétique perpendiculaire au plan du cyclotron permet d'obtenir une trajectoire circulaire. Le faisceau ainsi créé possède une intensité fixe et réglable mais avec une énergie fixe. Pour pouvoir faire varier cette énergie, et régler ainsi la profondeur du pic de Bragg, on utilisera un système passif sur la ligne du faisceau. Ce système est composé d'un premier diffuseur qui va élargir le faisceau relativement étroit en un faisceau homogène et large et d'un deuxième diffuseur qui va venir étaler le pic de Bragg. Il va pouvoir ainsi

traiter sur toute une gamme de profondeur. Un compensateur situé au niveau de la peau du patient qui va venir limité le faisceau à la forme du volume traité.

Les synchrotrons, eux, utilisent une trajectoire dont le rayon de courbure est maintenu fixe grâce à un champs magnétique qui varie de façon à garder la particule dans leur enceinte jusqu'à ce qu'elle atteigne l'énergie voulue. Contrairement aux cyclotrons, les synchrotrons ont la possibilité de faire varier rapidement l'énergie du faisceau délivré sans système externe mais présente une intensité plus faible. Les synchrotrons sont également beaucoup moins compacts ; ils font une taille de 10 m pour les protons et 30 m pour les ions carbone. Un système actif sera privilégier pour répartir la dose : ce système est composé de deux aimants permettant d'orienter la trajectoire du faisceau dans le plan perpendiculaire à la direction de propagation du faisceau. La profondeur est quant à elle réglée via l'énergie du faisceau. Ce système permet une meilleure conformité du faisceau et n'utilise pas de matériel externe dépendant du patient, ce qui permet de réduire la dose induite par les neutrons. L'inconvénient est que ce type de système de délivrance est plus sensible aux mouvements d'organe.

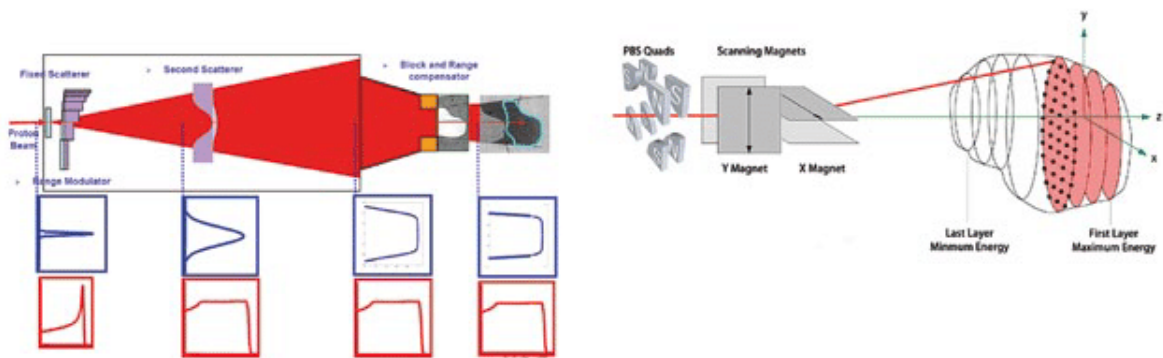


FIGURE 1.3 – Comparaison entre un système de délivrance du faisceau passif (gauche) et actif (droite) (Rapport Nupecc 2014)

1.3 Interaction ion-matière

1.3.1 Physique des interactions

Il est possible de séparer les interactions entre les ions et la matière en 2 catégories, la première correspondant aux interactions entre les ions et le nuage électronique des atomes et la seconde aux interactions entre les ions et les noyaux de ces même atomes. L'interaction entre un ions et le nuage électronique est de type électromagnétique (EM) inélastique. La deuxième catégorie regroupe deux interaction, une première EM élastique et une deuxième nucléaire. D'autres interactions sont possibles mais sont négligeables dans le cadre de l'hadronthérapie.

