

UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA1

Faculté des sciences
Département de chimie

**THESE DE DOCTORAT
EN CHIMIE**

DEVELOPPEMENT ET CARACTERISATION D'UN DOSIMETRE
CHIMIQUE A BASE D'UN GEL POLYMER EN VUE D'UTILISATION
POUR LA DOSIMETRIE 3D EN RADIOTHERAPIE

Présenté par

Mme Sounila Brahimi Epouse Moussa

Devant le jury :

R. Khelifi	Professeur	Université Blida1	Président
N .Saoula	Directrice de recherche	CDTA- Alger	Examineur
N.Gabouze	Directeur de Recherche	CRTSE- Alger	Examineur
Y.Boutoumi	Professeur	Université de Blida1	Examineur
M.EL.A. Benamar	Professeur	Université Tamanrasset	Co-Directeur
Z. Mokrani-Lounis	Chercheur Expert senior	C.R.N.A- Alger	Directrice de Thèse

Blida 2020

الملخص

فهم كيمياء البلمرة المستحدثة بالإشعاع في مقاييس جرعات جل البوليمر له أهمية كبيرة في تقييم قدرة واستقرار وفعالية هلام البوليمر لقياس دقة استجابة الجرعة ثلاثية الأبعاد بدقة. الهدف من هذا العمل هو وصف التعديلات الكيميائية والهيكلية التي يسببها تشيع الفوتون في البوليمر ماجيك تحت ظروف UV-تجريبية مختلفة لفهم آلية الاستجابة للجرعة لهذا الجل البوليمر. وقد تم التحقيق في هذه التعديلات

باستخدام Visible, FTIR SEM HPLC

النظر في التكوين الجزيئي ونمو السلسلة وعمليات التشابك المتشابكة من نتائج. تقنيات FTIR, HPLC بينما تم اشتقاق حجم الجسيمات المبلرة من نتائج مرئية للأشعة فوق البنفسجية UV-Visible, SEM وجرعات مختلفة الأقطار 294 نانومتر. وأخيراً، تم فحص الخطية باستخدام تقنية أشعة سينية ذات أشعة سينية عالية الطاقة بقدرة 6 و 18 ميغا فولت في النطاق 0-100 غي من خلال التأكيد على أن منحنى المعايرة متعدد الحدود.

الكلمات المفتاح UV-Visible, FTIR SEM HPLC جل ماجيك، مقياس جرعات ثلاثي الأبعاد

Résumé

La compréhension de la réaction de polymérisation par rayonnement dans les dosimètres à gel polymère est d'une grande importance dans l'évaluation de la capacité, de la stabilité et de l'efficacité du gel polymère pour mesurer avec précision la réponse à la dose en trois dimensions.

L'objectif de ce travail est de caractériser les modifications chimiques et structurales induites par les photons dans le gel polymère normoxique MAGIC dans différentes conditions expérimentales pour comprendre le mécanisme dose-réponse de ce gel polymère. Ces modifications ont été étudiées en utilisant les techniques UV-Visible, FTIR, HPLC et SEM. La formation de radicaux, la croissance des chaînes, les processus de terminaison de réticulation ont été pris en compte à partir des résultats FTIR, HPLC tandis que la taille des particules polymérisées a été déduite à partir des résultats UV-visible et SEM. Les diamètres sont de l'ordre 294nm pour différentes doses. Enfin, la linéarité a été étudiée à l'aide de CT à haute énergie de 6 et 18 MV dans la gamme allant de 0 à 100 Gy en confirmant que la courbe d'étalonnage est polynomiale.

Mots clés : Gel MAGIC, 3D Dosimeter, UV-Visible, FTIR, SEM, HPLC

Abstract

The objective of this work is to characterize the chemical and structural modifications induced by photons in the normoxic MAGIC polymer gel under different experimental conditions in order to understand the dose-response mechanism of this polymer gel. These modifications were studied using UV-Visible, FTIR, HPLC and SEM techniques. The formation of radicals, chain growth, crosslinking termination processes were taken into account from the FTIR, HPLC results while the size of the polymerized particles was deduced from the UV-visible and SEM results whose diameters are 294nm for different doses. Finally, linearity was investigated using high energy CT of 6 and 18 MV in the range 0 to 100 Gy confirming that the calibration curve is polynomial.

Keywords: Gel MAGIC, 3D Dosimeter, UV-Visible, FTIR, SEM, HPLC.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord je tiens à remercier Allah de m'avoir donné la force et le courage de persévérer ce projet de recherche.

J'adresse mes plus sincères remerciements à ma directrice de recherche Mme LOUNIS-MOKRANI Zohra qui a dirigé ces travaux et qui m'a accueilli au sein de son laboratoire (Centre Nucléaire d'Alger). Un immense merci pour m'avoir permis de rejoindre ton équipe et pour m'avoir confié les rênes d'un projet si excitant : comme tu l'as dit toi-même « Ce gel dosimètre pourrait faire l'objet d'une carrière entière ! ». Merci de m'avoir toujours témoigné une pleine confiance et d'avoir laissé une grande liberté dans ces travaux tout en ayant toujours été présent quand j'avais besoin d'un soutien ou d'un conseil. Tu es une physicienne d'exception, et travailler à tes côtés fut pour moi une énorme chance, un plaisir et une fierté. Merci pour ta droiture et ton honnêteté scientifique, ta bienveillance, tes anecdotes et ton enthousiasme communicatif. Tu as aussi une mémoire incroyable et tu souviens que tel gel a été préparé le jour en 20.... Merci enfin d'avoir relu minutieusement mon manuscrit ainsi que pour la bienveillance dont tu as fait preuve. J'en oublie sûrement mais en somme je tiens à te dire un ÉNORME merci !

Un grand merci à Mr BENAMAR Med EL Amine professeur à Université de Tamanrasset et ex Directeur du laboratoire FUNDAPL de l'université de Blida1 de m'avoir accueilli dans son laboratoire afin que je puisse m'inscrire en doctorat.

Je remercie respectueusement tous les membres de mon jury, d'avoir accepté de juger ce travail. Merci à Mr KHELIFI Rachid, Professeur à l'Université de Blida1, pour m'avoir honorée de sa présence en tant que Président de Jury.

Un grand merci aux trois examinateurs : Mme SAOULA Nadia, directrice de recherche au CDTA, Mr BOUTOUMI Yacine, Professeur à l'Université de Blida1 et M. GABOUZE Nouredine Directeur de recherche au centre CRSTE, pour leurs participations en tant qu'examineurs de mon travail.

Je suis sincèrement reconnaissante à Mr ARIB Mehanna , MENARI Hamid , AOUAK Taib BETTACHE Zohr et BERKANI yasmina d'avoir participer à ce travail .

Ces années de thèse n'auraient évidemment pas été si enjouées sans les belles rencontres que j'ai pu faire au sein du centre et à l'université de Blida1, MEZAGUER Merieme, , DARI Fouzia, LARABI karima , M-YZIENE Fatima , ZEFFOUNI Zakia , BENMERAD Fethia , BENGUERGOURA Hassiba KHEFAOUI Nadjia et ATI Fella

Mes derniers remerciements (et pas des plus moindres !) sont destinés à ma famille sans qui je n'aurais pu faire ce long chemin à : Mon cher Marie FATHI et mes petits anges MEISSANE, MED.WASSIM et KHALED. A toute la famille MOUSSA et famille BRAHIMI et en particulier à mes sœurs Lynda et mon adorable et grande sœur FAIROUZ à qui je lui dois beaucoup.

Je dédie ce travail à mon défunt papa et spécialement à ma défunte maman qui en 2010 m'a conseillé de m'inscrire en doctorat et m'a promis de me soutenir jusqu'au bout. Malheureusement quand elle est partie en 2015 je lui ai promis de continuer ce projet malgré son absence douloureuse. Merci maman pour ton conseil et j'espère que j'encouragerai mes enfants à aboutir leurs projets comme tu me l'as fait pour moi. allah yarhamkoum

TABLE DES MATIERES

RESUME	
REMERCIEMENTS	
TABLE DES MATIERES	
LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX	
LISTE DES ABREVIATIONS	
INTRODUCTION	14
1. GENERALITES SUR LA DOSIMETRIE RADIOTHERAPIE ET INTERACTION RAYONNEMENT MATIERE	
1. Introduction.....	17
1.1 Radiothérapie Externe.....	17
1.1.1 Historique.....	18
1.1.2 Radiothérapie Conformationnelle.....	18
1.2 Dosimétrie.....	19
1.2.1 Grandeurs et unités dosimétriques.....	20
1.2.2 Mesure de la dose.....	20
1.2.2.1 Chambre d'ionisation.....	20
1.2.2.2 Dosimètres Thermoluminescents.....	21
1.2.2.3 Films radiologiques.....	21
1.2.2.4 Filme gaf- Chromique.....	21
1.2.2.5 Diodes.....	22
1.2.2.6 Dosimétrie sur gel.....	23
1.3 Interaction rayonnement avec la matière.....	23
1.3.1 Interactions des rayonnements indirectement ionisants avec la matière.....	24
1.3.1.1 Effet photoélectrique.....	24
1.3.1.2 Effet Compton.....	25
1.3.1.3 Production de paires.....	26

1.3.2	Pénétration d'un pinceau de photons	27
1.3.3	Pouvoir d'arrêt linéaire S_L	28
1.3.4	Pouvoir d'arrêt massique (S_a)	28
1.3.5	Transfert linéique d'énergie (TLE)	28
1.3.6	Parcours pour un faisceau d'ions mono-énergétiques	29
1.3.7	Autres paramètres	29
1.4	Interactions rayonnements-polymères	30
1.4.1	Modifications induites dans les polymères par le passage des rayonnements indirectement ionisants (photons)	31
1.4.2	Dégradation des polymères	31
1.4.2.1	Processus de scission de chaînes.....	32
1.4.2.2	Processus de réticulation.....	32
1.4.3	Phénomènes secondaires	33
1.4.3.1	Polymérisation par irradiation.....	33
1.4.3.2	Formation des polymères.....	33
1.4.3.3	Durée de vie des radicaux libres	34
1.4.4	Modification des propriétés du matériau après irradiation	34
1.4.5	Facteurs influençant les modifications induites par irradiation.....	34
2.	LES GELS DOSIMETRES ET LEURS APPLICATIONS	
2.1.	Introduction	36
2.2.	Développement chronologique des gels dosimètres	36
2.2.1	Gels de Frick	36
2.2.2	Gels polymères.....	37
2.2.2.1	Bangs Gels	37
2.2.2.2	Gels Hypoxiques	38
2.2.2.3	Gels polymères Normoxiques	38
2.3	Avantage de la dosimétrie par gel polymère	40
2.4	Méthodologie de la dosimétrie par gel polymère	41
2.4.1	Fabrication.....	41
2.4.2	Irradiation	41

2.4.3 Moyens de lecture	42
2.4.3.1 Imagerie par Résonance Magnétique	42
2.4.3.2 Tomographie Optique.....	43
2.4.3.3 X Ray-CT	44
2.4.3.4 Les autres méthodes.....	46
2.5 Principes fondamentaux de la dosimétrie par gel polymère	46
2.5.1 Mécanisme de la réaction de la polymérisation d'un gel dosimètre.....	47
2.5.2 Inhibition de réaction	47
2.6 Application à la dosimétrie 3D	48
2.6.1 Etalonnage.....	48
2.6.1.1 La méthode de multi échantillons	48
2.6.1.2 Rendement en profondeur.....	49
a- Influence de l'énergie du faisceau.....	49
b-Influence de la taille du champ d'irradiation.....	50
2.6.2 Le profil de dose.....	50
2.6.3 Précision.....	51

3. MATERIELS ET METHODES

3.1 Gel préparation.....	52
3.2 Généralités sur les appareils de Cobalt	53
3.2.1 Unité de Cobalt du LSED (ELDORADO)	53
3.2.2 Procédure expérimentale	54
3.3 Caractérisation du Gel MAGIC	55
3.3.1 Spectroscopie d'adsorption Infrarouge (IRTF)	55
3.3.1.1 Principe de l'appareillage	56
3.3.1.2 Procédure expérimentale.....	56
3.3.2 Haute performance Chromatographie Liquide	57
3.3.2.1 Principe.....	57
3.3.2.2 Procédure expérimentale.....	58
3.3.3 Spectrophotomètre UV-Visible	59
3.3.3.1 Principe général.....	60
3.3.3.2 Procédure expérimentale.....	60

3.3.4 Calorimètre différentiel à balayage	61
3.3.4.1 Principe.....	61
3.3.4.2 Procédure expérimentale.....	62
3.3.5 Microscope électronique à Balayage.....	63
3.3.5.1 Principe.....	63
3.3.5.2 Procédure expérimentale.....	64
3.4 Accélérateur linéaire 2100.....	65
3.4.1 Principe de l'accélérateur	65
3.4.2 Procédure expérimentale	66
3.5 Tomodensitométrie "CT-Scan"	67
3.5.1 Principe	67
3.5.2 Procédure expérimentale.....	68
3.6 Le système de planification de Traitement ECLIPSE	68
4. RESULTATS ET DISCUSSIONS	
4.1 Spectrophotométrie d'absorption Infrarouge IRTF.....	71
4.2 Chromatographie Liquide haute performance	74
4.3 Calorimétrie différentiel à Balayage	79
4.5 Microscope électronique à Balayage.....	80
4.4 Spectrophotomètre UV-Visible	83
5. ETUDE DE FAISABILITE REALISEE AU SERVICE DE RADIOTHERAPIE DE BLIDA	
5.1 Introduction	92
5.2 Elaboration de dosimètre chimique à base du gel MAGIC	92
5.3 Méthodologie de la procédure de la dosimétrie par le gel MAGIC.....	92
5.4 Résultats.....	94
5.4.1 CT. Scanne	94
5.4.2 Réponse en dose du gel MAGIC par CT-Scan	95
5.4.2.1 Courbes étalonnages.....	96
5.4.2.2 Dose en profondeur	98

5.4.2.3 Profil de doses.....	101
5.4.2.4 Précision.....	102
5.4.3 Etude de stabilité.....	104
CONCLUSION GENERALE	106
REFERENCES	108

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

Figure 1.1	Diagramme schématique de l'effet photoélectrique.....	25
Figure 1.2	Diagramme schématique de l'effet Compton.....	25
Figure 1.3	Production de paires	26
Figure 1.4	Diagramme représentant l'importance relative des trois principales interactions en physique radiologique, l'effet Compton, l'effet photoélectrique et la production de paires.....	27
Figure 1.5	Schématisation du parcours de photon dans la matière.....	30
Figure 1.6	Schéma de scission de chaîne (a) et de réticulation (b)	33
Figure 2.1	Formule développée de la gélatine	40
Figure 2.2	Imagerie par résonance Magnétique.....	43
Figure 2.3	Tomographie Optique.....	44
Figure 2.4	Scanner X-Ray	45
Figure 2.5	Rendement de dose en profondeur dans l'eau pour un faisceau de photons.....	49
Figure 2.6	Profil de dose.....	51
Figure 3.1	Préparation du gel MAGIC.....	53
Figure 3.2	Diapositive d'irradiation gamma.....	55
Figure 3.3	Principe de l'interféromètre de Michelson.....	56
Figure 3.4	Spectrophotomètre transformé Fourier infrarouge.....	57
Figure 3.5	Spectre chromatogramme.....	58
Figure 3.6	Schéma de principe d'un appareil HPLC	58
Figure 3.7	Appareil HPLC.....	59
Figure 3.8	Schéma de principe d'un spectrophotomètre à double faisceaux.....	60
Figure 3.9	UV-Visible	60
Figure 3.10	Schéma du principe de mesure de la DSC.....	61
Figure 3.11	Thermogramme d'une analyse par DSC.....	62
Figure 3.12	Appareil DSC.....	62
Figure 3.13	Schéma de principe de la microscopie électronique à balayage.....	64
Figure 3.14	Microscope Electronique à Balayage Environnemental.....	64
Figure 3.15	Diapositive d'irradiation RX (Accélérateur Linac)	66
Figure 3.16	Scanner Big Bore.....	68
Figure 4.1	Gel MAGIC irradié à différentes doses gamma de 0 à 14 Gy.....	70

Figure 4.2 (a)	Spectre IRTF du gel MAGIC non irradié dans la region 600-4000 cm^{-1}	72
Figure 4.2 (b)	Spectre IRTF du gel MAGIC irradié à 0, 3, 7 et 12 Gy	73
Figure 4.3	Chromatogramme de la solution de gélatine (a) Chromatogramme hydroquinone, solution de gélatine et monomère M.A (b) Chromatogramme monomère M.A. (c). Chromatogramme du gel, MAGIC non irradié (d)	74
Figure 4.4	Chromatogramme du gel MAGIC à 230 nm montrant l'évolution de l'absorbance en fonction de gamma : 0Gy (a); 3Gy (b); 7Gy (c) and 10Gy (d)	76
Figure 4.5	chromatogramme de la solution gélatine irradiée à 0,3 et 7 Gy	78
Figure 4.6	Spectre DSC à différentes doses.....	80
Figure 4.7	Particules polymérisées du gel MAGIC irradié à 10Gy et observé avec un grossissement de X40 (a) et X130 (b).	81
Figure 4.8	Particules polymérisées dans le gel MAGIC irradié à 0, 5, 10 et 12 Gy	82
Figure 4.9	Absorbance du gel polymère à différentes doses de 320 à 360 nm.....	83
Figure 4.10	Réponse à la dose UV-Visible de gel de polymère irradié par des rayons gamma à différentes longueurs d'onde (450, 400 et max)	85
Figure 4.11	Evolution des diamètres de particules polymérisés du gel MAGIC en fonction de la dose	87
Figure 4.12	Géométrie de la gélatine suivant DFT	88
Figure 4.13	Mécanisme Réactionnel montrant le greffage de la gélatine avec M.A.	90
Figure 4.14	Réaction de polymérisation radicalaire M.A.....	91
Figure 5.1	Méthodologie de la procédure de la dosimétrie par le gel MAGIC	93
Figure 5.2	Gel MAGIC irradié aux rayons X de 0 à 20 Gy	94
Figure 5.3	Tube du gel MAGIC scanné dans une cuve d'eau	94
Figure 5.4	Image transversale du gel MAGIC.....	95
Figure 5.5	Coupes transversales du gel MAGIC à différentes doses obtenues par CT-scan	96
Figure 5.6	Courbe d'étalonnage établie par CT-scan en fonction de la dose pour les gels irradiés à 6MV.....	97
Figure 5.7	Courbe d'étalonnage établie par CT-scan en fonction de la dose pour les gels irradiés à 18MV.....	98
Figure 5.8	Courbe d'étalonnage établie par CT-scan en fonction de la dose pour des gels irradiés jusqu'à 120 Gy à 6 mV.....	98
Figure 5.9	PDD Chambre d'ionisation	99
Figure 5.10	PDD Gel MAGIC 6MV	100
Figure 5.11	Comparaison des PDD : Chambre d'ionisation et Gel MAGIC pour 6MV	100
Figure 5.12	PDD Gel MAGIC 18MV	101
Figure 5.13	Comparaison des PDD : Chambre d'ionisation et Gel MAGIC pour 18MV	101
Figure 5.14	Profil dose Chambre d'ionisation	102
Figure 5.15	Profil dose du gel à 6 MV	102
Figure 5.16	Déviati on standard Pour 6MV	103
Figure 5.17	Déviati on standard pour 18MV	103
Figure 5.18	Sensibilité par rapport aux deux faisceaux	104
Figure 7.19	Variation du nombre CT en fonction de la dose pour différentes périodes ; 24h ; 48h et 7 Jours.....	105

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1	Liste de certains types de gels polymère
Tableau 4.1	Bande d'absorption IRTF des principaux groupements fonctionnelle du gel MAGIC
Tableau 4.2	Les temps de rétention et absorbance (unité d'absorbance, m.AU) ont été enregistrés à 230 nm avec le même volume d'injection (5 µL).
Tableau 4.3	Effet de l'irradiation sur les principaux composés du gel MAGIC, obtenus à 230 nm et sur l'évolution des M.A. et P.M.A. greffées en fonction de la dose absorbée.
Tableau 4.4	Temps de rétention moyen obtenu à la longueur d'onde 200 nm des constituants de la gélatine à différentes doses absorbées.
Tableau 4.5	Diamètre des particules

LISTE DES ABREVIATIONS

3D	Trois dimensions
3D CRT	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle
IRM	Imagerie résonance magnétique
Γ	Photon gamma
D	Dose
Gy	Gray
ICRU	International commission on radiation units
OCT	Tomodensitométrie optique
X-CT	Tomodensitométrie à rayons X
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
Optical-CT	Optical-Computerized Tomography
THPC	Tetrakis hydroxyméthyl de phosphore
Cu ²⁺	Cuivre

OD	Densité optique
HU	Unit Hounsfield
UM	Unité Moniteur
MAGIC	Methacrylic and ascorbic acide in gelatine initiated by copper
PAGAT	Polyacrylamide And Gelatin And Tetrakis
MAGAT	Methacrylic Acid Gelatin And Tetrakis (hydroxymethyl phosphonium chloride)
ΔN_{CT}	Variation du nombre Hounsfield
ρ	Masse volumique du matériau (g/cm^3)
OD	Densité optique
PDD	Dose en profondeur

INTRODUCTION

La radiothérapie est l'utilisation médicale des rayonnements ionisants dans le cadre du traitement du cancer. La radiothérapie externe fait partie de l'arsenal thérapeutique avec la chirurgie et la curiethérapie.