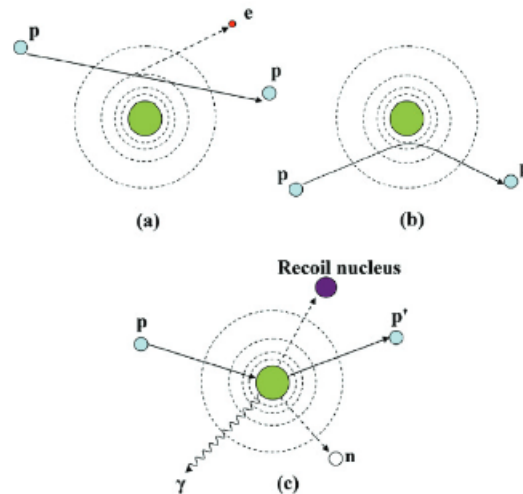


FIGURE 1.4 – Schéma des différentes interactions d'un protons dans la matière : EM inélastique (a), EM élastique (b) et nucléaire (c) (Newhauser et. al 2015)

Les interactions EM inélastique avec le nuage électronique sont la principale source de perte d'énergie du faisceau d'ions. Ces interactions sont décrit par la formules de Bethe et Bloch. La dépendance du pouvoir d'arrêt en $1/\beta^2$ (avec $\beta = \frac{v}{c}$) implique que plus la particule est rapide plus le pouvoir d'arrêt est faible et ainsi le pouvoir d'arrêt maximal est atteint à la profondeur du pic de Bragg pour une vitesse égale à $v_p = z^{\frac{2}{3}} v_0$ avec $v_0 = e^2/\hbar$ la vitesse de Planck et z la charge de la particule.

Bien qu'ayant une part moins importante les interactions coulombienne avec les noyaux de la cible participent également à la distribution de la dose. Elles ont notamment un rôle important dans la diffusion latérale du faisceau.

En plus des interactions EM, les réactions nucléaires participent également au pouvoir d'arrêt bien qu'ayant une part moins importante. Ces interactions peuvent être décrites en deux étapes : une première étape où l'ion entre en collision avec le noyau cible et une deuxième où les noyaux excités par la collision se désexcitent en émettant des particules secondaires. Seulement une partie des nucléons sont impliqués dans le processus de collision (ce nombre de nucléons dépend du paramètre d'impact de la collision b correspondant à la distance entre le point d'impact et le centre du noyau) ces nucléons créent ainsi une zone appelée « boule de feu » tandis que les nucléons spectateurs formeront des fragment « projectile ressemblant » et « cible ressemblant ». Ce sont tout ces fragments qui émettront des particules secondaires durant le deuxième processus, parmi ces particules secondaires des protons, des neutrons et des rayons gamma appelés « gammas prompts ».

La définition de 3 sources de gammas ici ne me semble pas pertinente : les 511 keV ne sont pas des gammas prompts. Et les gammas générés lors des réactions nucléaires

1.4 Contrôle du parcours des ions lors de l'hadronthérapie

1.4.1 État de l'art

Deux techniques majeures sont aujourd'hui étudiées : la première utilise les rayons gamma issus de l'annihilation de positons produits par des noyaux radioactif émetteur β^+ , qui peuvent eux mêmes être produit par une interaction avec un ion, et l'autre basé sur la détection de gammas prompts. Nous nous intéressons plus particulièrement à cette dernière mais une description détaillé du contrôle TEP peut être trouvée dans Parodi (2015) [Parodi, 2015]. La détection de gammas prompts pour le contrôle de l'hadronthérapie est une technique prometteuse car d'une part le gammas sont émis très rapidement, moins d'une nanoseconde après l'interaction nucléaire entre un ion et sa cible, et d'autre part la corrélation du profil gamma prompts avec celui de la dose a été vérifié par [Testa et al., 2008] pour les ions carbone et par [Min et al., 2006] pour les protons. Plusieurs propositions ont été émise pour la détection de ces gammas et plusieurs prototypes existe dans le monde aujourd'hui. Ces prototypes peuvent être séparés en deux catégories, ceux produisant une image et ceux qui n'en produise pas. Dans la première catégorie une collimation est nécessaire pour obtenir une image après reconstruction, elle peut être de deux types, physique, en utilisant un collimateur matériel de type parrallèle ou « knife-edge », ou électronique à l'aide d'une caméra Compton.

Système ne produisant pas d'image

Caméra Collimatée

Caméra Compton

1.4.2 Projet CLaRyS

1.5 Simulations numériques de l'émission des rayons gamma prompts

1.5.1 État de l'art

Le contrôle en temps réel des rayons gamma prompts (prompt gamma (PG) en anglais) repose sur la caractérisation, en amont, de la réponse des détecteurs dans différentes situations. Il est également nécessaire d'avoir une estimation du signal attendu pour pouvoir le comparé au signal mesuré. Pour cela différentes techniques de simulation ont été utilisées. Des simulations Monte Carlo classiques ont été menées mais celles-ci demandent un temps de calcul élevé [Krimmer et al., 2018], notamment à cause de la rareté d'émission des PG. D'autres méthodes ont été développées pour réduire ce temps de calcul [Qin et al., 2017]. Parmi elles, des techniques analytiques [Sterpin et al., 2015] mais aussi

des techniques de réduction de variance ont été développées, notamment la technique « vpgTLE » basée sur une estimation de la longueur de trace dans les voxels de la géométrie simulée (« vpgTLE » : voxelized prompt gamma Track Length Estimator).

1.5.2 La technique « vpgTLE »

Une première version « pgTLE » de cet outil a été développée pour les fantômes définis de manière analytiques [Kanawati et al., 2015]. Le gain en temps de calcul de cette version était estimé à 10^5 . Huisman *et. al* ont proposé ensuite une version « voxélisée » (« vpgTLE ») fonctionnant pour tous les types de faisceau et de fantômes et accomplissant un gain d'efficacité de 10^3 [Huisman et al., 2016]. « vpgTLE » est divisé en 2 parties : dans la première partie, c'est l'interaction des protons avec la cible qui est simulée afin d'obtenir les PG générés dans la cible avec à la fois la position d'émission et l'énergie du gamma ; dans la deuxième partie de la simulation, les gammas sont propagés dans la géométrie simulée incluant le système de détection. L'énergie des gammas générés est tirée aléatoirement dans une base de données contenant le spectre des PG en fonction de l'énergie des protons incidents pour différents matériaux cible. Cette base de données est pré-calculée une fois pour toutes (avec un ensemble donné de modèles physiques (« physicslist »)).

Le deuxième objectif du stage (en parallèle du travail de caractérisation des blocs BGO) consistait à intégrer dans le module « pgTLE » l'information temporelle, c'est-à-dire le temps d'émission du PG. Cette information est nécessaire pour toutes les techniques de détection PG utilisant la mesure de temps de vol soit pour réduire le bruit de fond induit principalement par les neutrons secondaires (caméras gamma avec temps de vol, technique PGPI, technique PGS) soit pour obtenir une information indirecte sur le parcours des ions (PGT, TIARA).

Toutes ces techniques doivent bien sûr avoir été introduites auparavant.

Caractérisation de blocs BGO pour la détection de rayons gamma prompts

Modélisation de l'émission des rayons gamma par simulations Monte Carlo hybrides (vpgTLE)

3.1 Introduction

Nous étudions ici la possibilité de stocker le temps de vol de façon indépendante à l'énergie des protons incident. Stocker ainsi le temps de vol dans un histogramme à une dimension permettrait d'optimiser le code et de garder un gain d'efficacité similaire à Huisman et al. 2016 sans temps de vol.

Commencer par donner des ordres de grandeurs de la mémoire qui serait requise dans le cas où nous souhaiterions corrélérer énergie et temps d'émission des PG.

3.2 Matériel et méthodes

J'ai l'impression qu'il y a ici une confusion entre les ressources mémoire et le temps de calcul.

3.2.1 Étude de la corrélation entre énergie et temps d'émission des gammas

Terminer en introduisant le plan de cette partie.

Nous présentons ici trois cas, le premier représente un fantôme homogène uniquement constitué de PMMA qui nous servira de comparaison pour le deuxième fantôme décrit par Parodi et al. [Parodi et al., 2005] qui représente un cas fortement défavorable et enfin le un dernier cas réaliste tiré d'un plan de traitement et d'une image CT décrit dans Huisman et al. (2016). Nous nous intéresserons à la distribution en énergies temporelles des protons et de leurs PG produits.

Pour cela nous utiliserons Gate 8.2 avec la liste physique QGSP BIC HP EMY, nous stockerons dans un premier temps l'énergie des protons ainsi que leur temps de vol pour ensuite tirer 50 énergies différentes dans leur spectre PG associé, issu de la base de données pré-calculé, dans le matériau du voxel d'intérêt.

Pour les deux premiers fantômes nous utiliserons un faisceau de protons circulaire gaussien de 150 MeV avec un écart-type de position de 3.5 mm et un écart-type angulaire de 0.002 rad. Pour le dernier

fantôme nous utilisons le même que faisceau que précédemment mais réduit à 130 MeV ainsi qu'un faisceau issu d'un plan de traitement avec une couche distal de 133.08 MeV et 7 spots. Tout les faisceaux sont constitué de 10^6 protons.