En général, la radiothérapie est effectuée avec un accélérateur linéaire fournissant des photons ou des électrons de haute énergie. L'objectif est de détruire la tumeur complètement et de protéger les tissus sains environnants tels que la peau ou les organes, qui sont traversés par un rayonnement afin d'atteindre la tumeur.

Pour épargner les tissus sains de manière plus efficace, de nouvelles techniques d'irradiation ont été développées. La technique de la radiothérapie externe la plus utilisée aujourd'hui est la radiothérapie conformationnelle 3D. Elle permet de faire correspondre, le plus précisément possible, le volume irradié, au volume de la tumeur.

D'autres techniques modernes de radiothérapie conformationnelle complexes telles que Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) nécessitent l'utilisation de puissants logiciels de planification de traitement tridimensionnel (3D) ainsi qu'un contrôle rigoureux de la dose délivrée [1,2]. L'outil de mesure de dose doit être précis et cliniquement qualifié pour une utilisation en routine afin d'évaluer avec une grande précision la dose délivrée au patient et de permettre la mesure directe de la distribution de dose 3D avec une très bonne résolution [1,3].

L'application de la dosimétrie par gel radiosensible est une technique en plein essor qui permet de visualiser et de mesurer la répartition tridimensionnelle de la dose absorbée lors de la simulation d'un traitement de radiothérapie.

Le dosimètre gel polymère reste l'un des outils de mesure de dose le plus performant : c'est un matériau équivalent tissu, possédant une résolution spatiale élevée avec la possibilité de le préparer en diverses tailles et géométries [4,5]. Il est fabriqué à partir de produits chimiques simples (monomères organique) sensibles aux rayonnements. L'irradiation provoque la polymérisation du monomère en réseau tridimensionnel dont l'étendu est fonction de la dose absorbée. Ainsi, les dosimètres gels ont la capacité

d'enregistrer la distribution de la dose en 3D, contrairement aux chambres d'ionisation, détecteurs luminescents, diodes qui sont des dosimètres à une dimension (1D) ou aux films radiologiques qui sont des dosimètres à deux dimensions (2D).

Au cours des vingt dernières années, des recherches intensives ont été entreprises afin de développer et de qualifier les dosimètres en gel polymère dans le but d'une utilisation clinique en mode routine eu égard au nombre de publications [6,7,8,9,10,11,12,13] ainsi que les différents procédés des séminaires [14]. Ces travaux constituent un récit solide sur le développement historique des systèmes de dosimétrie 3D couvrant les progrès réalisés dans le choix des matériaux à utiliser, l'évolution de l'ingénierie des systèmes d'imagerie nécessaires à la lecture des informations enregistrées par ces matériaux après irradiation, les protocoles nécessaires pour une dosimétrie reproductible. Par ailleurs, il y a lieu de noter quelques exemples d'utilisations cliniques illustrant les avantages et les limitations de la dosimétrie à base de gel polymère [2]. Cette étude bibliographique nous a permis de retenir que malgré les diverses compositions de gel polymère qui ont été utilisées, associées à différentes techniques d'imagerie, notamment Imagerie Résonance Magnétique MRI, Optical-Computerized Tomography (Optical-CT) et (X-Ray CT) avec différents protocoles et diverses conditions expérimentales, leurs utilisations restent limités en dressant les principaux facteurs de détermination de la qualité de la quantification de la dose à savoir l'exactitude, la précision [15], la résolution spatiale, la vitesse et le coût du système de lecture [16]. Ces auteurs attestent également que le dosimètre polymère gel est encore limité pour une utilisation courante dans les applications cliniques. De plus, cette revue de la littérature, révèle la difficulté de minimiser les incertitudes sur la mesure de la dose par ces systèmes de gel polymère sans la connaissance de leurs origines [15,16]. Ces incertitudes pourraient être attribuées à la fois aux propriétés intrinsèques du dosimètre gel polymère et/ou aux performances des systèmes de lecture [17,18]. La matrice de gel en 3D dépend du processus de polymérisation sous rayonnement du monomère en particules polymérisées. La quantité du polymère formée pour une dose donnée, est donc représentée par une taille, une géométrie des particules polymérisées et précipitées piégées dans les molécules de gélatine. La réaction de polymérisation induite par rayonnement est, par conséquent, complexe et comprend de nombreux processus tels que la radiolyse de l'eau, la formation de radicaux, la croissance de la chaîne, la réticulation et la terminaison [19]. Par ailleurs, Watanabe a signalé que la précision de la dose mesurée par ces dosimètres dépend de la précision du signal d'origine enregistré à l'intérieur du milieu de gel polymère et de la précision de l'équation d'étalonnage [20,21]. Il est important de noter qu'il existe un

manque d'informations concernant la caractérisation du signal d'origine correspondant aux modifications primaires induites par le rayonnement dans ces dosimètres.

Dans un souci de priorité, l'objectif principal de ce travail est de fournir des informations sur les modifications chimiques et structurales induites par rayonnement gamma, à différentes doses, dans le gel polymère MAGIC en utilisant cinq (05) techniques d'analyses physico-chimiques complémentaires, à savoir l'analyse par spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF), la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la spectrophotométrie UV-Visible, Calorimétrie différentiel à Balayage (DSC) et enfin l'analyse par microscopie électronique à balayage (MEB).

L'objectif secondaire est d'entreprendre une étude pilote dans un service de radiothérapie externe en ALGERIE en utilisant le gel MAGIC par lecture CT- à Rayon X. Dans cette étude, certaines propriétés dosimétriques telles que la détermination de la courbe de calibration, du profil de la dose de profondeur (PDD) et le profil de la dose pour des petits champs ont été vérifiées pour les faisceaux X aux énergies de 6 et 18MV.

Cette thèse se décline en cinq chapitres, le premier chapitre rappelle les notions fondamentales de la dosimétrie dans le domaine de la radiothérapie en passant en revue l'historique de la radiothérapie et l'interaction des rayonnements avec la matière notamment les polymères.

Le deuxième chapitre est consacré aux développements des gels polymères et leurs applications en dosimétrie 3D.

Le troisième chapitre détaille la méthodologie du développement du gel et l'étude de sa caractérisation par les différentes méthodes d'analyses.

Le quatrième chapitre présente les résultats de la caractérisation physico-chimique du gel MAGIC ainsi que leurs discussions.

Le cinquième chapitre illustre l'application du gel MAGIC en radiothérapie conformationnelle dans le service de radiothérapie du C.A.C de Blida.

Nous terminons cette thèse par une conclusion générale qui résume les principaux résultats et qui nous ont permis d'avoir les perspectives liées à ce travail.

CHAPITRE1

GENERALITES SUR LA DOSIMETRIE EN RADIOTHERAPIE ET INTERACTION RAYONNEMENT MATIERE

1. Introduction

La radiothérapie est l'utilisation médicale des rayonnements ionisants ou indirectement ionisants (photons) dans le cadre du traitement du cancer, soit comme une thérapie primaire, soit en combinaison avec la chirurgie ou la chimiothérapie.

Dans ce chapitre, nous rappellerons quelques notions fondamentales de la physique médicale dans le domaine de la radiothérapie.

1.1. Radiothérapie Externe

Radiothérapie externe occupe une place importante dans la prise en charge des pathologies cancéreuses. C'est une technique qui a connu d'énormes progrès technologiques passant par les techniques les plus basiques à celle les plus développées. Ces progrès technologiques notamment en matière d'imagerie médicale numérique ont permis d'améliorer la planification de traitement en adoptant des techniques innovantes permettant une meilleure précision dans la définition des volumes à irradier, l'augmentation de dose, et la multiplication des faisceaux tout en diminuant la toxicité au niveau des tissus sains.

Les traitements radio thérapeutiques ont pour but d'endommager les cellules tumorales, de les empêcher de se reproduire ou à les détruire. L'objectif avec ses traitements est de déterminer quel est le meilleur régime de traitement pour obtenir les effets voulu, c'est à dire la destruction des cellules tumorales tout en limitant au maximum les effets secondaires liés au traitement.

Simultanément, il est important de minimiser les dommages aux organes sains entourant la zone de traitement. Cela a conduit au développement de traitements de radiothérapie plus complexes tels que la curiethérapie, la radiothérapie modulée intensité (IMRT) et la radiochirurgie stéréotaxique (SRS). Au fur et à mesure ces techniques de radiothérapie se

sont développées pour permettre un ciblage plus précis des régions cancéreuses tout en épargnant les tissus sains environnants.

1.1.1 Historique

A la fin du 19^{ème} siècle, la découverte de nouveaux phénomènes physiques ont révolutionné la médecine.

La découverte des rayons X fut en 1895 par Wilhelm Conrad Roentgen. La radiologie est née et des services de radiologie sont installés dans les hôpitaux en 1897.

En 1896, Henri Becquerel fait pour la première fois état d'un phénomène baptisé plus tard radioactivité naturelle par Marie Curie qui, en 1898, découvre avec Pierre Curie les propriétés du radium et du polonium. Suite à ses découvertes, les traitements aux rayons X et au radium connaissent leurs premiers développements.

En 1955, c'est l'arrivée des appareils de télécobalthérapie. Les sources de cobalt 60 produisent des radiations de haute énergie plus performantes et plus pénétrantes. L'irradiation au niveau des tissus sains est limitée. Ces appareils ont pour inconvénient la décroissance radioactive naturelle du cobalt 60, donc le changement de la source se fera tous les cinq ans.

A la fin des années 60, une nouvelle étape est franchie avec l'apparition des accélérateurs linéaires de particules (électrons, protons, etc...). Les faisceaux de rayonnement obtenus sont extrêmement fins, ce qui permet de les orienter avec une grande précision. La dose peut se concentrer à des profondeurs de 10 à 15 cm tout en épargnant les tissus les plus superficiels. Les contours de ces faisceaux sont définis avec une plus grande précision et permettent de respecter les organes sains qui entourent la tumeur.

Sur ces accélérateurs linéaires modernes, chacun des faisceaux est délimité par un collimateur «multi-lames» dit MLC. En se libérant des contraintes liées aux lourds caches de plomb, ces collimateurs ont permis le développement de cette radiothérapie réellement «conformationnelle».

1.1.2 Radiothérapie Conformationnelle

Conformal Radiotherapy, est la dénomination américaine traduite par Radiothérapie conformationnelle, c'est-à-dire irradier suivant la forme de la tumeur ou plus généralement du volume cible. La disponibilité de l'imagerie tomодensitométrie a permis de se placer

visuellement à la place de la source d'irradiation et ainsi de déterminer la forme de chaque faisceau en fonction de sa position dans l'espace.

En radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle 3D, CRT, le calcul de dose et la balistique de traitement sont réalisés à partir d'une acquisition d'images tridimensionnelles obtenues à partir d'un scanner tomodensitométrie (TDM) ou par imagerie résonance magnétique IRM avant le traitement. La radiothérapie 3DCRT permet de délivrer avec une grande précision une forte dose au volume à irradier tout en épargnant les organes sains. La technique emploie plusieurs faisceaux qui convergent vers le volume cible.

1.2. Dosimétrie

La dosimétrie désigne l'ensemble des techniques de mesure et de modélisation qui permettent l'évaluation de l'énergie déposée par un rayonnement ionisant ou indirectement ionisant (photon) par unité de masse dans un matériau (air, tissu vivant). La dose absorbée correspond à l'énergie moyenne déposée par les particules ionisantes par unité de masse d'une matière :

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.1)$$

Unité: Gray(Gy = J/kg)

Elle permet de :

- Caractériser la source de rayonnement (application médicale ou autre) ;
- Prévoir les effets biologiques d'une exposition (justifiée ou accidentelle) ;
- Contrôler l'exposition des personnes (interne et externe)
- Contrôler la contamination (des lieux et l'environnement) ;
- Contrôler l'irradiation (en cas d'application des rayonnements dans différents domaines)

Un rayonnement traversant un milieu matériel quelconque cède une partie ou la totalité de son énergie à ce milieu. Cette énergie cédée, produit dans le milieu des effets. Le principe de la détection et de la dosimétrie de ces rayonnements sont fondé sur la mise en évidence de la quantification de ces effets. Cependant, des grandeurs physiques, accessibles quantitativement par le calcul ou par la mesure de ces rayonnements ionisants

ont été définies par la commission internationale des unités et mesures ICRU. Parmi ces grandeurs, on distingue celles qui font l'objet d'une caractérisation physique d'un faisceau de photons, et d'autres qui servent à caractériser l'effet physique des rayonnements sur la matière en termes d'énergie transférée.

1.2..1 Grandeurs et unités dosimétriques

La dosimétrie signifie la mesure de la dose. Le terme "dose" est uniquement utilisé comme abréviation de "dose absorbée". Cependant, dans un sens plus large, le terme dosimétrie est utilisé pour désigner la mesure de diverses grandeurs liées aux effets du rayonnement sur la matière: énergie transmise par unité de masse (dose absorbée), énergie cinétique libérée par unité de masse (kerma), nombre de particules (par exemple la fluence) et un facteur de qualité du rayonnement biologique.

1.2.2 Mesure de la dose

Les dosimètres traditionnels utilisés pour mesurer les distributions de dose comprennent une chambre d'ionisation, une diode, un film et un dosimètre thermoluminescent (TLD). Ils seront examinés dans le paragraphe ci-dessous : Un aperçu des différentes techniques de dosimétrie peut également être trouvé dans la littérature [22,23].

1.2.2.1 Chambre d'ionisation

La chambre d'ionisation est un dosimètre de haute précision largement utilisé dans le domaine de la radiothérapie. La chambre se compose d'un gaz, généralement de l'air, et de deux électrodes chargées de recueillir les ions créés dans le gaz. Les molécules du gaz sont ionisées par un faisceau de rayonnement entrant. Des paires d'ions naissent de cette ionisation, les ions positifs étant collectés sur l'électrode négative et les ions négatifs étant collectés sur l'électrode positive. La quantité de charge collectée est proportionnelle à la quantité de rayonnement qui est transmise. Une tension est de l'ordre de quelques centaines d'unité doit être appliquée aux bornes des électrodes pour que les paires d'ions soient collectées, en raison de la tendance des paires d'ions à se recombiner lorsqu'il y a peu ou pas de tension.

1.2.2.2 Dosimètres thermo luminescents

Les dosimètres thermo luminescents, les TLD, sont principalement composés de fluorure de lithium sous deux formes principales: poudre et solides façonnés. Au niveau atomique, les atomes de fluorure de lithium forment un motif cristallin qui est appelé un réseau cristallin. Les électrons sont partagés dans ce modèle de réseau, et lorsqu'ils sont exposés à l'irradiation, les électrons se déplacent de leur emplacement atomique vers des emplacements appelés pièges, où ils restent piégés jusqu'à ce que le dosimètre soit chauffé. Lorsque les électrons sont libérés par le processus de chauffage, ils se déplacent vers la bande de conduction puis tombent dans leur état fondamental en treillis, émettant de la lumière. Cette lumière est mesurée par un tube photomultiplicateur en unités de charge électrique et est proportionnelle à la quantité de rayonnement qui était absorbé, exprimé en cGy. Les TLD peuvent être réutilisés mais au prix de la perte des informations; par conséquent, ils ne peuvent être lus qu'une seule fois. Les avantages des TLD sont qu'ils sont presque indépendants du débit de dose et ont une large plage dynamique. De plus, les TLD Lif sont presque équivalents aux tissus. Pour la surveillance des patients en radiothérapie, la taille typique d'un TLD en forme de puce est de 3 mm x 3 mm x 1/2 mm

1.2.2.3 Films radiologiques

Le film, également connu sous le nom d'émulsions photographiques, est constitué de grains microscopiques de bromure d'argent dispersés dans une couche de gélatine sur l'un ou les deux côtés d'un film de support. La réaction qui se produit lorsqu'un faisceau est incident sur un film est que les ions Ag^+ sont convertis en atomes Ag. Une image latente est produite et le film est maintenant prêt à être développé. Pendant le processus de développement, tous les ions restants sont réduits en atomes d'argent et le brome est éliminé. Les grains qui ont l'image latente verront les ions réduits plus rapidement. Ce qui reste est de l'argent opaque qui peut être mesuré optiquement. La densité optique (DO) est le paramètre obtenu à partir de la transmission de la lumière à travers le film et qui est lié à la dose. Certains avantages du film sont qu'il a une bonne résolution spatiale, est indépendant du débit de dose et est facilement disponible dans le commerce.

1.2.2.4 Gaff Chromique

Le dosimètre Gaf-Chromique est un dosimètre qui permet de réaliser des cartographies de dose déposée en 2 dimensions. La mesure de la dose est déduite de la mesure de la densité optique du film irradié à différentes longueurs d'ondes.

Le dosimètre Gaf-Chromique est un outil très utile pour des mesures de cartographie de dose à haute résolution. Il est important au moment de la lecture de l'absorbance, l'effet de température, ainsi que l'effet de l'humidité lors de l'irradiation, limitent son application dans la mesure de dose absolue.

Pour l'utiliser comme un dosimètre de routine dans des conditions strictes de température et de taux d'humidité, il est nécessaire de l'étalonner sur un dosimètre de référence dans mêmes conditions. Compte tenu de l'uniformité de l'épaisseur du film radiosensible, le dosimètre Gaf-Chromique a été utilisé comme un outil de détermination de cartographies de dose.

Le matériel de mesure est un analyseur d'images, basé sur l'utilisation d'une caméra CCD, qui convertit la lumière transmise à travers le film dosimétrique en densité optique. Le logiciel d'analyse d'images intégrant l'étalonnage des dosimètres Gaf-Chromiques en lumière blanche, permet alors une mesure de dose point à point ou l'élaboration de profils de dose mais aussi la détermination des courbes isodoses en 2 dimensions. L'utilisation de ce matériel d'analyse dans la détermination de cartographie de doses, confirme bien que le dosimètre Gaf-Chromique est un excellent outil et permet des mesures de haute résolution.

1.2.2.5 Diodes

Les diodes, également appelées dosimètres à semi-conducteur, sont des dispositifs à semi-conducteurs qui mesurent la dose et le débit de dose. Les diodes les plus utilisées sont les diodes au silicium à jonctions p-i-n. La région p est l'endroit où se trouvent les trous, la région i est appelée la région intrinsèque et la région n est l'endroit où les électrons en excès sont situés.

La diode est utilisée dans un état de polarisation inversée ou sans biais. Le rayonnement incident crée des paires électron-trou. Les électrons sont ensuite élevés dans la bande de conduction tandis que les trous sont laissés dans la bande de valence. Le courant résultant qui est lié au débit de dose est mesuré par un électromètre. Le signal qui est produit lorsque le rayonnement est appliqué est environ 10 fois supérieur à celui produit dans une chambre à ions. Cela est dû à la petite quantité d'énergie requise pour produire une paire d'ions (W/e), à la densité élevée du matériau et au nombre atomique élevé (Z). Malheureusement, comme les films, les diodes ont une dépendance énergétique et doivent donc être calibrées par rapport à une chambre à ions. Les avantages des diodes sont qu'elles ont une bonne résolution spatiale et que des TLD similaires peuvent être placés sur la peau des patients pour mesurer des doses de surface localisées. Mais contrairement aux TLD, les diodes sont

capables de lire et d'afficher la dose en temps réel. Ces détecteurs peuvent être utilisés à la fois pour les photons et les électrons, mais il existe une conception différente pour les deux types de champs de rayonnement. Pour les électrons, la diode de type p, où les trous sont le porteur majoritaire et dominant la conductivité électrique, est utilisée en dosimétrie [22]

1.2.2.6 Dosimétrie sur gel

La dosimétrie sur gel de polymère est la méthode utilisée au cours de notre travail. Elle s'est avérée capable de fournir des informations de dose en trois dimensions.

Les dosimètres à gel sont constitués d'un gel imprégné de matériaux sensibles aux radiations. Après irradiation, un changement mesurable est induit dans ces matériaux actifs qui sont maintenus en position par la matrice de gel, préservant ainsi un enregistrement spatial de l'irradiation. Non seulement ceux sont des dosimètres 3D, mais ils se révèlent être des fantômes équivalents au tissu et ne perturbent pas la distribution de dose, ce qui entraîne une mesure plus précise de la distribution de dose de rayonnement. Comme ils sont fabriqués sous forme liquide, ils pourraient être versés dans des conteneurs de forme variable à des fins de dosimétrie.

Le plus grand défi de la dosimétrie à gel à l'heure actuelle est d'extraire les informations de dose du dosimètre sur gel irradié. Diverses méthodes ont été proposées pour extraire la distribution de dose du gel de polymère irradié, notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM) la tomодensitométrie optique (OCT) [24,25] spectroscopie Raman [26], tomодensitométrie à rayons X (CT) [27] échographie [28].

Le deuxième chapitre décrira en détail la dosimétrie sur gel et ses applications.

1.3 Interaction rayonnement avec la matière

Comme nous l'avons mentionné précédemment 1.2.1 le terme dosimétrie est utilisé pour désigner la mesure de diverses grandeurs liées aux effets du rayonnement sur la matière:

Cette section est consacré à rappeler quelques définitions liées aux interactions des rayonnements avec la matière et aux calculs de certaines grandeurs caractérisant cette interaction ainsi qu'à une présentation générale des modifications induites dans les polymères irradiés puisque notre étude est visé sur l'effet des rayonnements sur les polymères et plus précisément sur le polymère gel MAGIC

1.3.1 Interactions des rayonnements indirectement ionisants avec la matière

Les photons sont des rayonnements indirectement ionisants, puisqu'ils ne peuvent ioniser la matière que par une étape intermédiaire qui permet de produire des particules directement ionisantes. Ces particules ionisent la matière par le biais des interactions coulombiennes avec les électrons orbitaux.

Selon leur origine, les rayonnements indirectement ionisants sont classés dans une des quatre catégories suivantes :

1. Rayon X Caractéristiques (discrets) : résultent des transitions électroniques en passant d'une orbite à une autre ;
2. Rayonnements de Bremsstrahlung (rayonnements de freinage ou rayons X continus) : émis par des interactions coulombiennes d'électron-noyau ;
3. Rayons gamma (discrets) : résultent des transitions nucléaires par décroissance radioactive gamma ;
4. Rayonnements d'annihilation (discrets) : résultent d'annihilation d'un positron avec un électron.

Les photons à rayon X et à rayon X avec la matière rencontrées en Médecine ont une énergie comprise entre une dizaine de keV et quelques MeV, cèdent toute ou une partie de leur énergie aux atomes du milieu traversé selon trois mécanismes prépondérants qui dépendent, de l'énergie du photon ainsi de la nature du milieu cible. Ces trois mécanismes sont :

- L'effet Photoélectrique
- L'effet Compton
- La production de paires ou l'effet de matérialisation.

Ces trois interactions entraînent le transfert et le dépôt d'énergie dans le milieu.

1.3.1.1: Effet photoélectrique

L'effet photoélectrique concerne les photons ultraviolets «durs », les photons X et les photons γ . Les photons d'énergie supérieure à 10 keV et jusqu'à quelques centaines de keV, peuvent être entièrement absorbés par un atome, lequel revient à un état plus stable en émettant un électron appelé photoélectron.

Un photon d'énergie $h\nu$ (ν : fréquence de rayonnement) cède son énergie à un électron orbital qui est éjecté avec une énergie cinétique E_{cin} .

$$E_{\text{cin}} = h\nu - E_l \quad (1.2)$$

E_l : Energie de liaison de l'électron.

Cette énergie est émise sous forme de photons X (voir Figure 1.1).

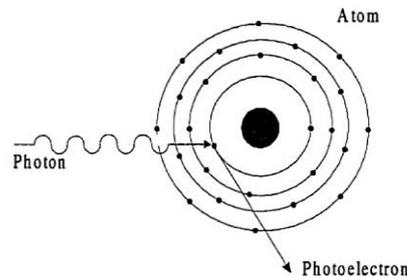


Figure 1.1 : Diagramme schématisé de l'effet photoélectrique

1.3.1.2: L'effet Compton

L'effet Compton concerne les photons X et les photons γ . Le photon ne cède qu'une partie de son énergie (E) à un électron (e^-) ; le reste de son énergie (E') est emporté par le photon secondaire diffusé à un angle θ par rapport au photon primaire (voir Figure 1.2).

$$E_{\text{cin}} = E - E' \quad (1.3)$$

avec $E = h\nu$ et $E' = h\nu'$. (1.4)

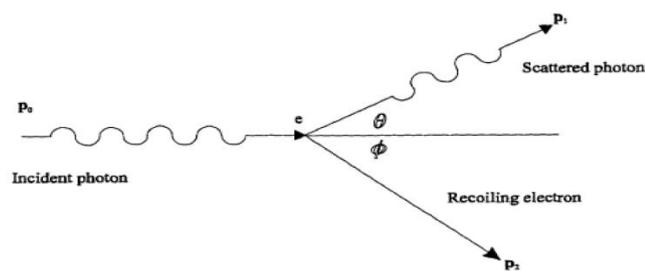


Figure 1. 2. Diagramme schématisé de l'effet Compton.

Un incident avec moment, p_0 , frappe un électron stationnaire qui recule alors avec l'élan p_2 . Le photon diffusé part avec l'élan p_1 [22]

1.3.1.3 Production de paires

La matérialisation ou la création de pair électron-positron concerne les photons X et les photons γ . Le photon primaire disparaît en créant une paire électron -positon (e^-e^+) ; son énergie $h\nu$ se partage entre l'énergie au repos de l'électron et du positon ($m_e c^2$) et leur énergie cinétique.

$$h\nu = 2m_e c^2 + E_e + E_p \quad (1.5)$$

où $2 m_e c^2$ = énergie du photon au repos.

Il n'y a pas d'expression simple pouvant d'écrire la probabilité de production de paires, on peut seulement dire que sa valeur augmente avec l'énergie des gammas et qu'elle est proportionnelle approximativement au carré du numéro atomique de l'atome cible.

Il faut noter que nous travaillons avec des photons d'énergie voisine de 1.25 MeV et que notre cible est constituée de polymères d'atomes de numéros atomiques faibles, il n'y aura pratiquement que l'effet Compton [29].

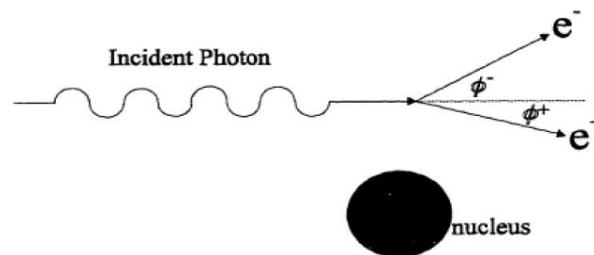


Figure 1.3 Schéma de production de paires.

Un photon incident, traversant le champ de force de Coulomb d'un noyau atomique, disparaît pour donner naissance à une paire d'électrons positrons [30]

La probabilité que chacune de ces interactions se produise dépend de l'énergie du faisceau et Z_{eff} . [22]. Le Z_{eff} de l'eau est de 7,42 tandis que le Z_{eff} du dosimètre à gel est d'environ 7,31 [31]. Pour de telles faibles valeurs de Z et pour des photons dans la gamme de 20 keV à 30 MeV, l'effet Compton est dominant, comme le montre Figure 1.4.

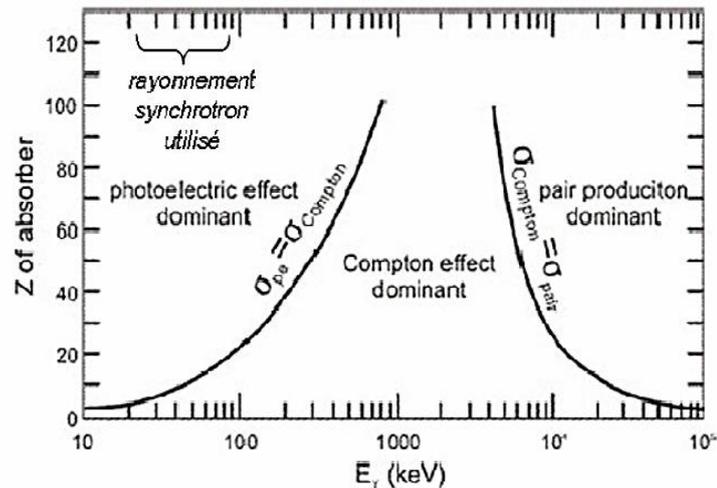


Figure 1.4 : Diagramme représentant l'importance relative des trois principales interactions en physique radiologique, l'effet Compton, l'effet photoélectrique et la production de paires.

1.3.2 Pénétration d'un pinceau de photons

Si N photons de même énergie, de trajectoires parallèles, tombent normalement sur une cible plane, dN photons produisent des interactions dans la cible sur la longueur élémentaire dl . Le coefficient linéique d'atténuation est :

$$\mu = (dN/N) \cdot dl \quad (1.6)$$

μ est caractéristique du matériau de la cible, tant que celle-ci est mince. Cela signifie que les photons interagissent une seule fois. L'atténuation des photons est exponentielle. Le libre parcours moyen des photons est l'épaisseur L de la cible pour laquelle le nombre des photons est divisé par e , base des logarithmes népériens. On définit ainsi le coefficient massique d'atténuation qui est égal à μ/ρ , ρ étant la masse volumique du milieu.

Elles correspondent à des diffusions inélastiques de l'ion incident sur un électron d'un atome de la cible et constituent la principale cause de perte d'énergie de la particule chargée dans le matériau. Ce type de collision conduit à l'excitation ou à l'ionisation des atomes du milieu.

1.3.3 Pouvoir d'arrêt linéaire S_L

On le définit comme:

$$S_L = -dE_S / dx \quad (1.7)$$

où dE_S : l'énergie moyenne perdue par l'ion d'énergie E_S lorsque celui-ci se déplace d'un trajet élémentaire de longueur dx dans la cible.

S_L a les dimensions d'une force et s'exprime en $eV \cdot \mu m^{-1}$ ou $keV \cdot \mu m^{-1}$

On distingue les contributions des interactions avec les électrons d'une part, et avec les noyaux d'autre part. On définit alors :

Le pouvoir d'arrêt nucléaire S_n : Il est défini comme le pouvoir d'arrêt linéaire correspondant à l'énergie cédée dans les collisions atomiques, dites nucléaires.

Le pouvoir d'arrêt électronique S_e : Il est le pouvoir d'arrêt linéaire correspondant à l'énergie cédée dans les interactions électroniques.

La loi de conservation de l'énergie cédée permet d'écrire :

$$S_L = S_n + S_e \quad (1.8)$$

Cette égalité n'est pas aussi triviale qu'elle paraît, en effet, elle présume que les deux modes de perte d'énergie : par collision nucléaires d'une part et par interactions électroniques d'autre part ne sont pas corrélés. Cette propriété, si elle a été démontrée dans deux semi-conducteurs [6], ne l'a jamais été pour les polymères.

1.3.4 Pouvoir d'arrêt massique (S_a)

Si l'on note par n_z le nombre d'atomes de la cible par unité de volume, le pouvoir d'arrêt massique S_a qui représente l'énergie cédée par la particule incidente par unité de longueur et par atome. cm^{-3} sera défini comme suit :

$$S_a = S_L / n_a \quad (1.9)$$

1.3.5 Transfert linéique d'énergie (TLE)

Si l'on note par dE_l l'énergie localement transmise au milieu cible sur une épaisseur élémentaire dx le long du parcours de l'ion incident, le transfert d'énergie linéique (TEL) sera défini comme suite:

$$\text{TLE} = dE_1 / dx \quad (1.10)$$

Remarquons que le concept de pouvoir d'arrêt (énergie perdue par l'ion incident) est différent de celui du transfert linéique d'énergie « TLE » (énergie transmise au milieu). Le premier se rapporte à la particule incidente sans notion de limite locale de l'énergie cédée, alors que le second se réfère à la cible recevant de l'énergie dans un volume donné. Le terme « localement transmise » implique l'existence soit d'une distance limite latérale à l'axe de la trajectoire de l'ion incident, soit d'une valeur seuil de l'énergie transmise (de l'ordre de 100 eV) au-delà de laquelle le dépôt d'énergie ne peut rester « local ». Si cette valeur seuil est considérée comme infinie, les valeurs du pouvoir d'arrêt et du TLE devraient être identiques.

1.3.6 Parcours pour un faisceau d'ions mono-énergétiques

Le parcours total R_L est donné par:

$$R = \int (dE/dx)^{-1} \quad (1.11)$$

Il correspond à la distance totale parcourue par la particule avant d'être complètement arrêtée.

1.3.7 Autres paramètres:

Les paramètres importants permettant de définir une irradiation sont multiples, nous considérons essentiellement :

Le flux (Φ) : est le nombre de particules incidentes envoyées sur la cible, par unité de surface et par unité de temps ($\text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$).

La fluence (F) : correspond au nombre total de particules reçues par la cible par unité de surface (cm^{-2}) ; $F = \Phi \times t$, t étant le temps total de l'irradiation exprimé en seconde.

La dose (D) : c'est l'énergie absorbée par la matière par unité de masse. Elle s'exprime généralement en Gray ($\text{Gy} = 1 \text{ J} \cdot \text{kg}^{-1}$) et se calcule à partir de la fluence et du pouvoir d'arrêt électronique :

$$D = 1,602 \times 10^{-13} F (dE/dx)_E \quad (1.12)$$

où D est en MGy, F est en cm^{-2} et $(dE/dx)_E$ est exprimé en $\text{MeV} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mg}^{-1}$.

Le parcours en lignes brisées des photons et des électrons dans la matière ne permet pas de localiser de façon simple le lieu du dépôt d'énergie. Etant donné la fluctuation du parcours de ces deux types de rayonnements ionisants, électron ou photon (voir Figure 1.6). Nous

pouvons considérer que l'ensemble du matériau, jusqu'à une certaine profondeur qui dépend de l'énergie initiale du rayonnement, est soumis à l'irradiation et donc que l'irradiation est homogène : le concept de dose est alors utilisé.

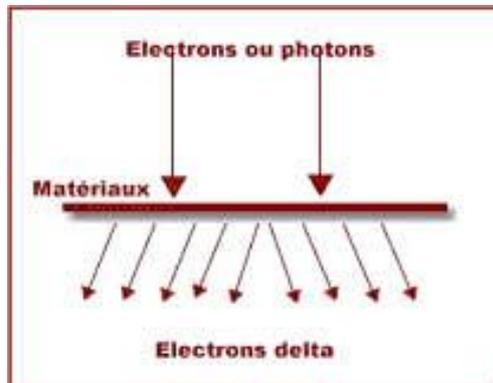


Figure 1.5: Schématisation du parcours de photon dans la matière

Il est très difficile de comparer la fluence et la dose car la dose fournit une information sur l'énergie déposée dans la globalité du matériau irradié, tandis que la fluence nous permet seulement de connaître le nombre de particules ayant cédé leur énergie dans un matériau donnée.

Une expression simpliste, puisque basée sur les unités, nous permet cependant de relier les notions de fluence et de dose, cette relation donnée par l'équation 1.12, fait intervenir le transfert linéique d'énergie [32]:

$$D = \frac{TLE_{moy} \times \phi}{\rho} \quad (1.13)$$

D : Dose ($\text{keV} \cdot \text{g}^{-1} = 1.60210^{-13} \text{ j} \cdot \text{kg}^{-1}$)

TLE_{moy} : TLE moyen ($\text{keV} \cdot \text{cm}^{-1}$)

F : Fluence ($\text{particule} \cdot \text{cm}^{-2}$)

ρ : Masse volumique du matériau ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)

L'énergie déposée par des électrons ou des photons est considérée comme étant répartie de façon homogène dans la matière irradiée.

1.4 Interactions rayonnements – polymère

Il est intéressant de noter que l'on peut établir une analogie parallèle entre les rayonnements γ et les ions au niveau du dépôt d'énergie dans la matière. En effet, ces deux types de rayonnements produisent des électrons primaires et secondaires lors de leurs interactions avec la matière, ils sont responsables de la majeure partie de l'énergie transférée au cours de la traversée du matériau par les rayonnements γ ou les ions. Les effets au sein des polymères soumis à des rayonnements γ sont les mêmes que ceux enregistrés avec des faisceaux d'ions : des phénomènes d'ionisation et d'excitation.

L'acte primaire de l'interaction rayonnement-polymère est pratiquement toujours la rupture homolytique d'une liaison latérale conduisant à un radical.

L'évolution du radical qui conditionne l'évolution des propriétés du polymère dépend fortement de l'atmosphère dans laquelle sont conduites les irradiations. En atmosphère anaérobie, deux réactions antagonistes sont en compétition, à savoir la réticulation et la coupure de chaîne.

Sous atmosphère oxydante, une troisième réaction entre en jeu, l'oxydation par voie radicalaire [33]. Cette oxydation modifie profondément la résistance des polymères non seulement durant l'irradiation mais aussi après leur exposition aux rayonnements. C'est l'effet de post irradiation.

D'un point de vue pratique, la résistance des polymères sous irradiation est donc très variable selon le type d'atmosphère.

1.4.1 Modifications induites dans les polymères par le passage des rayonnements indirectement ionisants (photons)

Généralement, l'interaction d'un rayonnement avec un matériau diélectrique peut être chronologiquement divisée en trois périodes distinctes :

- a. Absorption de l'énergie (étape physique)
- b. Etablissement de l'équilibre thermique et,
- c. Etablissement de l'équilibre chimique (étape physico-chimique).

1.4.2 Dégradation des polymères

Les différents types de radiations (UV, e^- , gamma, ions) induisent deux types de réactions dans les polymères :

- scission de chaînes polymériques,
- réticulation entre chaînes.

La coexistence ou la prépondérance de l'une de ces deux réactions dépend de la nature du polymère et de la densité d'énergie déposée. Aucune théorie satisfaisante ne permet de déterminer le comportement des polymères, cependant, suite à des études empiriques, ils ont pu être classés selon deux groupes [34].

Groupe I : les polymères qui ont tendance à réticuler, ce sont ceux qui possèdent au moins un atome d'hydrogène par atome de carbone sur leur chaîne principale (ex : polyéthylène).

Groupe II : les polymères qui ont tendance à se dégrader, ces polymères contiennent des atomes quaternaires sur leur chaîne principale (ex : polyisobutylène).

Si la dose γ ou la fluence d'ions dépasse une valeur critique, le phénomène de dégradation devient prédominant.

1.4.2.1 Processus de scission de chaînes

La dégradation (ou scission de chaînes) correspond à la rupture de liaisons existantes entre les différents atomes du milieu. La formation de ces chaînes moléculaires plus courtes conduit à une diminution de la masse molaire moyenne du matériau [35].

Le phénomène de dégradation est à différencier de la réaction de dépolymérisation au cours de laquelle sont libérées les unités monomériques du polymère [34]. Dans le cas d'une dégradation, la probabilité de rupture d'une liaison dépend de sa position dans la chaîne ou si elle appartient au reste de la chaîne moléculaire.

On pourrait penser que l'énergie de liaison soit un facteur influençant la position des ruptures de chaînes macromoléculaires. Or, bien que l'énergie déposée par les processus d'ionisation et d'excitation soit beaucoup plus grande (supérieure à 20 eV) que les énergies des liaisons dans les molécules organiques simples (3–5 eV), seules certaines liaisons sont rompues préférentiellement par irradiation. De plus, même si les lois de sélectivité ne sont pas clairement établies, il semblerait que dans les chaînes hydrocarbonées linéaires, les liaisons C-H soient rompues plus fréquemment que les liaisons C-C bien que ces dernières aient une énergie de liaison inférieure [32].

1.4.2.2 Processus de réticulation

La réticulation se produit lorsque deux radicaux créés sur deux unités polymères voisines se recombinent. Il y a ainsi formation à partir de deux molécules linéaires d'une

structure tridimensionnelle. Les pontages créés lors de la réticulation ont pour conséquence un accroissement de la masse molaire moyenne [34].

Les deux types de réactions antagonistes (scission de chaîne et réticulation) sont schématisés sur les Figs 1.7 (a) et (b) respectivement

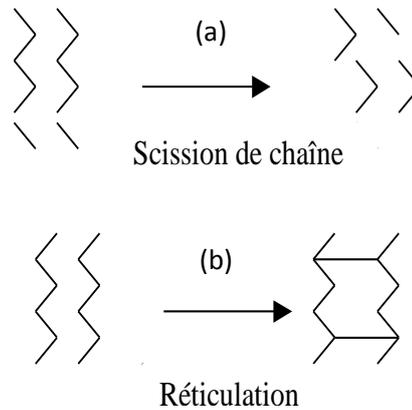


Figure 1.6 : Schéma de scission de chaîne (a) et de réticulation (b).

1.4.3 Phénomènes secondaire

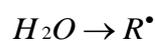
1.4.3.1 Polymérisation par irradiation

La polymérisation de monomères par irradiation γ [37], électronique [38] ou ionique [35] est un procédé connu, qui a été largement étudié.

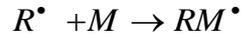
De nombreuses études [36,39] ont été menées à ce sujet qui ont montré que pour des doses inférieures à celles provoquant irrémédiablement la dégradation, les propriétés mécaniques du polymère (résistance thermique, à la rayure...) peuvent s'améliorer grâce à la fin de polymérisation.

1.4.3.2 Formation des polymères

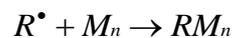
Les dosimètres à gel polymère sont basés sur la polymérisation induite par rayonnement de molécules de monomère. Lors de l'irradiation, les molécules d'eau sont dissociées en plusieurs radicaux libres et ions R^\bullet



Les radicaux libres créés représentent les espèces amorçantes de la réaction de polymérisation. Celles-ci provoquent la polymérisation des monomères dans la solution de gel pour générer des radicaux monomères.



Ces radicaux monomères réagissent avec d'autres monomères M et enclencher l'étape de propagation du site actif par addition successive d'autres monomères M_n entraînant la formation de radicaux polymères:



La taille des polymères croît jusqu'à ce que le centre actif soit détruit par des réactions de propagation en chaîne. La réaction de polymérisation se termine par la réaction de deux radicaux soit par combinaison soit par disproportionation. L'oxygène met également fin à la formation du polymère. Comme la production de radicaux libres dépend de la dose délivrée à l'eau, le degré final de polymérisation dépend également de la dose de rayonnement.

1.4.3.2 Durée de vie des radicaux libres

Certains radicaux libres créés au cours de l'irradiation peuvent avoir une durée de vie très longue (de quelques jours à quelques mois). Par exemple, la recombinaison de radicaux libres, créés à l'intérieur d'une phase cristalline d'un polymère, est ralentie par la faible mobilité des segments de chaîne de cette structure organisée.