Fantôme homogène

Le fantôme utilisé est composé uniquement de PMMA de dimension $221 * 70 * 70 \text{ mm}^3$. L'axe du faisceau est décalé de 7 mm en dessous de l'axe de fantôme. On s'intéresse à trois volumes de $0.5 * 0.5 * 0.5 \text{ mm}^3$, un premier situé dans l'axe du faisceau avant le pic de Bragg situé à 120.5 mm de profondeur un autre situé à la même profondeur mais excentré du faisceau et un dernier situé dans le pic de Bragg à 130.5 mm de profondeur.

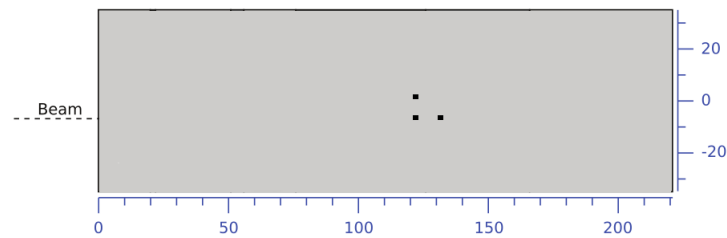


FIGURE 3.1 – Fantôme homogène

Fantôme hétérogène

Le fantôme est cette fois ci hétérogènes et représente un cas défavorable notamment à cause de l'interface entre les volumes (4) et (3) de la figure 3. Les trois volumes, toujours de la même taille, sont cette fois situé à 134 mm de profondeur pour ceux avant le pic de Bragg et à 144 mm pour celui dans le pic de Bragg. Le volume qui n'est pas dans l'axe du faisceau est excentré de 13 mm en dessous de l'axe.

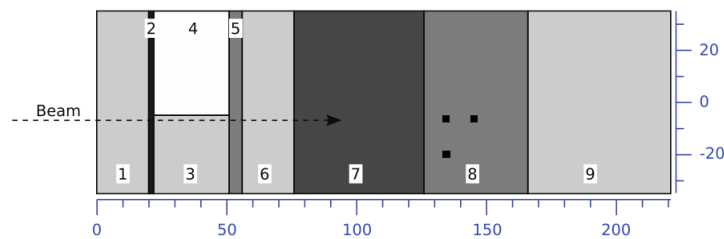


FIGURE 3.2 – Fantôme composée en (1) (3) (6) et (9) de Polyéthylène, en (2) d'os, en (4) de poumon, en (5) et (8) de muscle et en (7) de PMMA

Fantôme réaliste

3.2.2 Implémentation de l'information temporelle dans le vpgTLE

3.3 Résultats

3.3.1 Étude de la corrélation entre énergie et temps d'émission des gammas

Fantôme homogène

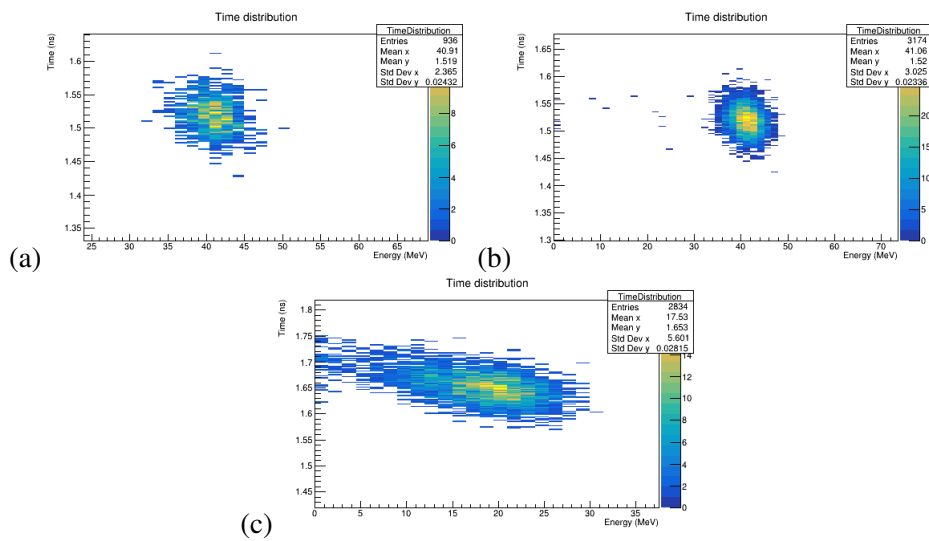


FIGURE 3.3 – Distribution des protons dans (a) un VoI éloigné du faisceau, (b) VoI dans le faisceau avant pic de Bragg et (c) VoI dans le pic de Bragg

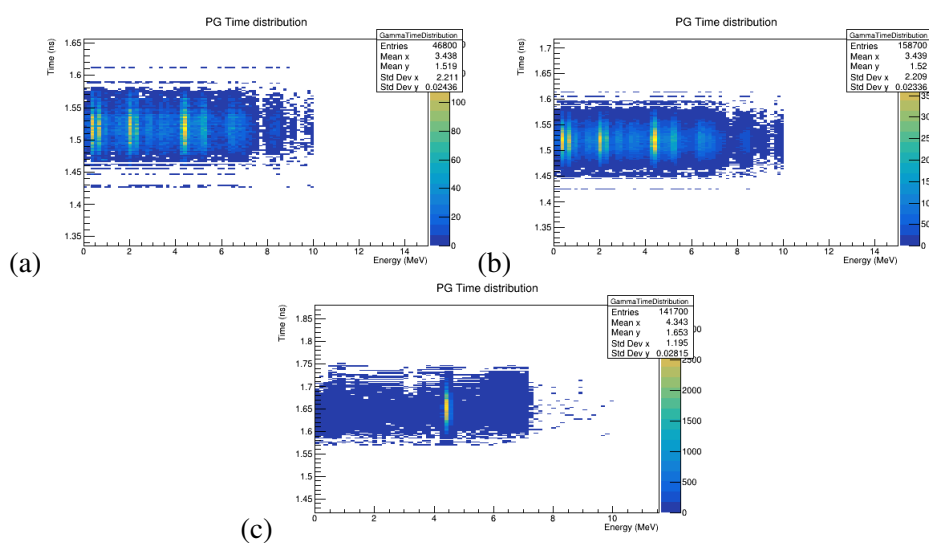


FIGURE 3.4 – Distribution des gamma prompt dans (a) un VoI éloigné du faisceau, (b) VoI dans le faisceau avant pic de Bragg et (c) VoI dans le pic de Bragg

Fantôme hétérogène

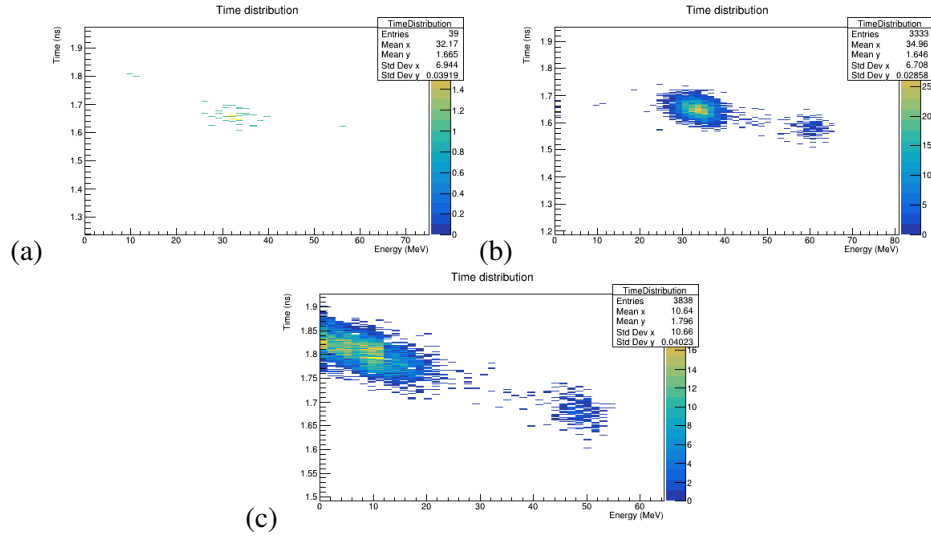


FIGURE 3.5 – Distribution de protons dans (a) un VoI éloigné du faisceau, (b) VoI dans le faisceau avant pic de Bragg et (c) VoI dans le pic de Bragg