1.4.4 Modification des propriétés du matériau après irradiation

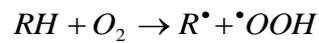
Il est évident que les modifications chimiques engendrées par l'irradiation conduisent à changer les propriétés du polymère.

La couleur peut être modifiée par l'irradiation, elle peut varier du jaune au brun [39].

L'irradiation peut également conduire à un changement de cristallinité : celle-ci peut en effet, diminuer avec l'augmentation de la dose comme c'est le cas par exemple, du polytetra fluorethylene (PTFE) irradié par des électrons [40].

1.4.5 Facteurs influençant les modifications induites par irradiation

L'atmosphère joue un rôle déterminant lors de l'irradiation [41,42]. Par exemple, l'irradiation en présence d'oxygène engendre la formation de radicaux peroxyde qui après réarrangement conduisent à la formation de groupements cétone, aldéhyde [43]. L'oxygène peut en effet induire la formation de radicaux libres (RL) ou réagir avec les radicaux libres provocants, par réactions successives, des phénomènes de scission de chaînes. Ces phénomènes s'ajoutent aux processus chimiques dus à l'irradiation et peuvent conduire à la dégradation de polymères qui se réticulent uniquement en l'absence d'oxygène.



CHAPITRE2

LES GELS DOSIMETRES ET LEURS APPLICATIONS

2.1 Introduction

Les dosimètres à base de gel polymères sont fabriqués à partir de produits chimiques (monomères organique) sensible aux rayonnements qui au cours de l'irradiation, la polymérisation s'effectue en fonction de la dose absorbé. Ces dosimètres ont la capacité d'enregistré la distribution tridimensionnelle de la dose. Ils ont un avantage spécifique par rapport aux dosimètres à une dimension tel que la chambre d'ionisation, thermoluminescents. Ces avantages sont particulièrement importants dans la situation où la dosimétrie à fortes gradients de dose existe par exemple dans IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) radiochirurgie stéréotaxique et en brachthérapie. Les applications potentielles existent aussi en basse énergie x-ray, le transfert d'énergie de haute linéaire (LET) la protonthérapie, radionucléide et le bore capture. Ces dosimètres 3D sont radiologiquement équivalents aux tissus mous avec des propriétés qui peuvent être modifiées en fonction de l'application.

2.2. Développement chronologique des gels dosimètres.

2.2.1. Gels de Frick

Les gels de Frick ont été introduits pour la dosimétrie en milieu médical par Gore et al. en 1984 [44] .C'est un dosimètre chimique qui a été mis au point au début du XXe siècle et était capable d'enregistrer la dose en 3D [45]. La solution de Fricke [45], du nom de son inventeur, est un mélange de solution aqueuse dichlorure de fer FeCl_2 , d'acide chlorhydrique HCl et de chlorure de sodium NaCl et de gélatine. Gore et al [44] ont montré qu'il était possible d'établir expérimentalement une relation entre la concentration en ions Fe^{3+} et le signal obtenu en imagerie par résonance magnétique nucléaire du gel. Cependant, malgré leur mode de fabrication simple et peu coûteux, leur intégration en routine clinique fut limitée à cause de problèmes de diffusion des ions Fe^{3+} qui se produit au cours du vieillissement du gel irradié. Cette diffusion impose la mesure rapide de la

réponse des gels en imagerie, sous peine d'une perte de l'information spatiale [46,47]. Certains auteurs ont étudié les effets de l'ajout d'indicateurs metallochromique qu'ils complexifient afin de colorer le milieu en fonction du type d'ion métalliques [48] alors que d'autres auteurs ont proposées des méthodes mathématique[49] pour corriger le problème. L'ajout de telles réactifs a permis de diminuer la diffusion des ions ferriques, mais pas de l'éliminer complètement.

2.2.2. Gels polymères

L'utilisation des systèmes de polymères pour la dosimétrie des rayonnements a été proposée par Day et Stein en 1950 [50], où Alexandre et al [51] ont examinés les effets des rayonnements ionisants sur des colorants tels que le polyméthacrylate de méthyle. Day et Stein ont constaté qu'il est possible d'utiliser un matériau semi-solide au lieu d'une solution aqueuse pour imiter les propriétés du tissu. Ceci permettait de mesurer la dose de rayonnement sous la forme d'une distribution tridimensionnelle. Afin de créer ce système, ils ont utilisés des gels qui pourraient se colorer en fonction de la dose absorbé. Dans les gels polymères, l'eau est la principale source d'espèces radicalaires créées sous l'influence des rayonnements et initiant la polymérisation dans le gel.

- Pour comprendre et améliorer les propriétés des gels. Ces développements incluent: La mesure dans laquelle la diffusion de l'oxygène à travers le gel provoque une inhibition de polymérisation [52].
- L'influence de l'importance de la réticulation pendant la polymérisation sur les propriétés magnétiques du gel [53].
- Les moyens de réduire la toxicité d'un gel polymère [54, 55].
- L'influence de la température en IRM [56].

Parmi les gels polymères on trouve deux classes de dosimètre à base de gels polymères

2.2.2.1 Bangs Gels

Une nouvelle formulation dosimétrique sur gel basée sur la polymérisation de monomères d'acrylamide (AAM) et Bis acrylamide incorporés dans une solution aqueuse d'agarose a été proposée par Maryanski et al. [57]. Ce gel a reçu l'acronyme BANANA en raison de l'utilisation des composants chimiques (Bis, AAM, oxyde nitreux et agarose). Le dosimètre gel de polymère BANANA ne présentait pas le problème de diffusion comparée aux gels de Fricke. Il a été démontré qu'il avait une distribution de dose post-irradiation relativement stable. Très vite en 1994, d'autres formulations dans lesquelles l'agarose était

remplacée par la solution de gélatine, comme par exemple, les gels BANG (Bis Acrylamide Nitrogen and Gelatin) développées par Maryanski et al. [58]. Ces derniers ont donné lieu à divers gels selon les monomères qui les composent. Ainsi, les gels BANG-1 et BANG-2 contiennent respectivement du bis acrylamide et d'acide acrylique, tandis que le gel BANG-3 est à base d'acide méthacrylique [59]. Ce dernier type de monomères a été proposé en raison de la toxicité du bis acrylamide et de l'acide acrylique.

2.2.2.2 Gels polymères Hypoxiques

Le procédé de fabrication du gel Bang a été décrit par la suite par Baldock et al. [60]. Par la suite, il a été désigné dans la littérature par PAG, qui est un acronyme pour gel de polyacrylamide. Différentes compositions et des formulations de gel polymère ont été étudiés [61][62]. Bien que les dosimètres polymère ne possédaient pas les limitations de diffusion comparée au dosimètre de gel Fricke, il y avait une autre limitation importante à leur utilisation. L'oxygène inhibe la réaction de polymérisation car il écarte les initiateurs radicalaires (tels que OH^* et H^*) produits lors de la radiolyse de l'eau [63, 64,43]. Par conséquent, le gel ne peut être fabriqué que sous atmosphère d'azote rigoureuse. C'est ce qu'on appelle un environnement hypoxique. Bien que de nombreuses recherches aient été menées sur la caractérisation des gels, les dosimètres en gel de polymère n'ont toujours pas été largement acceptés dans l'environnement de radiothérapie clinique de routine en raison de la procédure d'élimination de l'oxygène dans le système de gels qui est un processus de fabrication laborieux et complexe .

2.2.2.3 Gels polymères Normoxiques

Un développement important dans le domaine de la dosimétrie gel a été rapporté par Fong et al [65]. Cette évolution est un nouveau type de dosimètre de gel polymère, connu sous le nom MAGIC dans lequel l'oxygène atmosphérique a été lié dans un complexe organométallique éliminant ainsi le problème de l'inhibition de l'oxygène et permettant aux gels polymères à être fabriqué sur la paillasse en laboratoire. Ces types de dosimètres en gel polymères sont devenus connus comme la nouvelle classe de dosimètres de gel normoxiques. Le principe est d'éliminé le problème d'oxygène dans le gel MAGIC (Mehacrylic and ascorbic acide in gelatine initiated by copper) en utilisant de l'acide ascorbique, communément appelée vitamine C qui lie l'oxygène libre contenus dans la matrice de gélatine en complexes métallo-organiques dans un processus initié par le sulfate de cuivre II. Des études sur d'autres antioxydants tels que le chlorure de tetrakis

hydroxyméthyl de phosphore (THPC) ont permis d'élargir la famille des gels normoxiques. Parmi ces gels, se trouvent les gels MAGAT (Methacrylic Acid Gelatin And Tetrakis (hydroxyméthyl) phosphonium chloride) [66], PAGAT (Polyacrylamide And Gelatin And Tetrakis) [67], MAGAS (Methacrylic Acid Gelatin gel with AScorbic acid) [68].

Tableau 2.1 : Liste de certains types de gels polymère : Normoxique et hypoxique

Aa = acrylamide, BIS = N 'N-méthylène-bis-acrylamide, MAc = acide méthacrylique

Nomination du gel	Nom de base	Constituants	Normoxic
BANG/BANG-1	Bis, acrylamide nitrogen and gélatine	Aa, Bis, gélatine	Non
Gel MAGIC	Mehacrylic and ascorbic acide in gélatine initiated by copper	Mac, gélatin, hydroquinone Sulphate de cuivre acide ascorbic	Oui
MAGAT	Methacryli acid gélatin et tetrakis	Mac, gélatin T.H.P.C	Oui
PAGAT	Polyacrylamide gélatin and tetrakis	Aa, Bis gélatin THPC	Oui

Le gel normoxique d'acronyme MAGIC 9% est reconnu pour être le plus sensible aux rayonnements [65] et qui est à la base de notre travail, se compose :

- D'acide méthacrylique, représentant le monomère. Son rôle dans la formation des polymères a été détaillé précédemment
- D'hydroquinone, éliminant les radicaux libres formés par photo polymérisation [69].
- D'acide ascorbique, c'est un acide organique. On le retrouve à l'état naturel dans les citrons et les jus de fruits. Il a des propriétés antioxydantes pour piéger l'oxygène présent dans l'air ambiant par la création d'un complexe métallo-organique qui empêche le déclenchement d'une polymérisation anticipée [70]
- De sulfate de cuivre II, qui est à l'état de trace dans une solution, permet d'accélérer le processus d'oxydation. Reddy et al. [71] et Deene et al. [72] ont démontré l'efficacité de l'association de l'acide ascorbique (AscA) et du sulfate de

cuivre II (CuSO₄) (AscA + O + Cu + → AscA - O - Cu - Complexe) pour prévenir l'auto- polymérisation par l'action de l'oxygène contenu dans l'air ambiant. La présence de ces deux constituants dans le gel devrait donc faciliter la mise en œuvre des fantômes expérimentaux et encourager le développement de cette forme de dosimétrie en mode routine clinique.

- D'une substance gélatineuse, la gélatine qui est une protéine animale extraite du collagène fabriquée industriellement à partir de couennes de porc ou de peaux de bovins et d'os broyés. Sa formule développée est représenté dans la Figure2.1

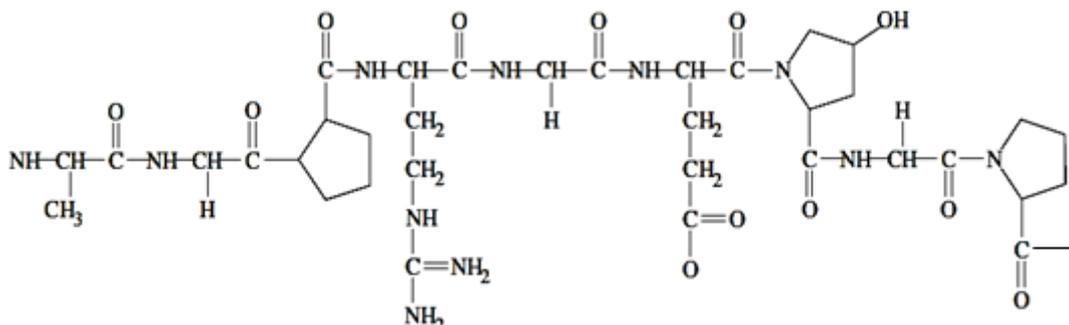


Figure2.1 : Formule développée de la gélatine

En dosimétrie par gels, la gélatine assure la restitution de la répartition des dépôts de dose absorbée en fixant spatialement les produits de la réaction de polymérisation sous la forme d'une matrice. Elle joue un rôle essentiel dans le dépôt de dose absorbée en maintenant la stabilité du réseau tridimensionnelle résultant de l'irradiation grâce à son caractère rigidifiant. Cette répartition spatiale des doses absorbées est ensuite visualisée grâce à des imageurs 3D tels que l'imagerie par résonance magnétique, la tomodynamométrie etc..

2.3. Avantage de la dosimétrie par gel polymère

Les techniques de dosimétrie par gel présentent un certain nombre d'avantages comparées au dosimètre conventionnel (chambre d'ionisation , TLD , filme radiologique ect...)sont :

- Indépendance de la qualité de rayonnement et du débit de dose.
- Intégration de la dose pour un certain nombre de traitements séquentiels
- évaluation d'un volume complet à la fois

- Equivalence des tissus mous anatomiques
- activation de la dosimétrie 3D

2.4. Méthodologie de la dosimétrie par gel de polymère

La dosimétrie par gel polymère comprend trois étapes suivantes :

- Le gel polymère sensible aux radiations est fabriqué et versé dans un récipient de forme anthropomorphe avec des flacons d'étalonnage associés, et laissé à la position voulue.
- Le fantôme anthropomorphe et les flacons associés sont irradiés.
- Après la polymérisation, le gel est analysé à l'aide d'une technique d'imagerie dédiée optimisée, et les images acquises sont ensuite analysées.

2.4.1 Fabrication

Les dosimètres en gel polymère sont des hydrogels dans lesquels les monomères vinyliques sont dissous. La radiolyse d'eau induit la polymérisation des monomères, de sorte que ces derniers se polymérisent. La quantité de polymère produite est fonction de la dose absorbée. Le but de la matrice de gel est de maintenir les structures de polymère stable pour préserver l'information spatiale de la dose absorbée.

En 2001, Fong et al. ont proposé l'utilisation d'un anti-oxydant pour piéger l'oxygène dans le dosimètre en gel polymère [65].

Depuis, plusieurs autres formules chimiques ont été étudiées. Cependant, à ce jour, les propriétés dosimétriques n'ont été étudiées de manière approfondie que pour quelques compositions de gel polymère à savoir :

- Stabilité dans le temps et dans l'espace,
- Ils doivent être radiologiquement équivalents aux tissus,
- Ils doivent être indépendants du débit de dose et de l'énergie avec l'effet de la température et la pression sur le gel [73].

D'autres facteurs importants tels que l'influence de la température pendant la fabrication [74], le stockage [75] et plus récemment, des compositions dosimétriques en gel moins toxiques ont été proposées [76].

2.4.2 Irradiation

Les dosimètres en gel polymère peuvent être considérés comme des dosimètres chimiques qui reposent sur une réaction chimique induite par les radiations. Les types d'irradiation les plus étudiés sont les rayons gamma sources de cobalt et des rayons X à

haute énergie produits par des accélérateurs linéaires cliniques. Aucune dépendance énergétique significative n'a été trouvée pour les énergies du faisceau de photons entre 6 MV et 25 MV pour la plupart des dosimètres en gel [4].

2.4.3. Moyens de lecture

L'information sur la dose d'un gel irradié peut être lue en utilisant différentes techniques d'imageries basées sur le changement physique spécifique qui a eu lieu dans le gel irradié. Les trois techniques d'imagerie les plus utilisées pour la dosimétrie en gel polymère sont l'IRM, l'optique-CT et le scanner à rayons X.

L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est le système d'imagerie médicale le plus utilisé en dosimétrie par gels. Son principe est bien adapté à cette méthode de dosimétrie du fait de la large proportion d'eau contenue dans les gels. Mais l'investissement financier que requiert l'installation d'un tel système d'imagerie fait qu'il n'est pas toujours disponible sur les sites hospitaliers. Ce contexte a mené au développement d'autres techniques de révélation de la dose absorbée, visant à compléter, ou remplacer, l'IRM.

L'ensemble de ces techniques est présenté dans les paragraphes qui suivent.

2.4.3.1 Imagerie par Résonance Magnétique

Dès le début des années 80, l'imagerie basée sur la résonance magnétique nucléaire (R.M.N) est une technique d'imagerie médicale récente. Elle est basée sur le phénomène de résonance observé pour des noyaux d'atomes de spin nucléaire non nul, soumis à un champ magnétique très intense, ce qui est le cas de l'atome d'hydrogène. L'abondance de cet élément dans les tissus vivants (à 70%) rend possible les applications cliniques de l'IRM. De la même façon, les propriétés de l'hydrogène contenu en grande quantité dans le gel constituent le rationnel de l'utilisation de l'IRM en dosimétrie par gels. Ainsi, en irradiant le gel, les rayonnements induisent la formation d'un réseau tridimensionnel de polymères qui emprisonne les protons libres. Cette diminution du nombre de protons libres augmente avec l'énergie absorbée, conduisant à une variation du signal recueilli en IRM en fonction de cette dose absorbée.



Figure2.2 : Imagerie par Résonance Magnétique

2.4.3.2 : Tomographie optique

Initialement, le scanner optique a été introduit pour les applications de dosimétrie par gels en tant que technique complémentaire à l'IRM, du fait de sa simplicité et de son achat beaucoup moins onéreux. Peu à peu, les études ont montré que les informations que fournissait ce mode de lecture pouvaient suffire à établir la réponse des gels [77].

Le principe de la méthode d'une lecture optique repose sur les propriétés optiques que possèdent certains milieux lorsqu'ils sont traversés par une onde électromagnétique dans le domaine du proche infrarouge ($700 \text{ nm} < \lambda < 1300 \text{ nm}$). Par cette technique, il est possible de mesurer l'absorption, la diffusion ou la réflexion de la lumière émise. Des coupes sont réalisées à l'aide d'un faisceau laser de faible diamètre qui balaie l'échantillon sur toute sa longueur. L'information optique est recueillie grâce à des photo-détecteurs très sensibles placés derrière l'échantillon sur le trajet de la lumière. Cette opération, répétée sous plusieurs angles en faisant pivoter l'échantillon, permet d'obtenir une image tridimensionnelle par reconstruction mathématique.

Dans le cas des gels polymères, c'est la densité optique (OD), déduite de la lumière transmise par les microparticules de polymères formées est mesurée. La variation $\Delta(OD)$ est obtenue par la différence de densités optiques lues avant et après irradiation du gel (respectivement OD_{gel} et OD_{gel1}).

$$\Delta(OD) = \frac{OD_{gel1} - OD_{gel}}{OD_{gel}} = \log \left(\frac{I_{T(gel)}}{I_{T(gel1)}} \right) \quad (2.1)$$

avec $I_{T(gel)}$, l'intensité de lumière transmise par le gel non irradié et $I_{(gel)}$, l'intensité de lumière transmise par le gel irradié.

L'appareil de détection utilisé est principalement la caméra CCD (Charge Coupled Device) [78], qui permet d'avoir une résolution spatiale bien plus grande qu'avec l'IRM. Cependant, cet appareillage a un coût élevé et il n'est applicable qu'aux objets circulaires et homogènes.

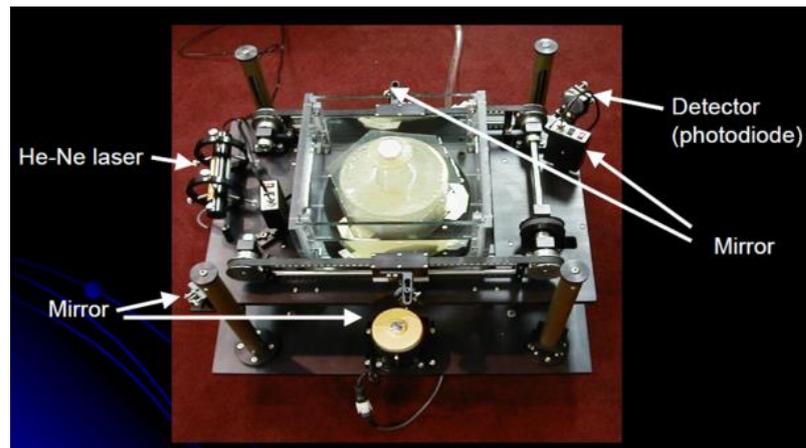


Figure2.3 : Tomographie optique

2.4.3.3 X Ray-CT

La troisième technique d'imagerie est le scanner par rayons X (scanner RX). C'est un système d'imagerie qui, pour les applications cliniques, permet d'explorer tous les organes même les plus profonds. En effet, l'imagerie du scanner RX, appelé également scanographe ou tomodynamomètre, est réalisée en suivant le même principe que la radiographie classique : l'image est obtenue à partir des différentes mesures de l'absorption d'un étroit faisceau de rayons X par les divers tissus qu'il traverse au moyen de détecteurs sensibles placés en couronne. Les coupes sont reconstruites à partir de multiples projections sous différents angles, par une rotation complète du système faisceau-détecteur. Le paramètre mesuré est le coefficient d'atténuation linéique à μ de chaque élément de volume (voxel) constituant la coupe. Chaque voxel de l'image peut alors être associé à un nombre CT (Computerized Tomography), appelé encore nombre d'Hounsfield, et défini, dans le cas précis des gels radiosensibles, par :

$$N_{CT} = \frac{\mu_{gel} - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \times 1000 \quad (2.3)$$

où μ_{gel} est le coefficient d'atténuation du gel et μ_{eau} , celui de l'eau. Les valeurs de N_{CT} s'étendent sur une échelle de -1000 et +1000 (échelle de Hounsfield). Ces valeurs limites correspondent respectivement à l'air ($N_{CT} = -1000$) et à l'os ($N_{CT} = +1000$), la valeur 0 étant attribuée à l'eau.