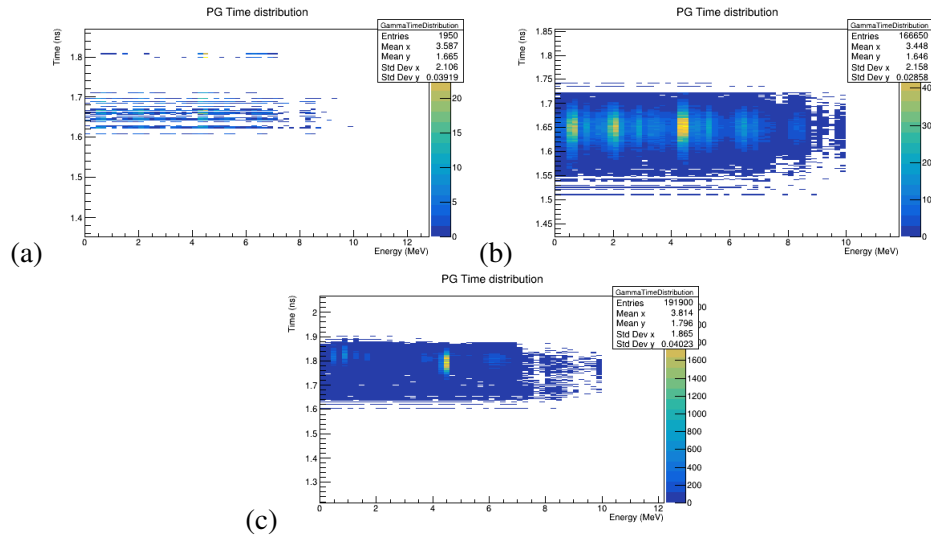


FIGURE 3.6 – Distribution de PG dans (a) un VoI éloigné du faisceau, (b) VoI dans le faisceau avant pic de Bragg et (c) VoI dans le pic de Bragg

Fantôme réaliste

Faisceau monoénergétique Fantôme issu d'un plan de traitement ORL représentant un cas réaliste présentant des hétérogénéités. Il est divisé en voxel de 2^3 mm^3 .

Faisceau issu d'un plan de traitement

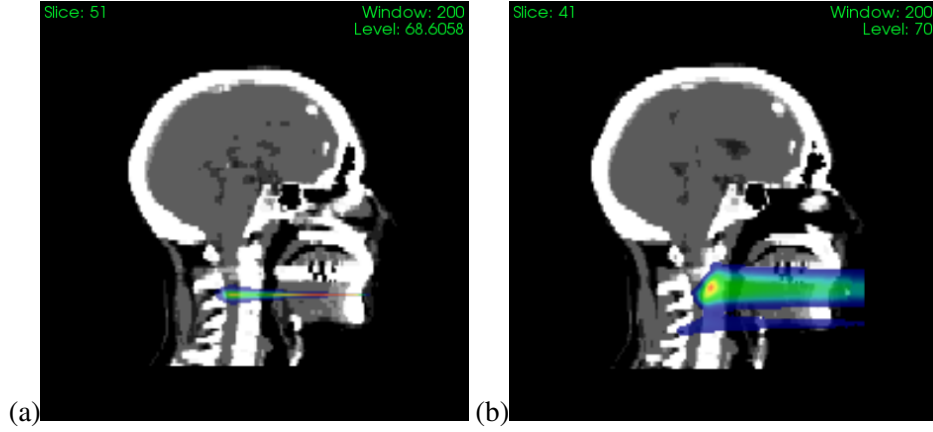


FIGURE 3.7 – Distribution de la dose dans le fantôme pour (a) le faisceau mono-énergétique de 130 MeV et (b) le faisceau issu du plan de traitement

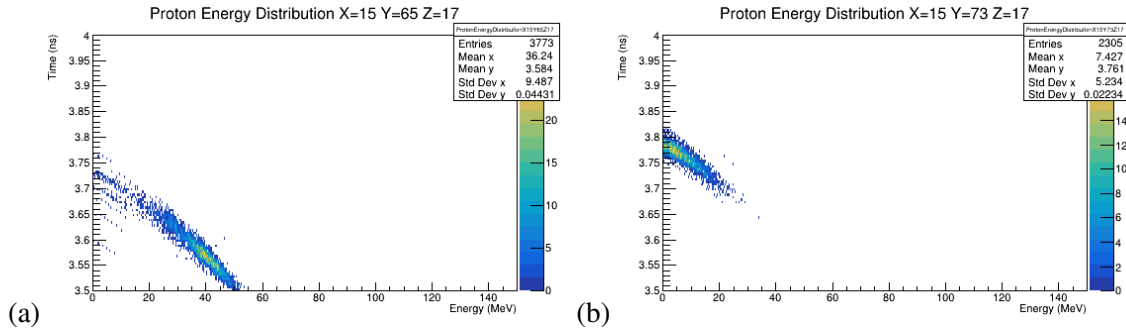


FIGURE 3.8 – Distribution d'énergie de proton au milieu du faisceau (a) et au pic de Bragg (b)