L'utilisation du scanner RX pour révéler les doses absorbées dans les gels de polymères est possible à cause de la densification du milieu suite aux irradiations. Selon McAuley *et al.*

[79] et Verdu [80], ce phénomène serait dû à l'augmentation des chaînes polymériques menant à une concentration moléculaire plus grande du milieu à mesure en fonction de la dose absorbée. D'après Trapp *et al.* [81], il est possible de quantifier ces effets à partir de

$$\Delta N_{CT} = (\Delta N_{CT0} \div 1000) \times \left(\frac{\rho_1}{\rho_0} - 1 \right) \quad (2.4)$$

la variation du nombre Hounsfield ΔN_{CT} : avec : N_{CT0} est le nombre CT du gel non irradié, ρ_0 et ρ_1 , les masses volumiques pré- et post-irradiation respectivement.

Bien que les avantages de l'IRM et de la tomographie optique soient reconnus, les exemples d'études de révélation de la dose absorbée au scanner RX se multiplient à cause du manque de disponibilité des deux précédents systèmes [80,82]. En plus de l'accessibilité des systèmes d'imagerie par RX, leurs courtes durées d'acquisition encouragent leur développement en vue d'une utilisation routinière de la dosimétrie par gels en radiothérapie.



Figure2.4 : Scanner X-Ray

2.4.3.4 Les autres méthodes

Depuis environ une dizaine d'années, la technique d'imagerie utilisées pour la dosimétrie par gels est les ultrasons

L'élasticité et la résistance des ultrasons qui se propagent dans la matière provoquent une certaine atténuation qui est quantifiée par rapport à l'onde incidente. De ce fait, l'imagerie par ultrasons permet de mesurer diverses caractéristiques, comme la vitesse de propagation acoustique ou l'intensité du signal absorbé ou transmis dans le milieu. Dans le domaine de la dosimétrie par gels, Mather *et al.* [83] ont mis en évidence une évolution de la vitesse acoustique inversement proportionnelle à la dose absorbée sur une gamme très large, atteignant 50 Gy.

2.5. Principes fondamentaux de la dosimétrie en gel polymère

Les polymères sont des macromolécules formées à partir d'une succession d'un grand nombre de molécules de taille beaucoup plus petite appelées monomères. Ces petites molécules constituent des « motifs structuraux » qui se combinent par des liaisons chimiques covalentes établies entre les électrons libres. L'association des monomères constitue la réaction de polymérisation.

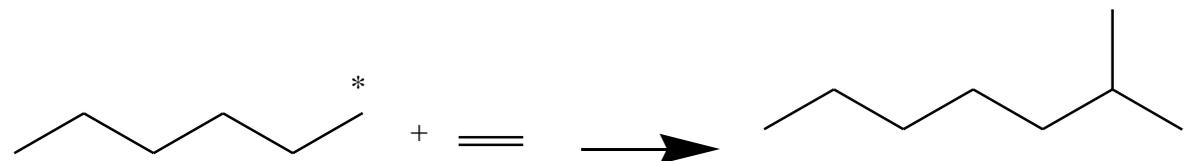
2.5.1. Mécanisme de la réaction de la polymérisation d'un gel dosimètre

La formation des polymères par irradiation comporte trois grandes étapes : l'amorçage, la propagation et la terminaison. Dans cette partie, nous décrivons les réactions susceptibles d'intervenir à chacune de ces étapes :

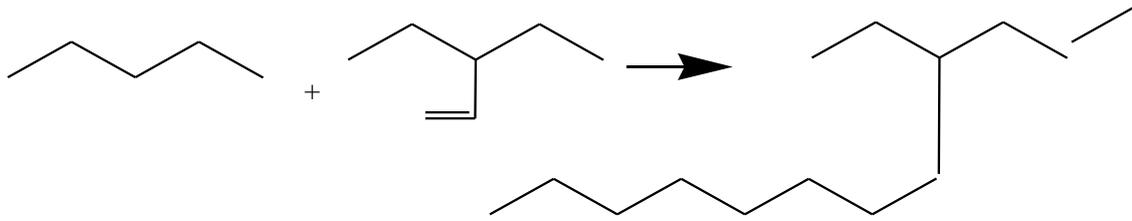
Initiation



Propagation



Réticulation et formation des branches



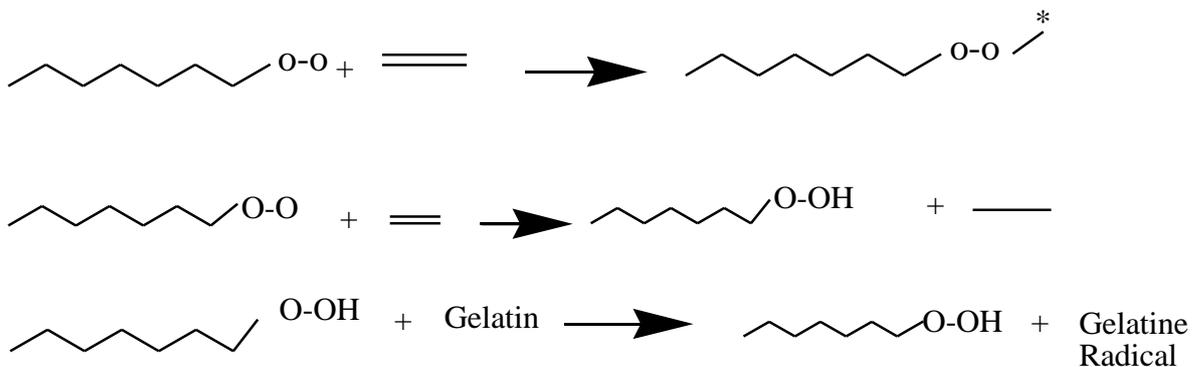
Terminaison et disproportion



2.5.3 Inhibition de réaction

La présence ou l'ajout de certains éléments empêche le déclenchement de la polymérisation. On les appelle des inhibiteurs. Ces substances réagissent sur les radicaux amorceurs $R\cdot$ ou les chaînes actives $RM\cdot$, et les transforment en espèces dont la réactivité est trop faible pour qu'elles puissent participer à la propagation. Elles provoquent, ainsi, le blocage complet de la réaction en chaîne jusqu'à leur consommation totale. L'inhibiteur le plus répandu est l'oxygène. Il est à l'origine, de la production de radicaux hydroperoxyde $OOH\cdot$ ou de radicaux superoxyde $O_2\cdot$.

Initiation



Les réactions provoquées par l'oxygène imposent que les gels de polymères soient fabriqués et stockés dans des conditions atmosphériques hypoxiques sous peine d'inhiber le processus de polymérisation [84, 85,86].

2.6 Application à la dosimétrie 3D

2.6.1 Etalonnage

L'étalonnage, réalisé à partir d'une série de gels nommés « étalons », permet de déterminer dans quelle gamme de doses absorbée peuvent être utilisés ces dosimètres. Ce domaine d'utilisation est défini par le seuil de rayonnements nécessaire pour observer un signal en imagerie et la dose absorbée limite au-delà de laquelle la réponse du gel n'est plus proportionnelle à la dose absorbée. L'étalonnage permet également de déterminer la sensibilité du gel aux rayonnements, représentant la variation de sa réponse en imagerie par unité de dose absorbée. Même si le principe de fabrication des gels est le même, la probabilité de reproduire exactement le même gel d'un lot à l'autre est quasiment nulle. Pour cette raison, il est recommandé de procéder à un étalonnage à chaque lot de gels fabriqué. Plusieurs méthodes d'étalonnage ont été expérimentées [87], aboutissant toutes à des résultats dosimétriques

2.6.1.1. La méthode multi échantillons

C'est une série d'échantillons de gels que l'on irradie à doses croissantes et dans les mêmes conditions. Cette méthode est de loin la plus répandue, parce qu'elle est la plus simple à réaliser. Cependant, d'après les recommandations de MacDougall et al.[88], l'assurance d'un étalonnage correct par cette méthode requiert un nombre d'étalons suffisant, avec des intervalles de dose absorbée réguliers.

2.6.1.2 Rendement en profondeur

Le rendement de dose en profondeur (PPD) est le rapport exprimé en pourcentage de la dose absorbée D_z , mesurée à la profondeur z sur l'axe du faisceau, à la dose absorbée D_{max} mesurée à la profondeur du maximum de dose. Le rendement en profondeur dépend de l'atténuation du faisceau dans le milieu et de l'éloignement à la source. La mesure du rendement en dose en profondeur permet de contrôler la stabilité de l'énergie d'un faisceau de photons par la détermination de l'indice de qualité I . La variation de la dose en fonction de la profondeur comporte trois régions distinctes. Un accroissement de la dose (augmentation du flux des électrons secondaires), un maximum (établissement de l'équilibre électronique) et une décroissance exponentielle répondant aux lois de l'atténuation du faisceau de photons. La Figure 2.6 donne la variation de la dose en fonction de la profondeur dans l'eau pour un faisceau de photons de l'énergie nominale 6MV et de taille de champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$

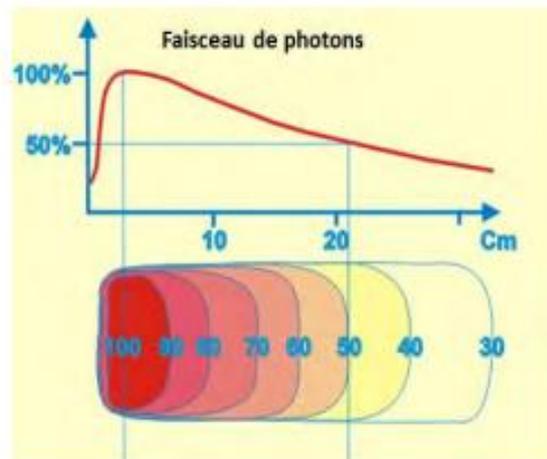


Figure 2.6 : Rendement de dose en profondeur dans l'eau pour un faisceau de photons.

a : Influence de l'énergie du faisceau :

La profondeur du maximum de dose augmente avec l'énergie. En effet, plus l'énergie du faisceau de photons est grande, plus le parcours des électrons secondaires est long. De plus, pour une profondeur située après le maximum, le rendement augmente avec l'énergie du faisceau car l'atténuation est moins rapide. En revanche, la dose à l'entrée diminue quand l'énergie des photons augmente.

b : Influence de la taille du champ d'irradiation :

Lorsque la taille de champ augmente le volume diffusant augmente entraînant un accroissement de la dose à l'axe à toutes les profondeurs ainsi même à l'entrée.

2.6.2. Le profil de dose :

Le profil de dose correspond à la variation de la dose le long d'un axe dans un plan perpendiculaire à l'axe du faisceau. Les valeurs de dose sont généralement normalisées par rapport à la valeur de la dose à l'axe du faisceau. Le profil de dose est mesuré dans l'eau avec une chambre d'ionisation suivant les directions médianes du champ et suivant les

diagonales, à différentes profondeurs. Il dépend de l'énergie du faisceau de photons, de la taille du champ d'irradiation et de la profondeur de mesure.

2.6.2.1 Caractéristiques :

Le profil de dose permet de contrôler l'homogénéité, la symétrie ainsi que la pénombre des faisceaux de photons. Il se compose de trois régions distinctes : un plateau (zone homogène et symétrique), une zone de décroissance (pénombre physique), puis une queue en dehors du champ d'irradiation correspondant à la transmission à travers le collimateur (zone d'ombre). L'homogénéité est définie par la surface contenant des points distants de l'axe d'au plus 80% de la demi-longueur des axes médians du champ d'irradiation. La symétrie s'évalue par le rapport des doses pour chaque couple de points symétriques par rapport à l'axe à l'intérieur de la zone homogène du champ. La pénombre physique est caractérisée par la distance latérale entre le point à 80% et le point à 20% de la dose maximale sur l'axe du faisceau.

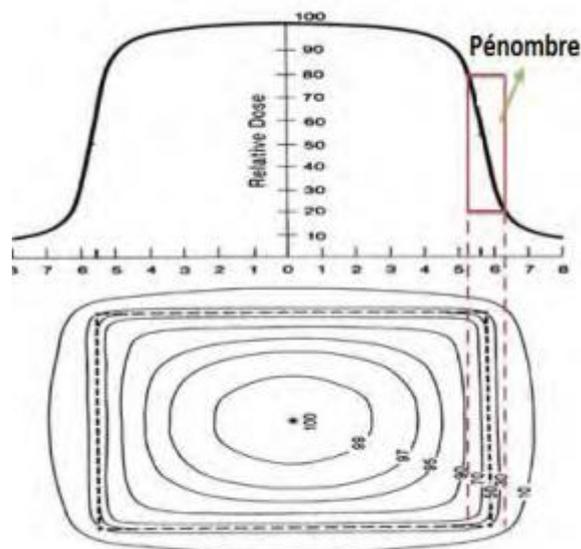


Figure2.7 : Profil de dose

2.6.3 Précision.

La radiothérapie moderne utilise des distributions de dose optimisées par ordinateur avec des données de faisceau qui sont transférées par un réseau informatique du système de planification de traitement à l'accélérateur pour la distribution automatique de rayonnement. Dans ce processus, il existe très peu de possibilités intrinsèques pour

l'inspection manuelle et la vérification de la dose administrée, bien qu'il existe de nombreuses étapes où des erreurs systématiques et aléatoires peuvent être introduites. Par conséquent, il existe un grand besoin de systèmes et de procédures de qualité bien conçus et efficaces pour compenser la diminution du contrôle humain.

Le calcul de la dose avec un système de planification du traitement (TPS) représente l'un des liens les plus essentiels dans le processus de traitement de la radiothérapie, puisqu'il s'agit de la seule technique réaliste pour estimer la dose administrée in situ.

Bien que des limitations des algorithmes de calcul de dose existent dans tous les systèmes de planification de traitement commercial, les rapports d'évaluations systématiques de ces limitations sont limités. Les lignes directrices pratiques pour l'assurance de la qualité des TPS ne sont devenues disponibles que récemment [89].

CHAPITRE 3

MATERIELS ET METHODES

L'ensemble des travaux relatifs à l'étude expérimentale a été réalisé au Centre de Recherche Nucléaire d'Alger.

3.1 Préparation du gel MAGIC :

Le gel polymère MAGIC (9%) initié par Fong et al. [65], a été choisi pour cette étude. En fait, le matériau MAGIC a fait l'objet des recherches approfondies qui ont permis de générer un grand nombre de données radiologiques et physico-chimiques.

Le gel normoxique MAGIC est constitué de gélatine $C_{17}H_{32}N_5O_6$ (Peau de porc, 250 Bloom) 80% d'eau déionisée, acide ascorbique ($C_6H_8O_6$), sulfate de cuivre déshydraté ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$), hydroquinone ($C_6H_6O_2$) et acide méthacrylique (M.A., $C_4H_6O_2$). Tous les réactifs cités précédemment ont été acquis par Biochim.

Pour 100 ml de gel et selon la procédure de Fong [65], nous avons mélangés 8% de gélatine, 80% d'eau déionisée. Le mélange a été chauffé sous forte agitation (300 tr/min) jusqu'à $50^\circ C$ pendant environ une heure. A l'obtention de l'émulsion, l'hydroquinone ($1.8 \cdot 10^{-2} M$) a été ajoutée puis le mélange obtenu a été refroidi jusqu'à une température de $37^\circ C$ à l'air ambiant. A cette température nous avons ajouté l'acide ascorbique ($2.0 \cdot 10^{-3} M$), sulfate de cuivre ($1.8 \cdot 10^{-5} M$) et l'acide méthacrylique (9%). L'ensemble a été agité pendant 2 min puis versé dans les tubes. Le gel a été transféré dans des tubes en verre de 10 ml, scellé avec des capsules à vis et maintenu au réfrigérateur à $4^\circ C$ pendant 24 heures pour la stabilisation du gel. Par conséquent, pour toutes nos études, le délai entre la préparation du gel et son irradiation a été fixé à 24heures.



Figure3.1 : Préparation du gel MAGIC

3.2 Généralités sur les appareils de cobalt

Le cobalt est un radioélément produit dans un réacteur nucléaire par activation neutronique de cobalt -59 naturel. Le cobalt-60 émettant des rayons gamma de 1.25 MeV, possède une activité spécifique très élevée : elle peut atteindre jusqu'à 200 Ci/g, il offre ainsi un rendement beaucoup plus important. Toutes ces raisons font que les unités de cobalt thérapie ont été longtemps d'un grand usage dans les différentes unités de radiothérapie à travers le monde.

Chaque désintégration du Co-60 donne naissance à une particule bêta et deux photons d'énergie 1.17MeV et 1.33 MeV. La moyenne de ces énergies est de 1.25 MeV, dite énergie effective de Co-60.

3.2.1 Unité de cobalt du LSED (ELDORADO)

L'appareil de cobalthérapie (ELDORADO78) du laboratoire Secondaire d'étalonnage pour la Dosimétrie (LSED) du CRNA d'Alger lequel nous avons utilisée pour l'irradiation du gel MAGIC (9%) (Voir procédure d'irradiation), est relativement simple dans son installation, de même que sa maintenance. En effet, on peut distinguer une colonne verticale servant de support et la tête dans laquelle se trouve, au repos, la capsule du cobalt. La source radioactive de ^{60}Co a un diamètre de 2 cm et une longueur de 3 cm, elle est scellé dans une double capsule en acier inoxydable. L'ensemble est monté dans un conteneur de protection, réalisé en matériau lourd (Uranium appauvri) afin de réduire le débit de dose absorbée à un niveau très faible en dehors du faisceau utile.

A l'intérieur de la tête, la pastille est mise en mouvement automatiquement à l'aide d'un bras horizontal piloté par un compresseur et est ramenée de la position de stockage en position d'irradiation. La tête de traitement contient aussi un collimateur ajustable

manuellement dont le rôle est de délimiter le faisceau utile. Il est constitué par des barres ou de blocs de plomb ou même en Uranium appauvri.

L'axe du faisceau est l'axe géométrique du collimateur sur lequel doit être aligné le centre de la source : la position de l'axe est déterminée à l'aide d'un croisillon placé à la base du collimateur. La section du faisceau dans un plan perpendiculaire à son axe ou section droite du faisceau est carrée ou rectangulaire ; elle est appelée en radiothérapie champ d'irradiation.

Les dimensions du champ d'irradiation qui peuvent varier de 5 cm x 5 cm à 35 cm x 35 cm sont définies à une distance source-détecteur de 80 cm, mesurée sur l'axe du faisceau. Le collimateur peut tourner de 360° autour de son axe. L'unité est également associée à un système de laser et un télémètre qui servent à la mise en place et au contrôle de la position des instruments à étalonner.

À l'aide de la console de commande, on peut contrôler l'entrée et la sortie de la source ainsi que le temps d'irradiation. L'unité est dotée d'un système de commande permettant le mouvement vertical et la rotation sur 360° de la tête de traitement ainsi que la rotation du collimateur sur 180°. L'unité est dotée d'un système de commande permettant le mouvement vertical et la rotation sur 360° de la tête de traitement ainsi que la rotation du collimateur sur 180°.

La tête de traitement contient aussi un volet servant au déclenchement du faisceau, ainsi qu'un collimateur ; ajustable manuellement par les mâchoires de son diaphragme avec des échelles mécaniques, pour contrôler la forme et les dimensions du champ qui peuvent varier de 5x5cm, à 35x35 cm, à 80 cm de la source. Le faisceau produit par l'unité de cobalt peut aussi être utilisé pour l'étalonnage de certains instruments de mesure tels que les chambres d'ionisation les films Gafchromic et les dosimètres thermoluminescents.

3.2.2 Procédure expérimentale

Des irradiations ont été effectuées dans les conditions de référence (à incidence normale, dans un champ de 10 x 10 cm²) au laboratoire de dosimètre standard secondaire (Centre de recherche nucléaire d'Alger, CRNA) utilisant les rayons gamma du cobalt 60 (Eldorado78 d'Énergie atomique du Canada limitée). Les fantômes de gel ont été placés à une distance de 0,55 m de la source et irradiés dans la plage de doses allant de 0 à 14 Gy avec un débit de dose de 0,012 Gy / s et une incertitude relative élargie de 5,2% (k = 2). Ce débit de dose a été déterminé expérimentalement en terme de kerma dans l'air, à l'aide

d'une chambre à ionisation PTW modèle W-32002 n ° 226 (LS-01) associée à un électromètre PTW UNIDOS n ° 20625 étalonné par le laboratoire de l'AIEA.



Fig3.2 : Diapositive d'irradiation gamma

3.3 Caractérisation du Gel MAGIC

3.3.1. Spectroscopie d'absorption Infrarouge (IRTF)

Le rayonnement infrarouge, dont le domaine moyen s'étend de 400 cm^{-1} à 4000 cm^{-1} , permet l'analyse des groupements et liaisons moléculaires existants dans une matière organique. Lorsqu'une radiation infrarouge traverse une molécule, on constate pour certaines longueur d'onde une absorption sélective de la lumière correspondant aux fréquences de vibrations caractéristiques des différentes liaisons chimiques. Le spectre d'absorption infrarouge d'un composé est donc constitué d'un certain nombre de bandes dont l'identification fournit des renseignements précis sur la structure de ce produit. La région 100 cm^{-1} à 1500 cm^{-1} , particulièrement riche en informations, est appelée empreinte digitale de la molécule. Ainsi, à un spectre donné, correspond une seule molécule.

L'apport de la transformée de Fourier à cette technique permet l'étude de produits relativement peu concentrés. De nouvelles méthodes d'analyse infrarouge dites « de réflexion », telles que la réflexion totale atténuée (A.T.R) et la réflexion spéculaire permettent d'obtenir un spectre infrarouge de substance pure sans les matrices usuelles

(cheveu, plastique, etc.) ou de composés en solution aqueuse sans être gêné par l'absorbance de l'eau.

3.3.1.1 Principe de l'appareillage

La particularité d'un spectromètre IRTF repose sur l'utilisation d'un interféromètre de Michelson (voir Figure 3).

Le principe de ce dispositif est le suivant : une lame séparatrice partage le faisceau issu de la source en deux faisceaux, l'un est dirigé vers un miroir fixe, l'autre vers un miroir mobile qui peut se déplacer sur une distance x . Un aller-retour du miroir mobile permet une analyse simultanée de toutes les longueurs d'onde du rayon infrarouge incident.

Le détecteur fonctionne sur le principe de la transformation de l'énergie thermique du rayonnement infrarouge en énergie électrique.

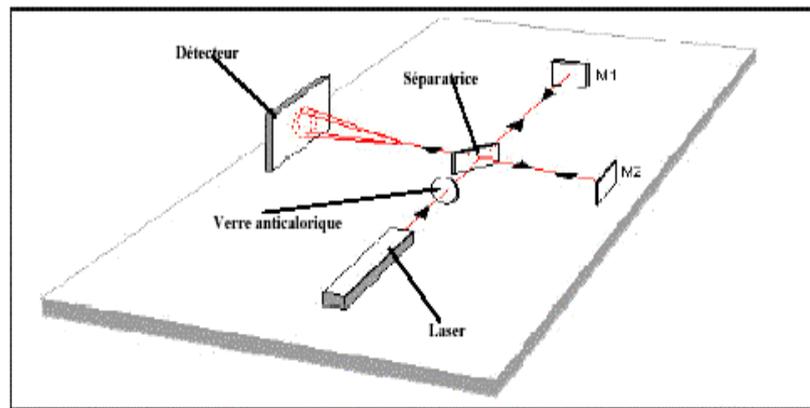


Figure 3.3 : Principe de l'interféromètre de Michelson. L'un des deux miroirs M1 mobile M2 est fixe.

3.3.1.2 Procédure expérimentale

Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide du spectromètre Perkin Elmer en mode de réflexion totale atténuée (ATR). Les spectres FTIR / ATR ont été enregistrés dans la gamme spectrale comprise entre $4\ 000$ et $650\ \text{cm}^{-1}$ avec une résolution de $2\ \text{cm}^{-1}$. Quelques mg de chaque échantillon du gel ont été déposés directement sur la cellule dans leur état naturel sans aucune préparation au préalable.

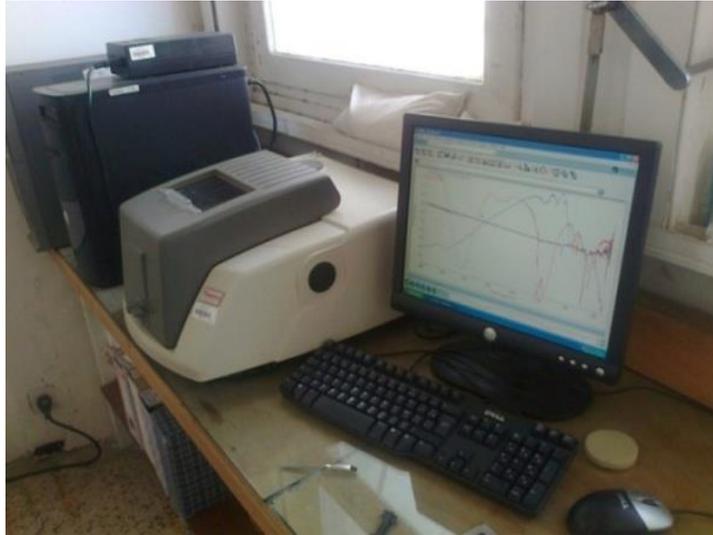


Figure3.4 : Spectrophotomètre Infrarouge Transformé Fourier IRTF

3.3.2 Haute Performance Liquide Chromatographie (HPLC)

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

3.3.2.1 Principe

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent avec la phase stationnaire dans la colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. A la sortie de colonne grâce à un détecteur approprié(UV-Visible) les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme Figure3.5.

Le temps de rétention t_r est le temps mis par un soluté pour traverser la colonne. Ce temps est caractéristique d'un soluté dans des conditions d'analyse donnée. La surface du pic est fonction de la quantité du constituant dont il est la trace.

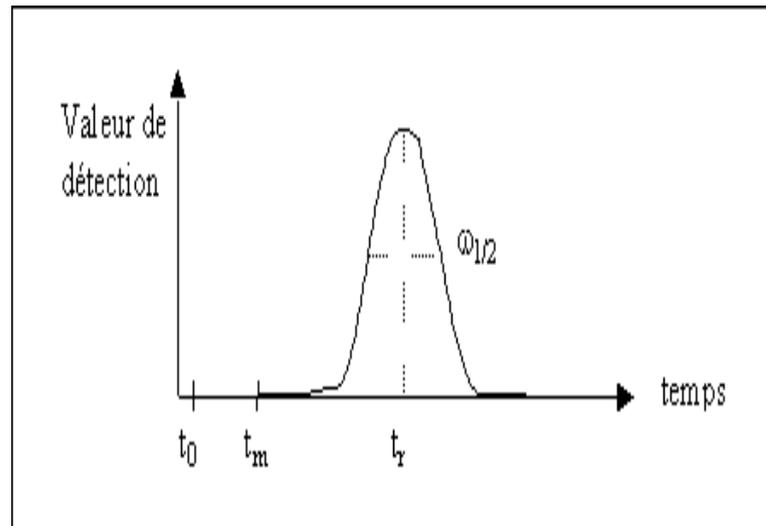


Figure3.5 : Spectre Chromatogramme

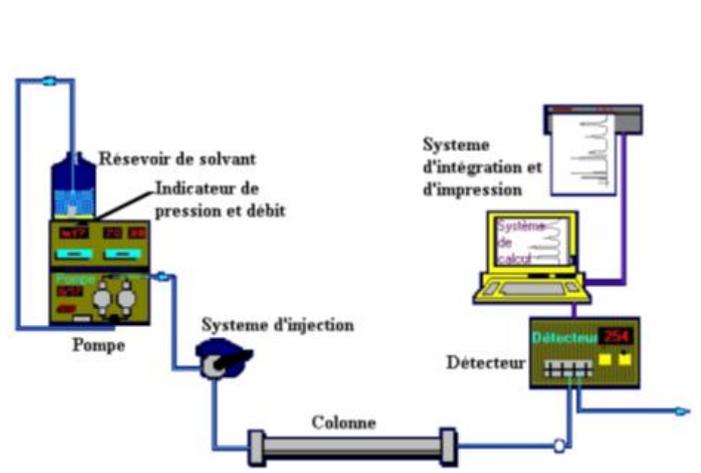


Figure3.6 : Schéma de principe d'un appareille HPLC

La Figure3.6 montre le schéma de principe d'un appareil HPLC. La phase mobile est pompée à partir d'une bouteille et parcourt en permanence le chromatographe : l'injecteur, la colonne dans le four et le détecteur. La température du four est maintenue constante. Le signal du détecteur est amplifié et enregistré.

3.3.2.2 Procédure expérimentale

L'identification des composés de gel MAGIC a été réalisée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) en utilisant le chromatographe HPLC / DAD Agilent 1100. Les échantillons à analyser ont été préparés comme suit : 0,1 g de gel de polymère MAGIC a été mélangé à 1 ml de méthanol. La séparation des composés a été réalisée à l'aide d'une colonne ZORBAX SB-C18 (4,6 mm x 150 mm, taille de particule de 5 μ m,

taille de pore de 80 Å). La phase mobile comprenait 70% d'eau et 30% d'acétonitrile (v / v). Le débit a été fixé à 1 ml.min⁻¹. La détection a été effectuée à trois longueurs d'onde (200, 230 et 254 nm).



Figure3.7 : Appareil H.P.L.C

3.3.3 Spectrophotomètre UV-Visible

La spectroscopie dans les régions du proche ultra-violet et du visible permet la mise en évidence des transitions électroniques. Les électrons qui interviennent dans les transitions électroniques sont ceux des orbitales π et n qui vont passer de l'état fondamental à l'état excité π^* par absorption dans le domaine UV-Visible.

Un faisceau de lumière monochromatique est envoyé, à travers une cellule contenant la substance à étudier vers une cellule photoélectrique qui donne une intensité I. En général, on compense l'absorption du solvant (dans le cas où la substance à étudier est une solution) et de la cellule en envoyant simultanément un faisceau de la même lumière, à travers une cellule contenant le solvant pur, vers une deuxième cellule photoélectrique qui donne une intensité I. La densité optique est donc aisément obtenue. La lumière monochromatique est elle-même obtenue en envoyant sur un prisme la lumière d'une lampe à hydrogène (pour l'UV lointain) ou d'une lampe à filament de tungstène (pour l'UV proche et le visible). La lumière émergente est envoyée à travers une fente vers les cellules contenant la solution et le solvant pur. La rotation du prisme permet de faire varier λ . En principe, l'optique de l'appareil est en quartz, le verre devenant opaque vers 300 μm .

3.3.3.1 Principe général

Un spectrophotomètre est constitué de 4 parties essentielles à savoir : une source lumineuse, un monochromateur, un compartiment d'échantillon et un détecteur composé d'une photodiode (semi-conducteur) et d'un photomultiplicateur (voir Figure 3.7).

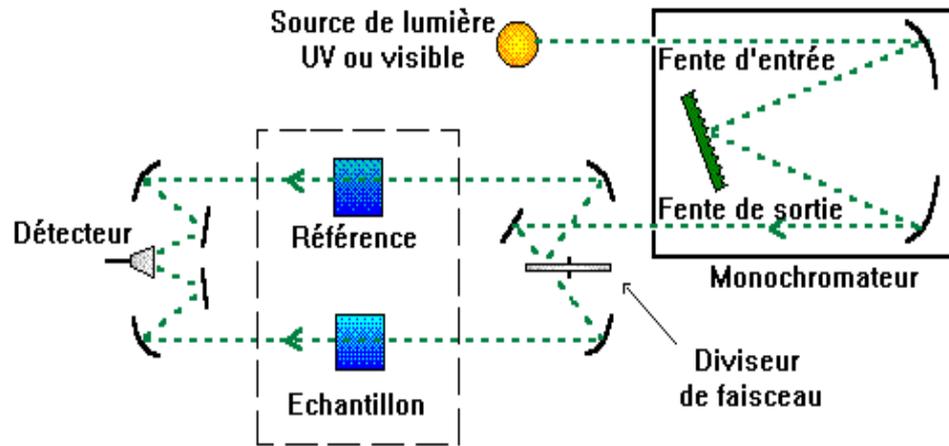


Figure3. 8 : Schéma de principe d'un spectrophotomètre à double faisceaux

3.3.3.2 Procédure expérimentale

Un spectrophotomètre UV-Visible (Varian Cary 500) avec mode double faisceau a été utilisé pour mesurer simultanément l'absorbance du gel MAGIC irradié et du gel non irradié (blanc analytique). Des cuvettes de quartz (chemin optique de 1 cm) ont été remplies avec la solution. Le gel non irradié est utilisé pour la correction de base dans l'analyse spectrophotomètre. La longueur d'onde d'absorption a été choisie dans la gamme de 200 à 500 nm avec un pas de 2 nm.



Figure3.9 : UV-Visible

3.3.4 Calorimétrie différentiel à balayage

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC en anglais abréviation de Différentiel Scanning Calorimetry) est une technique d'analyse thermique utilisée pour la caractérisation de changement d'état, de phase ou de structure d'un matériau.

3.3.4.1 Principe

La DSC est une technique qui permet de mesurer les variations d'enthalpie qui résultent des changements d'état d'un échantillon de matériau soumis à une variation de température. Ces changements sont mis en évidence à l'aide de différences de températures qui apparaissent entre le creuset contenant l'échantillon à étudier et le creuset contenant la pastille de référence au cours de l'analyse. Les deux récipients, se trouvent dans un four chauffés avec une vitesse programmée ou bien avec une température constante (Figure3.10).

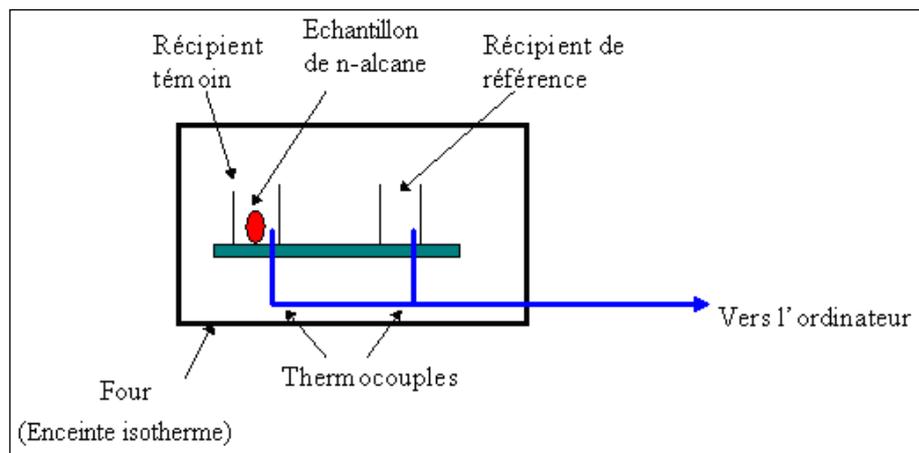


Figure3.10 Schéma du principe de mesure de la DSC

Le principe consiste à mesurer une différence de flux de chaleur entre la cellule de mesure et celle de référence dans la gamme de température choisie, bien évidemment la cellule de référence ne doit pas présenter de transformations dans le domaine de température exploré.

La DSC est employée pour mesurer les propriétés thermiques en fonction de la température et un thermogramme de la DSC (Figure 3.11) offre l'information rapide sur tout le processus de mesure. Quand l'état stable est troublé par consommation de chaleur thermiquement activée dans l'échantillon, un pic apparaît dans la courbe du flux de chaleur mesuré.

Sur ce thermogramme où le flux thermique est compté positivement pour une réaction exothermique, nous distinguons 3 types de phénomènes :

- une transformation du second ordre (transition vitreuse T_g)
- une transformation exothermique du premier ordre qui dégage de la chaleur, avec un ΔT positif (cristallisation, décomposition, oxydation, polymérisation...).
- une transformation endothermique du premier ordre qui absorbe de la chaleur, avec un ΔT négatif (fusion, transition de phase, évaporation...).

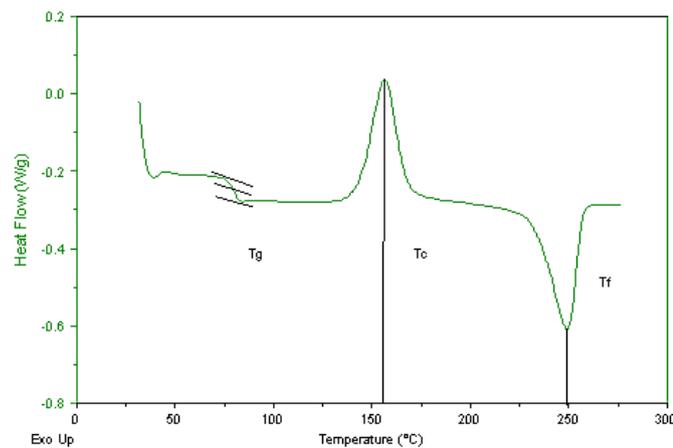


Figure 3.11 Thermogramme d'une analyse par DSC.

3.3.4.2 Procédure expérimentale



Figure3.12 Appareil DSC

Les thermogrammes ont été enregistrés à l'aide d'un appareil (différentiel scanning calorimétrie) de marque NETZSCH DSC 404 C (Figure 3.12). Les échantillons sont pesés (20 mg) et placés dans un creuset percé en aluminium (Al_2O_3) sous flux d'azote (15.0 ml/min). L'analyse balaye une gamme de température entre 25 et 220 °C avec une vitesse de 10 °C/min avec un passeur automatique des échantillons et une précision de $\pm 0,1$ °C.

3.3.5 Microscopie Electronique à Balayage (MEB)

La microscopie électronique à balayage MEB permet l'examen morphologique des échantillons avec visualisation directe. Les techniques basées sur la microscopie électronique offrent plusieurs avantages dans l'analyse morphologique et de dimensionnement.

3.3.5.1 Principe :

La microscopie électronique à balayage MEB est une technique de microscopie basée sur le principe des interactions électrons – matière. Un faisceau d'électrons balaye la surface de l'échantillon à analyser qui, en réponse, réémet certaines particules. Différents détecteurs permettent d'analyser ces particules et de construire une image de la surface. Dans la pratique, les MEB actuels les plus conventionnels, possèdent de nombreux détecteurs d'électrons secondaires qui peuvent aller jusqu'à 300000 fois.

La Figure 3.10 montre le schéma du principe d'un MEB. Un faisceau est projeté sur l'échantillon à analyser. L'interaction entre les électrons et l'échantillon génère des électrons secondaires, de basse énergie qui sont accélérées vers un détecteur d'électrons secondaires qui amplifie le signal. A chaque point d'impact correspond ainsi un signal électrique. L'intensité de ce signal électrique dépend à la fois de la nature de l'échantillon au point d'impact qui détermine le rendement en électrons secondaires et de la topographie de l'échantillon au point considéré. Il est ainsi possible, en balayant le faisceau sur l'échantillon, d'obtenir une cartographie de la zone balayée.

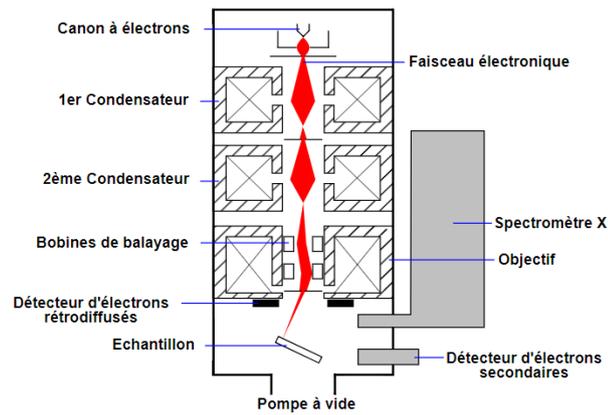


Figure3.13 :Schéma du principe de la microscopie électronique à balayage

3.3.5.2 Procédure expérimentale

L'observation par microscope électronique à balayage (MEB) du gel MAGIC non irradié et irradié a été obtenue avec le microscope JOEL SM-6360 LV avec une résolution de 50 nm. Avant l'observation au MEB, une petite quantité du gel MAGIC a été versé dans des capsules en plastic puis mis dans une étuve à 40° C. La solution s'est transformée en film, puis broyée en poudre afin d'être fixée sur les porte-échantillons du microscope. Les observations ont été effectuées en mode balayage sous différentes tensions d'accélération (7, 10, 15 et 20 Kv). Différents grossissements (X130, X1400 et X1700) ont été utilisés afin de suivre l'évolution des tailles de particules polymérisées en fonction des doses absorbées.



Figure3.14 : Microscope Electronique à Balayage Environnementale.

3.4 Accélérateur linéaire 2100

Un accélérateur linéaire est une machine dédiée à produire des électrons accélérés et des rayons X de haute énergie. Conçu pour le traitement en radiothérapie, il possède deux voies de faisceau d'irradiation (voie de photons et d'électrons). Cette machine (voir Figure 3.12) dont le but est le traitement des tumeurs par bombardement de photons ou d'électrons accélérés se décompose en plusieurs parties :

1. Un bâti
2. Un bras pouvant effectuer une rotation de 360
3. Un collimateur constitué de mâchoire ou de fines lames
4. Une source et un détecteur KV
5. Un détecteur MV
6. La table de traitement

3.4.1. Principe de l'accélérateur

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'accélération d'un faisceau énergétique.

- Le système d'injection : c'est un système électrostatique appelé « canon à électrons » permet le chauffage d'une plaque de cathode par un filament dans une cavité bien étudiée, sous vide, qui va permettre d'expulser des électrons. Il suffit d'inclure une grille de focalisation, une de contrôle et terminer par une anode. L'anode est reliée au pôle positif de la haute tension, la cathode est négative. Lorsqu'une impulsion positive sera appliquée à la grille de commande, la barrière constituée par celle-ci s'ouvrira et laissera passer le flux d'électrons.
- Section accélératrice : Le flux d'électrons sortant du canon, rentre dans une section cylindrique en cuivre formée de cavité, se terminant par une partie torique appelée « déviation » qui aura pour but de sélectionner l'énergie souhaitée. Pour accélérer les particules, une onde radiofréquence UHF à haute puissance est nécessaire et doit être injectée dans la section. La puissance UHF est créée par deux éléments ; qui sont le magnétron et le klystron. Cela dépend de l'accélérateur utilisé.