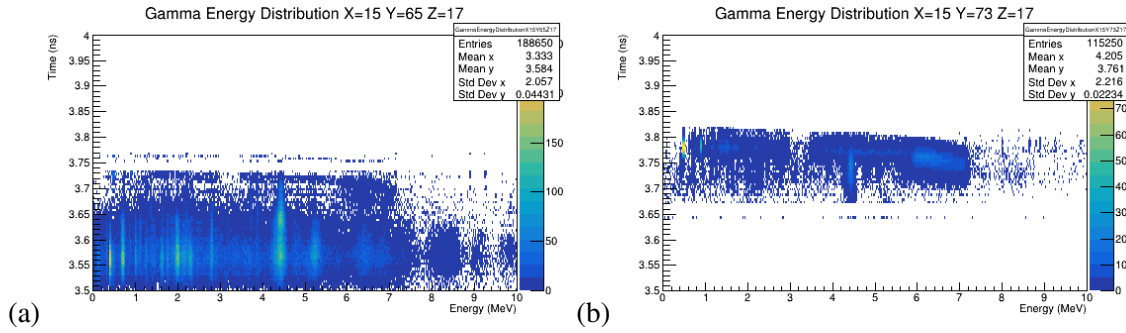


FIGURE 3.9 – Distribution d'énergie de gamma prompt au milieu du faisceau (a) et au pic de Bragg (b)

3.3.2 Implémentation de l'information temporelle dans le vpgTLE

3.4 Discussion

Dans les trois cas de cette étude et pour tout les volumes nous trouvons un écart type de l'ordre de la dizaines de picosecondes. Or la résolution temporelle des détecteurs investigué dans le cadre de la collaboration CLaRys est de de 100 ps, dans cette limite nous stockerons donc le temps de vol indépendamment de l'énergie.

Bibliographie

- [Nup, 2014] (2014). Nupecc report "nuclear physics for medicine".
- [Choi Jinhyun, 2012] Choi Jinhyun, K. J. O. (2012). Basics of particle therapy ii : relative biological effectiveness. *Radiat Oncol J*, 30(1) :1–13.
- [Embriaco, 2018] Embriaco, A. (2018). The MONET code for the evaluation of the dose in hadron-therapy. *Journal of Physics : Conference Series*, 956 :012007.
- [Enghardt et al., 2004] Enghardt, W., Crespo, P., Fiedler, F., Hinz, R., Parodi, K., Pawelke, J., and Pönisch, F. (2004). Charged hadron tumour therapy monitoring by means of pet. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 525(1) :284 – 288. Proceedings of the International Conference on Imaging Techniques in Subatomic Physics, Astrophysics, Medicine, Biology and Industry.
- [Huisman et al., 2016] Huisman, B. F. B., Létang, J. M., Testa, É., and Sarrut, D. (2016). Accelerated prompt gamma estimation for clinical proton therapy simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 61(21) :7725–7743.
- [Kanawati et al., 2015] Kanawati, W. E., Létang, J. M., Dauvergne, D., Pinto, M., Sarrut, D., Testa, É., and Freud, N. (2015). Monte carlo simulation of prompt γ -ray emission in proton therapy using a specific track length estimator. *Physics in Medicine and Biology*, 60(20) :8067–8086.
- [Krimmer et al., 2018] Krimmer, J., Dauvergne, D., Létang, J., and Testa, É. (2018). Prompt-gamma monitoring in hadrontherapy : A review. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 878 :58 – 73. Radiation Imaging Techniques and Applications.
- [Lievens and Pijls-Johannesma, 2013] Lievens, Y. and Pijls-Johannesma, M. (2013). Health economic controversy and cost-effectiveness of proton therapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 23(2) :134 – 141. Controversies in Proton Therapy.