Le magnétron : C'est un tube électronique sous vide qui permet de créer et d'amplifier (2 MW environ) une onde sinusoïdale. Autrement dit c'est un oscillateur, amplificateur.

Le klystron : C'est un tube plus puissant que le magnétron (4.5 MW) mais nécessite un apport d'UHF, un émetteur pilote de faible puissance (100W) qui sera nécessaire pour l'exciter correctement. Ce tube est un amplificateur.

Le magnétron et le klystron sont alimentés par un modulateur en très haute tension durant quelques microsecondes. Ce modulateur fonctionne suivant le principe de charge et décharge de l'ensemble de capacité et de self.

3.4.2. Procédure expérimentale

Le centre C.A.C de Blida possède un accélérateur linéaire de marque Varian de type clinac 2100, avec lequel nous avons irradiés le gel MAGIC est caractérisé principalement par :

- Deux énergies photons 6 et 18 MV.
- Cinq énergies électrons 4.6.9.12 et 15 Mev
- Cinq débit de doses 82.160.240.320 et 400UM/min
- Un collimateur MLC à 80lames.
- Un imageur portable PVI pour la vérification instantanée (matching online) et différée (hors line).



Figure3.15 : Diapositive d'irradiation RX (Accélérateur Linac)

Des irradiations ont été effectuées sur l'accélérateur linéaire Varian Clinac 2100 C à l'aide d'un faisceau de rayons X de 6 MV de différentes tailles de champ (10x10, 3x3, 1,9x9, 1,5x1,5) cm² à 100 de profondeur.

La courbe d'étalonnage de la dose a été réalisée dans la plage de doses de 0 à 20 et jusqu'à 100 Gy dans les conditions de référence. La profondeur de mesure a été mesurée

pour un gel de polymère dans un tube de verre avec un faisceau de photons de 6 MV et 18 MV à un SSD de 100 cm et un champ de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ avec un débit de dose de 400 UM min^{-1} à l'isocentre. L'axe central du tube était positionné le long de la direction du faisceau. Les fantômes de gel ont été placés dans une cuve à eau et que l'irradiation a été effectuée 24 h après la préparation du gel.

3.5 Tomodensitomètre CT Scanning

3.5.1 Principe

Le centre a bénéficié d'une installation d'un scanner dédié à la radiothérapie de marque Philips et de type Big Bore. Il est relié au système de planification de traitement via un système réseau. Il comprend des fonctionnalités conçues pour automatiser les tâches cliniques, simplifier le post-traitement et la reconstruction des images 3D, parmi ses spécificités on citera :

- Une ouverture de 85 cm
- Une connexion bidirectionnelle entre le statif et la console.
- Un générateur caractérisé par une puissance de 60KW, des tensions de 90, 120, 140 KV et une intensité de courant pouvant varier de 20 à 500 Ma.
- Une table en fibre de carbone.
- Un système de détection en matériel semi-conducteur
- Disponibilité de plusieurs applications au niveau de la station de travail.
- Un temps de rotation de 0.44s
- Des modes d'acquisition multi-coupes $16 \times 0.75 \text{ mm}$, $16 \times 1.5 \text{ mm}$, $8 \times 3 \text{ mm}$, $4 \times 4.5 \text{ mm}$ et $2 \times 0.6 \text{ mm}$.
- Des lasers mobiles pour le repérage des portes d'entrées des faisceaux sur les patients.



Figure3.16 : Scanner Big Bore

3.5.2 Procédure expérimentale

Les acquisitions scanner de marque PHYLIPS dédié à la radiothérapie du gel MAGIC ont été effectuées au C.AC de Blida pour l'évaluation de la dose.

Les images reconstruites ont été transférées sur la console ECLIPS afin de convertir l'image du polymère gel en HU (unité Hounsfield) en utilisant une tension de 120 kV pour un temps d'acquisition de 8s en ciblant des régions d'intérêt de même taille sur chaque image de gel. La lecture a été effectuée 24 h après l'irradiation

3.6.Le Système de Planification de Traitement ECLIPSE

Depuis une dizaine d'années, les systèmes de planification des traitements (Treatment Planning System) occupent une position clé au sein du service de radiothérapie. Ils recueillent les données anatomiques du patient, assistent le médecin dans le choix des paramètres géométriques de l'irradiation et réalisent le calcul prévisionnel de la distribution de la dose afin de s'assurer que les objectifs thérapeutiques seront respectés. Ils permettent également de calculer les quantités de rayonnement à délivrer par faisceau et par séance d'irradiation (Unités Moniteur) pour respecter la prescription médicale. Au niveau de l'unité de physique les planifications dosimétriques tridimensionnelles 3D sont réalisées à l'aide d'un système de planification Eclipse de marque Varian. En mode photon

le TPS est doté d'un algorithme de calcul de dose le AAA (Anisotropic Analytical Variance Medical System, Palo Alto, CA, USA).

- Anisotropie : Calcul du diffusé modifié en fonction de la densité dans le voisinage 3D entourant chaque point.
- Analytical : Fonction mathématique analytique utilisées pour modéliser le diffusé.
- Algorithme : Convolution/superposition de mini-faisceau (beamlets) et contributions du diffusé.

3.7 Définitions

- **Unité Moniteur (UM) :**

En radiothérapie externe, l'accélérateur de particules délivre la dose au patient sous forme d'Unité Moniteur (UM). A l'origine, l'accélérateur de particules a été réglé pour délivrer une certaine dose dans des conditions de référence.

1 UM = 1 cGy pour un champ d'irradiation $10 \times 10 \text{ cm}^2$ à une source/détecteur de 100 cm, et à la profondeur du maximum de dose.

- **le nombre de HU (unité de Hounsfield)**

En tomographie assistée par ordinateur, c'est l'unité qui définit l'absorption du faisceau de rayon X par divers tissus.

CHAPITRE 4

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Ce chapitre est consacré principalement aux résultats obtenus suite aux analyses physico-chimiques effectuées sur le gel MAGIC.

La Figure4.1 illustre le changement de couleur du gel MAGIC a différentes doses. On peut voir sur cette photo, sept tubes de gel irradiés par la source de Cobalt gamma allant de 0 à 14 Gy à une taille de champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$. On remarque que la couleur de la solution du gel MAGIC augmente en fonction de la dose jusqu'à son opacité.

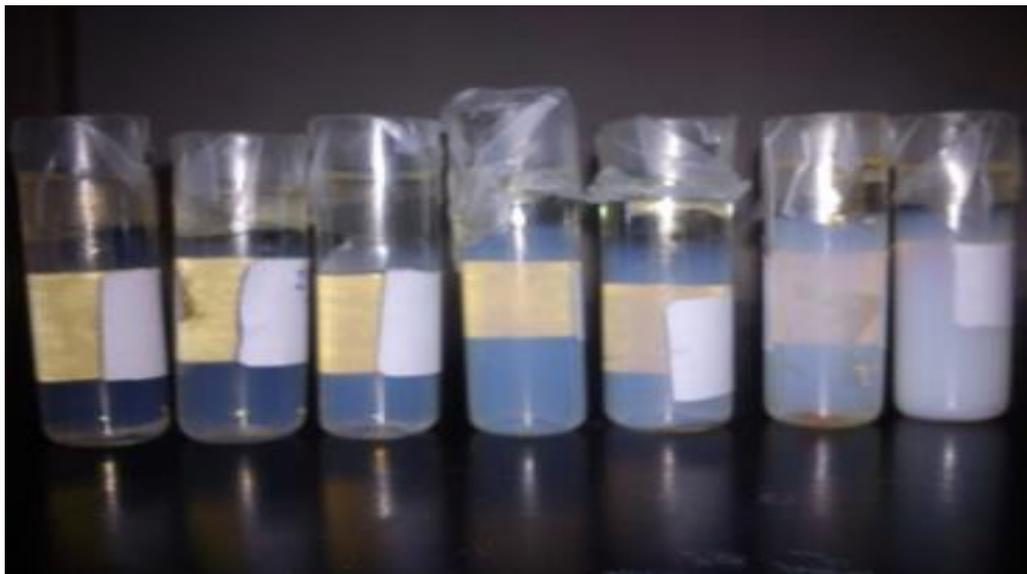


Figure4.1 : Gel MAGIC irradié à différentes doses gamma de 0 à 14 Gy

Après irradiations, les échantillons ont été laissés pendant 24 h au réfrigérateur pour la stabilisation du gel. Les résultats de la caractérisation par différents techniques d'analyses telles que l'IRTF, HPLC, MEB et UV-VISIBLE sont données ci-dessous.

4.1 : Spectroscopie d'absorption Infrarouge (IRTF)

La Figure 4.2(a) présente le spectre IRTF des principaux groupes fonctionnelles caractérisant l'A.M et la gélatine et qui ont été attribués conformément aux groupements d'identification IRTF de Silverstein et al. [90] et Stuart [91]. Ils sont énumérés dans le tableau 4. 1.

Tableau 4.1 : Bande d'absorption IRTF des principaux groupements fonctionnelle du gel MAGIC

Fréquences (cm⁻¹)	Groupes fonctionnelles
3400-3200 (3281)	Bande élongation O-H
3068	Bande élongation N-H
3000-2800 (2933)	C-H Bande élongation (CH ₂ -CH ₃)
1660-1600 (1627)	C=O Bande élongation avec bande intermédiaire entre C=O et C-O dans COO ⁻
1565-1500 (1531)	C-N-H Bande Amide secondaire NH –déformation et C-N élongation
1405	C=O Bande Amide élongation symétrique
1370- 1380	C-H (CH ₃) Bande élongation symétrique
1330 and 1450	C-O Bande élongation et déformation

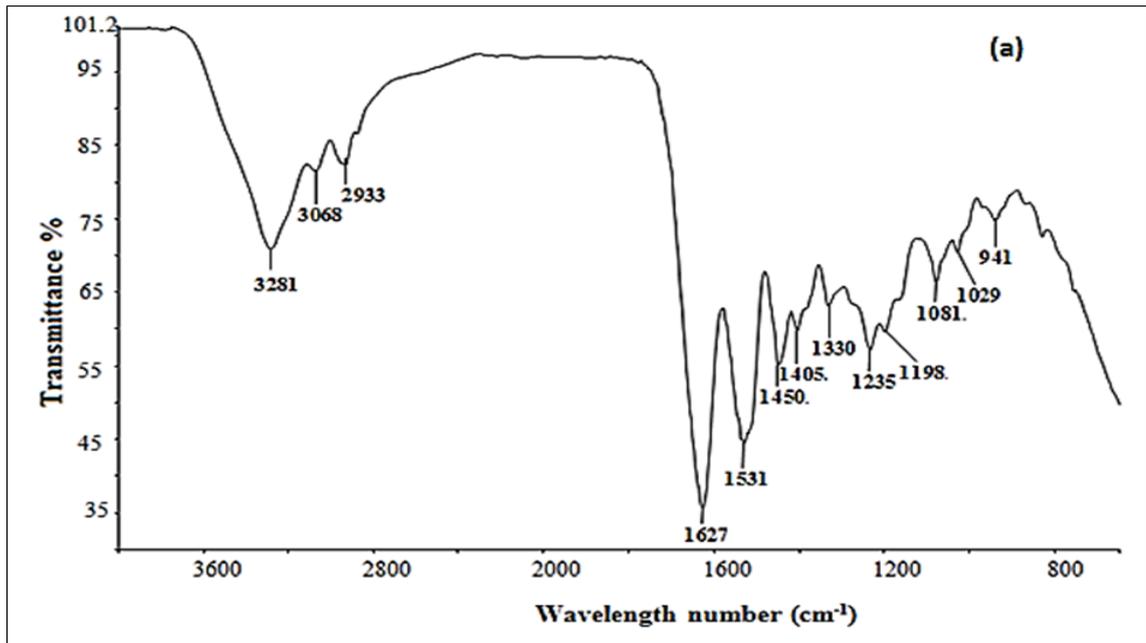


Figure 4.2(a) : Spectre IRTF du gel MAGIC non irradié dans la région 600-4000 cm^{-1}

Les pics situés à environ 2930 cm^{-1} sont identifiés et associés aux vibrations symétrique et asymétrique de la bande CH (CH_2 et CH_3) des groupes méthyle. Le pic observé à 1531 cm^{-1} est attribué à la bande déformation de C-N-H des liaisons peptidiques de la gélatine. Cependant, le petit épaulement observé entre 1405 et 1330 cm^{-1} , approximativement à 1370 cm^{-1} , est attribué à une bande symétrique methyl qui est un indicateur fort de la présence des groupes méthyle CH_3 .

La bande intense d'élongation C=O carbonyle de l'acide carboxylique devrait apparaître autour de 1700 cm^{-1} . L'apparition de cette bande d'élongation C=O autour du pic de 1627 cm^{-1} est due à la présence des amides et de l'acide carboxylique de M.A. dans le gel. Cette bande a également été observée par Samuel et al. [92] pour le polymère gel PAGAT.

Le spectre IR du gel pour un échantillon vierge (0Gy) (Figure 4.2(a)) montre trois bandes d'absorption caractéristiques à 1627, 1450 et 1330 cm^{-1} . Ils montrent le greffage chimique de M.A. sur gélatine. Ces pics sont attribués à la bande d'élongation carbonyle des groupes acides et aux modes d'élongation symétrique et asymétrique des anions carboxylates (COO^-) respectivement. De plus, la bande large d'élongation OH observée entre 3200 à 3500 cm^{-1} est attribuée au groupement OH de l'acide.

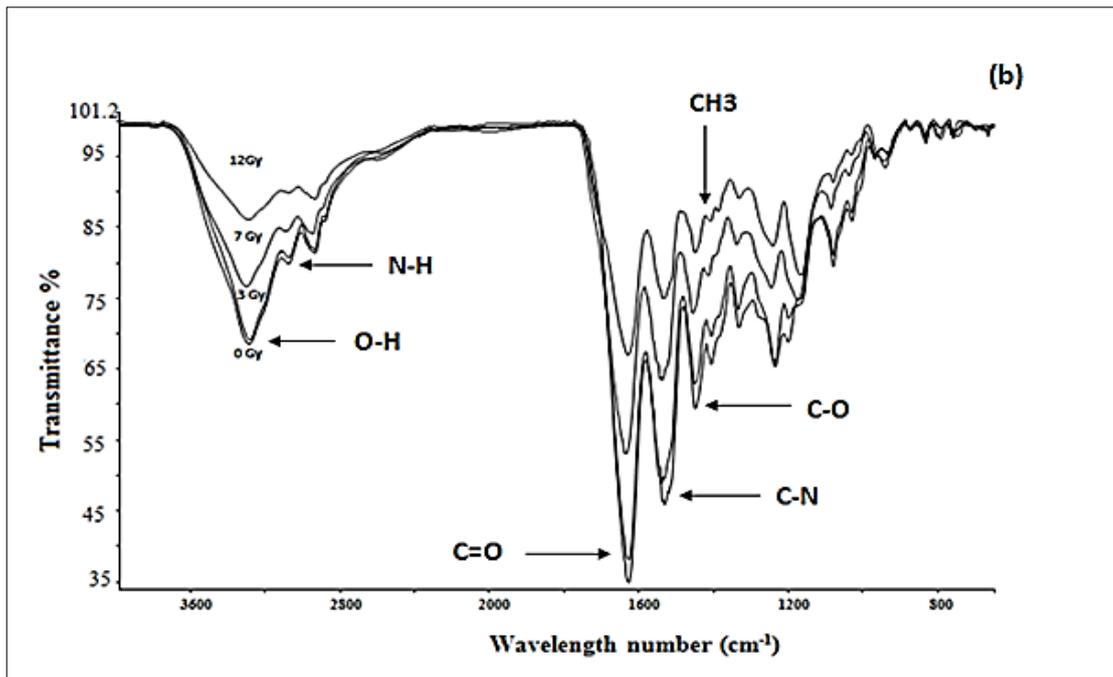


Figure 4.2(b) : Spectre IRTF du gel MAGIC irradié à 0, 3, 7 et 12 Gy dans la région 600-4000 cm^{-1}

L'effet de l'irradiation sur la structure du gel est illustré sur la Figure 4.2. (b)

Cette dernière présente les spectres de gel MAGIC enregistrés pour des échantillons de gel irradiés à différentes doses de 0, 3, 7 et 12 Gy. La différence entre le gel vierge (0 Gy) et le gel irradié (3, 7 et 12 Gy) peut être mise en évidence par l'augmentation de la bande C-H du groupe méthyle CH_3 observée comme faible pic entre 1405 et 1330 cm^{-1} , approximativement à 1370 cm^{-1} . L'évolution de cette bande avec la dose montre l'évolution du processus de polymérisation et l'augmentation de la longueur de la chaîne du polymère.

En outre, le processus de polymérisation de M.A. dans le gel MAGIC en fonction de la dose absorbée peut également être suivi d'une comparaison des intensités maximales à 1627 et 1450 cm^{-1} . En effet, sur la Figure 4.2(b), on peut noter que l'intensité de ces pics augmente avec la dose. Ceci peut être attribué à une augmentation de la contribution du groupe carbonyle de l'acide carboxylique. L'intensité de la bande à 3281 cm^{-1} présente le même comportement avec la dose. Enfin, le processus de polymérisation sous irradiation gamma est également mis en évidence par l'augmentation de l'intensité des groupes COO^- et OH appartenant à l'acide méthacrylique.

4.2 Chromatographie liquide à haute pression (HPLC)

Les chromatogrammes de la solution de gélatine, de la solution du mélange de gélatine d'hydroquinone, monomère M.A., monomère M.A et du gel MAGIC non irradié à (230 nm) sont illustrés sur les Figure4.3 (a), (b), (c) et (d) respectivement

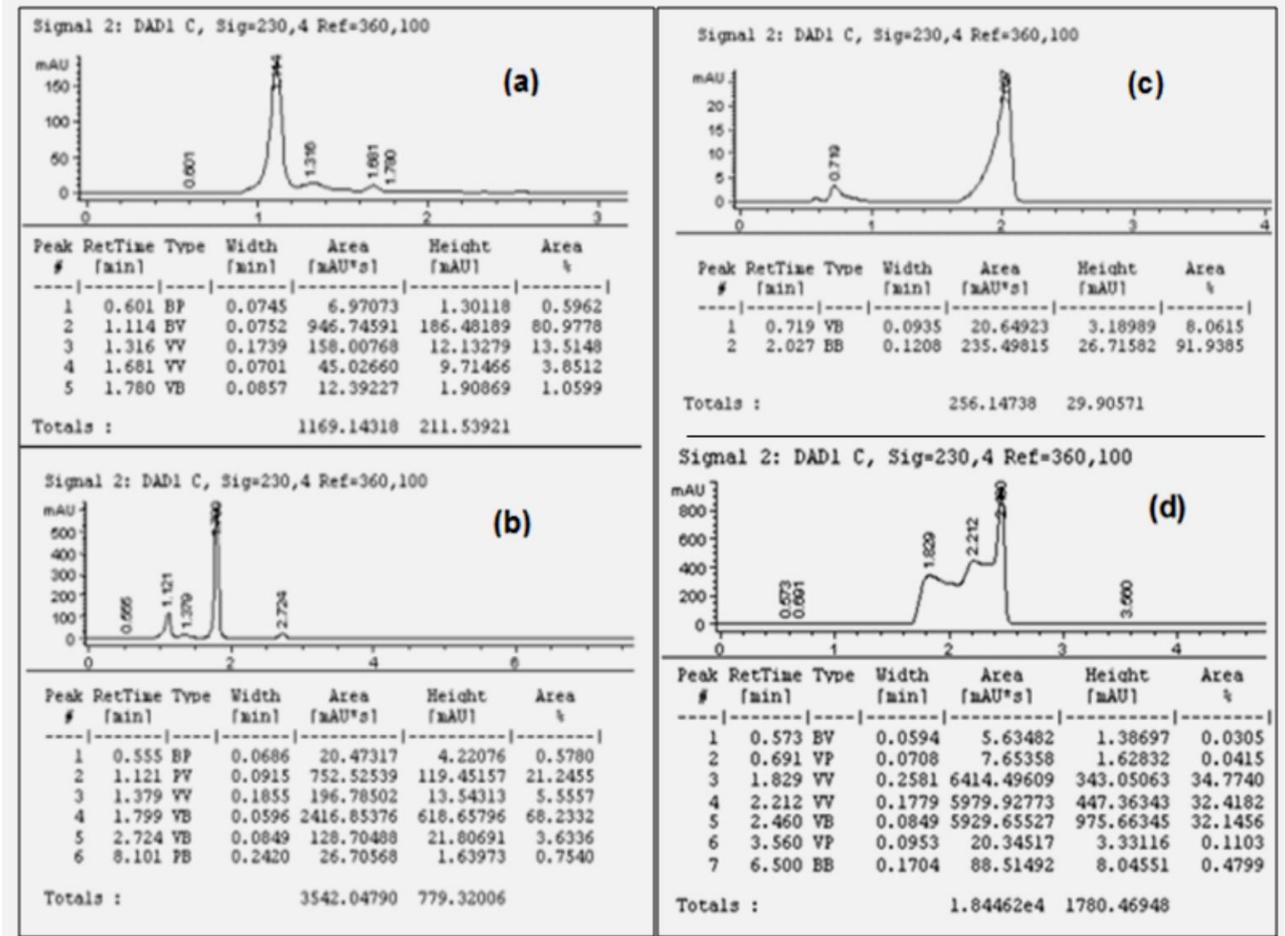


Figure4.3 : Chromatogramme de la solution de gélatine (a) Chromatogramme hydroquinone, solution de gélatine et monomère M.A (b) Chromatogramme monomère M.A. (c). Chromatogramme du gel MAGIC non irradié à (230 nm). (d).