- [Min et al., 2006] Min, C.-H., Kim, C. H., Youn, M.-Y., and Kim, J.-W. (2006). Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy. *Applied Physics Letters*, 89(18) :183517.
- [Paganetti, 2012] Paganetti, H. (2012). Range uncertainties in proton therapy and the role of monte carlo simulations. *Physics in medicine and biology*, 57 :R99–117.
- [Parodi, 2015] Parodi, K. (2015). Vision 20/20 : Positron emission tomography in radiation therapy planning, delivery, and monitoring. *Medical Physics*, 42(12) :7153–7168. cited By 33.
- [Parodi et al., 2005] Parodi, K., Ponisch, F., and Enghardt, W. (2005). Experimental study on the feasibility of in-beam pet for accurate monitoring of proton therapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 52(3) :778–786.
- [Qin et al., 2017] Qin, N., Pinto, M., Tian, Z., Dedes, G., Pompos, A., Jiang, S. B., Parodi, K., and Jia, X. (2017). Initial development of goCMC : a GPU-oriented fast cross-platform monte carlo engine for carbon ion therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 62(9) :3682–3699.
- [Sterpin et al., 2015] Sterpin, E., Janssens, G., Smeets, J., Stappen, F. V., Prieels, D., Priegnitz, M., Perali, I., and Vynckier, S. (2015). Analytical computation of prompt gamma ray emission and detection for proton range verification. *Physics in Medicine and Biology*, 60(12) :4915–4946.
- [Testa et al., 2008] Testa, E., Bajard, M., Chevallier, M., Dauvergne, D., Le Foulher, F., Freud, N., Létang, J.-M., Poizat, J.-C., Ray, C., and Testa, M. (2008). Monitoring the bragg peak location of 73 mev per u carbon ions by means of prompt γ -ray measurements. *Applied Physics Letters*, 93(9) :093506.
- [Wilson, 1946] Wilson, R. R. (1946). Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47(5) :487–491. PMID : 20274616.

Résultats faisceau mono-énergétique A enlever ??

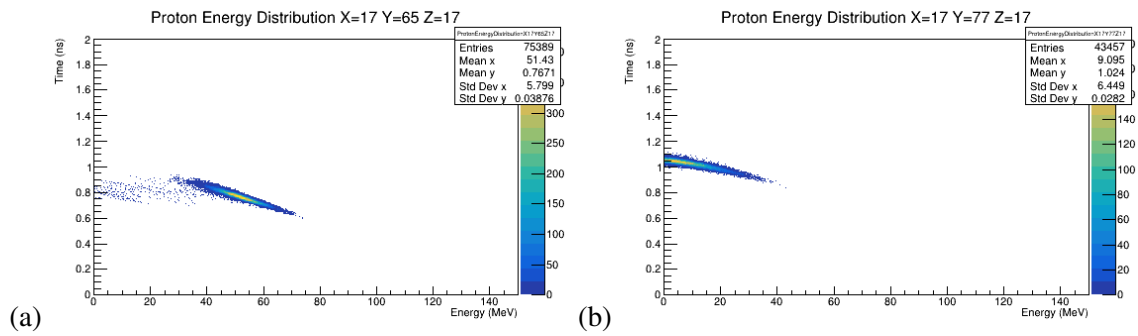


FIGURE .10 – Distribution d'énergie de proton au milieu du faisceau (a) et au pic de Bragg (b)

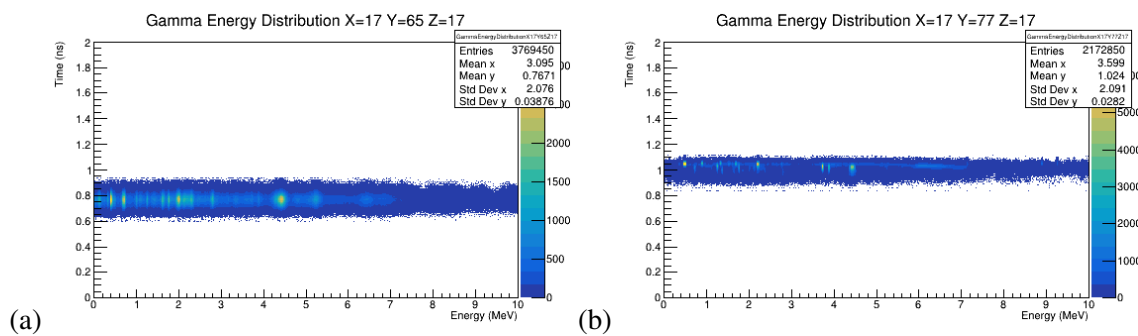


FIGURE .11 – Distribution d'énergie de gamma prompt au milieu du faisceau (a) et au pic de Bragg (b)