Tableau : 4.2 : Les temps de rétention et absorbance (unité d'absorbance, m.AU) ont été enregistrés à 230 nm avec le même volume d'injection (5 Ml).

Pic Principaux	T.r (min)	Absorbance (230nm)	Surface (%)
Gélatine	1.11	947	80.97
M.A	2.03	236	91.93
Hydroquinone/ Gélatine	1.12	753	21.24
	1.80	2417	68.23
Hydroquinone / Gélatine / MA	1.83	6414	34.77
	2.21	5980	32.42
	2.46	5930	32.14

Le tableau 4.2 montre les principaux pics de temps de rétention et leur surface d'absorbance correspondante ainsi leur contribution à la surface totale (%). Il ressort clairement de ces données que pour la solution gélatine, le pic principal de gélatine apparaît à 1,11 min (81%) et le pic de monomère M.A. à 2,03 min (92%). L'effet de l'irradiation gamma est examiné en suivant l'évolution des trois pics 1,77, 2,25 et 2,46 min en termes de surface d'absorbance et de contribution à l'absorbance totale. L'évolution des données HPLC de ces pics avec la dose absorbée est résumée dans le tableau4. 3 et illustré dans la Figure4.4

Tableau.4.3 : Effet de l'irradiation sur les principaux composés du gel MAGIC, obtenus à 230 nm et sur l'évolution des M.A. et P.M.A. greffées en fonction de la dose absorbée.

Dose (Gy)	Tr(min)	Absorbance (m.AU)	Contribution en surface(%)	Greffage M.A. (%)	Polymérisation En fonction de la dose gamma (%)
0	1.77	2957	28.27	/	/
	2.25	2250	21.51	/	/
	2.46	5210	49.81	55.65	0
3	1.77	4602	39.70	/	/
	2.46	6929	59.78	74.02	18
7	1.77	4494	36.60	/	/
	2.46	7721	62.88	82.48	27
10	1.77	5104	35.10	/	/
	2.46	9361	64.38	100	44

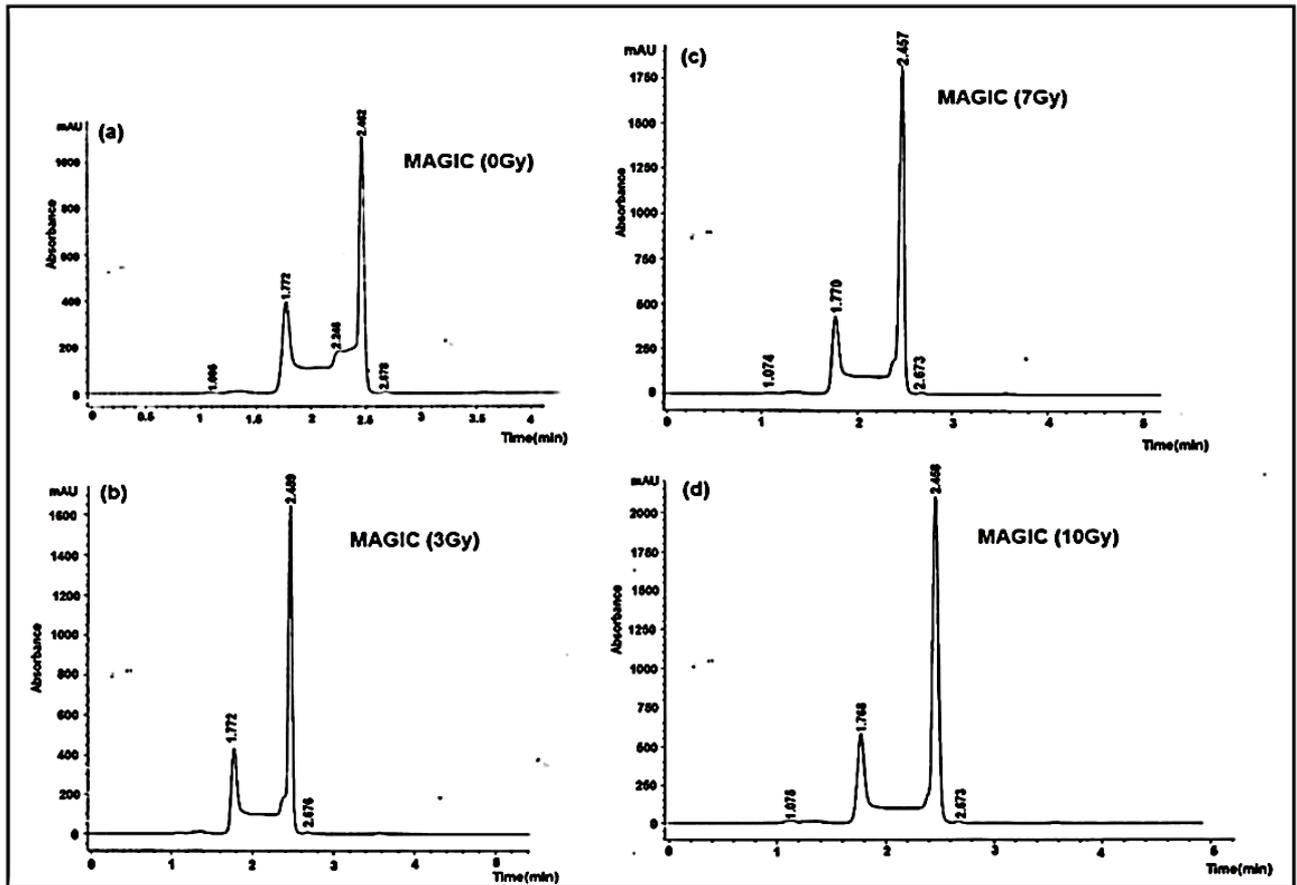


Figure 4.4 : Chromatogramme du gel MAGIC à 230 nm montrant l'évolution de l'absorbance en fonction de gamma : 0Gy (a) ; 3Gy (b) ; 7Gy (c) and 10Gy (d).

Pour le gel MAGIC vierge, les données révèlent que plus de 49% de la composition de gel est constituée de molécules de M.A. greffées sur de la gélatine (2,46 min) et de 21% de M.A libre. Une augmentation de la contribution de la fraction greffée M.A. de 32 à 49% avec une diminution de la contribution des monomères M.A. libres de 32 à 21% est observée. Ceci est probablement dû à la préparation du gel MAGIC, en particulier au chauffage et à l'agitation qui améliorent le greffage de M.A. sur la gélatine par liaison chimique.

A la dose de 3Gy, on observe une extinction du pic de MA avec une augmentation de la fraction des molécules d'acides libres en acide polyméthacrylique (PMA) par irradiation. Une proportion égale (environ 10%) qui a été convertie en pic (1,77 min), ce qui montre une augmentation de sa contribution (de 28 à 40%). Ce résultat confirme la présence d'autres procédés chimiques concurrents pour les monomères M.A telle que le phénomène de la polymérisation. À des doses plus élevées, on observe une augmentation de la

contribution du pic (2,46 min) à environ 62% et 64%, avec une diminution de la contribution du pic (1,77 min) à 37% et 35% à 7,10 Gy respectivement. Il est important de noter que le processus de polymérisation se poursuit en l'absence de monomères M.A. dans la solution MAGIC et ceci ne peut être atteint qu'en consommant les molécules. Il est important de souligner la variation de ces contributions (35, 32, 32%) à (35, 0, 64%) pour les pics 1.8, 2.2 et 2.4 respectivement. Ce résultat confirme que toutes les molécules de M.A. ont été polymérisées et greffées sur la gélatine. Une analyse quantitative des données correspondant à l'évolution du pic (2,46 min) avec la dose absorbée est présentée dans les deux dernières colonnes du tableau 4.3. On peut noter que pour les MAGIC (0Gy), plus de 57% de la composition de gel, est constitué de molécules de M.A. greffées sur de la gélatine par liaison chimique. À la dose de 3Gy, la fraction greffée de MA dans le gel MAGIC devient de 74% avec 55% chimiquement et 18% par conversion des molécules de monomère libre MA en acide polyméthacrylique (PMA) par le processus de polymérisation dû à une dose gamma avec l'augmentation de la dose à 7Gy, la fraction de conversion due à l'irradiation atteint 27% correspondant à une fraction totale de greffage d'environ 82%. Enfin, pour le gel MAGIC irradié à 10 Gy, nous observons que toutes les molécules de M.A. sont liées dans la structure de la matrice de gel, ce qui entraîne une consommation totale de monomères de M.A. et leur conversion en P.M.A. par procédé de polymérisation et par rayonnement.

Par conséquent, il devient important de clarifier le rôle de la gélatine dans ce processus de polymérisation. A cette fin, la gélatine a tout d'abord été dissoute dans de l'eau à 40 °C.

A cette température (40°C) la gélatine est un mélange de différentes fractions c'est à dire chaîne polypeptidique dérivée de groupes d'acides aminés. On dit que la gélatine est à l'état sol [93] .Ainsi chaque acide aminé est représenté par son temps de rétention. Les chromatogrammes représentés sur la Figure4.5 (a, b, c) sont obtenus à partir de la solution de gélatine (a) et irradiés à différentes doses (3Gy (b) et 7Gy (c)).

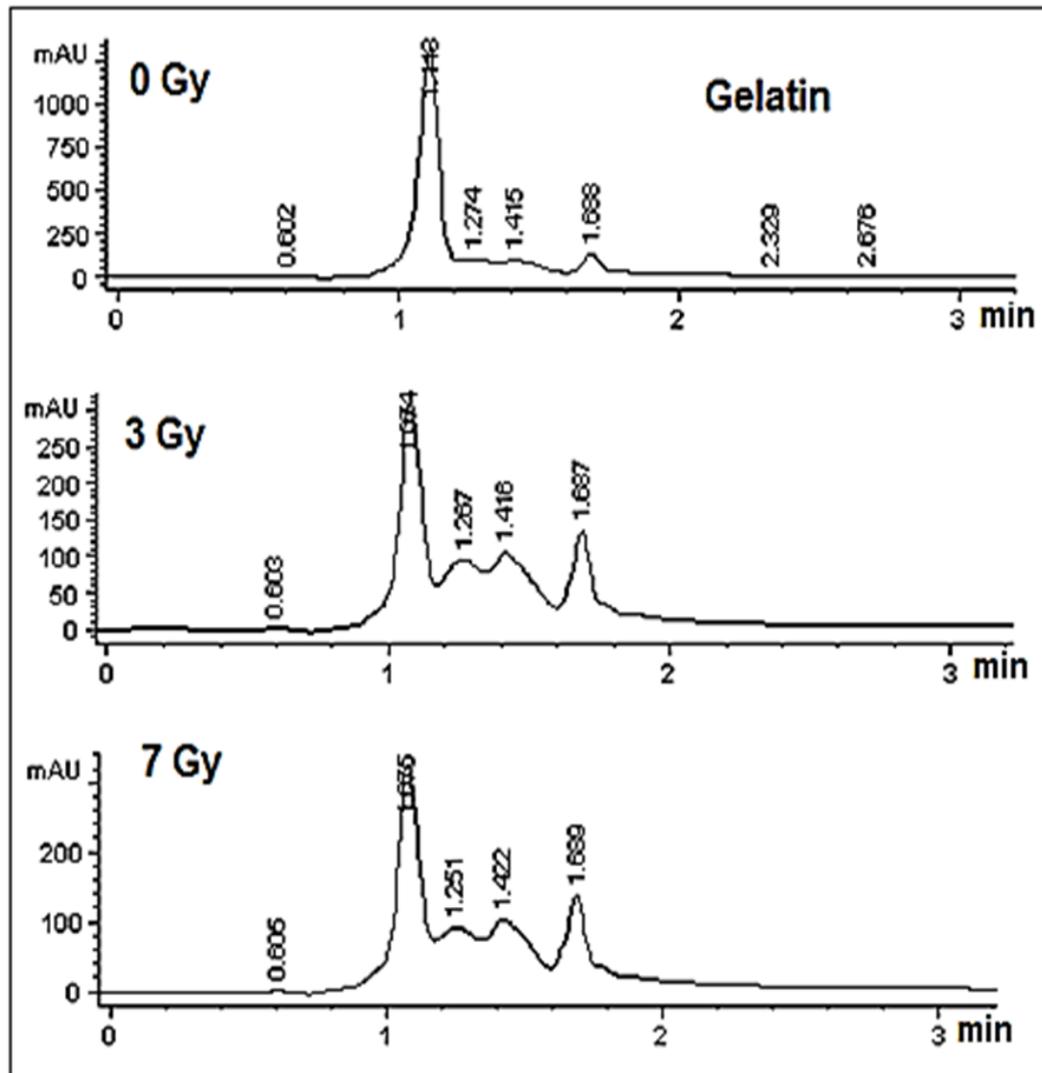


Figure 4.5 : Chromatogramme de la solution gélatine irradiée à 0,3 et 7 Gy

Le chromatogramme d'un échantillon vierge, Figure 4.5 (a), révèle cinq pics. Le temps de rétention et l'absorbance des composés de gélatine sont également résumés dans le tableau 4.4. Le pic de 1,11 min identifié comme le pic principal de la gélatine. L'analyse des données HPLC du tableau 4.4 montre des changements importants dans les intensités d'absorption entre l'échantillon vierge et les échantillons irradiés à 3Gy

Tableau 4.4 : Temps de rétention moyen obtenu à la longueur d'onde 200 nm des constituants de la gélatine à différentes doses absorbées.

Tr(min)	1.11	1.27	1.42	1.69	2.33
0(Gy)	7197	749	972	1120	118.8
3(Gy)	1919	850	1124	1095	0
7(Gy)	2130	846	1138	1249	0

D'après les résultats du tableau 4.4, nous remarquons une sensibilité de la gélatine entre 0 et 3 Gy. La raison pour laquelle la gélatine est plus sensible entre 0 et 3 Gy est que l'irradiation a provoqué les groupements aminés libres présents dans la gélatine créée par l'hydrolyse en formant des liaisons (réticulation de chaîne). De plus en nous aidant du tableau 4.4 on remarque que les intensités des pics de gélatine non irradiés ont diminué par rapport à ceux de 3 Gy. Au-delà de cette dose la réticulation provoque des chaînes polypeptidiques qui ont créé un réseau macromoléculaire tridimensionnel serré [94] ce qui explique le non effet de l'irradiation.

Cependant, aucun changement significatif n'a été observé entre les échantillons de gélatine irradiés à 3 et 7 Gy.

Ces résultats suggèrent que la gélatine participe à la modification des propriétés du gel MAGIC à faible dose, là où elle est plus sensible à l'irradiation gamma.

Ce résultat est montré par l'évolution du pic de 1.77 dans la solution MAGIC, qui montre une augmentation de sa contribution (de 28 à 40%) entre 0 et 3 Gy par rapport à sa contribution initiale et de (35%) à des doses plus élevées.

4.3 Calorimétrie différentiel à balayage

Après la synthèse du gel MAGIC, l'échantillon vierge et les échantillons irradiés à différentes doses (0, 3 et 7 Gy) ont été séchés à une température de 40° C.

L'étude DSC consiste à vérifier si à 40° C la structure du gel peut être variée.

La Figure 4.6 représente le spectre DSC des 3 échantillons vierge et irradiés. Le résultat montre que la température de transition vitreuse du gel MAGIC irradié et vierge est entre $T_g=50-70^{\circ}\text{C}$). Ce résultat correspond à celui de Jpolezze et al [95]. On remarque que la T_g du gel polymère est supérieure à celle de la température de séchage, donc le séchage n'affecte pas la structure de gel.

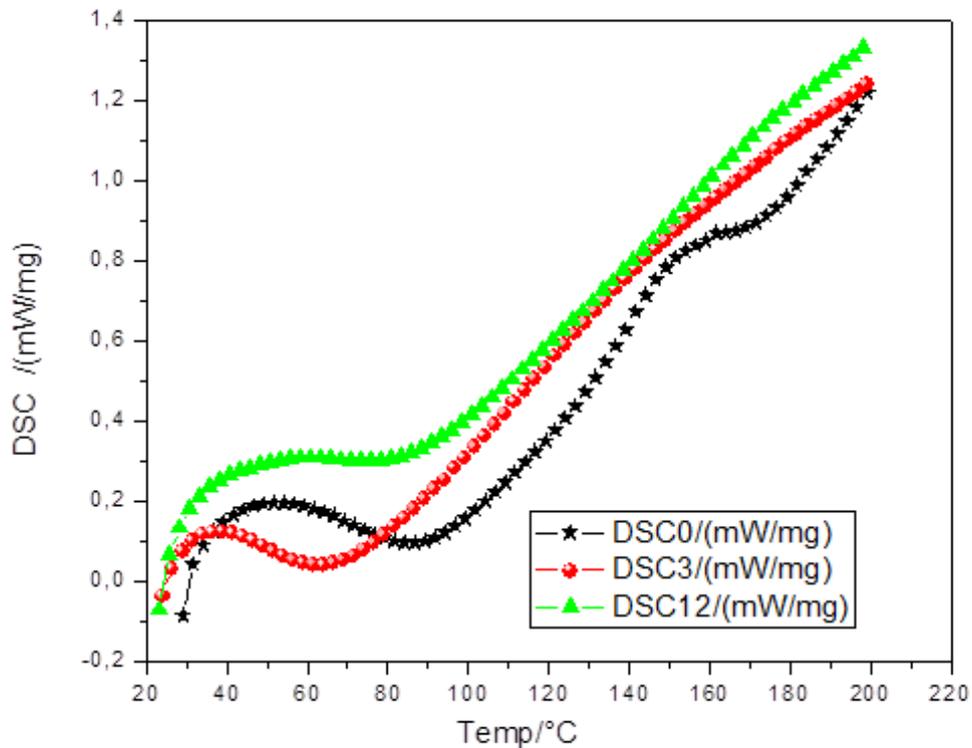


Figure4.6 : Spectre DSC à différentes doses gamma

4.4 Microscopie électronique à balayage

Le processus de broyage du film MAGIC consiste à obtenir des tailles de grains d'échantillon (de l'ordre du mm) à fixer sur le support du microscope. La caractéristique la plus importante de l'analyse MEB est d'obtenir des informations sur la structure et la morphologie des particules polymérisées et leur évolution avec la dose gamma. Comme vous pouvez le voir clairement sur les Figure4.7 (a) et (b), les particules polymérisées fixées dans le gel sont de l'ordre micrométrique et leurs structures sont totalement préservées y compris la morphologie externe (texture).

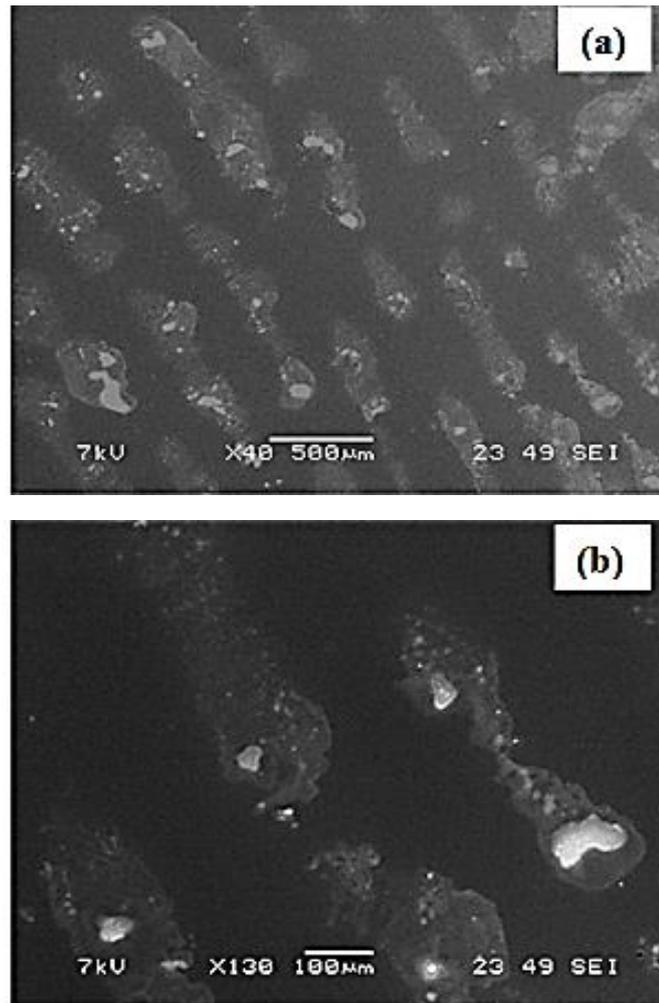


Figure 4.7 : Particules polymérisées du gel MAGIC irradié à 10 Gy et observé avec un grossissement de X40 (a) et X130 (b).

Les Figure 4.7 (a) et (b) montrent les photographies au MEB du gel MAGIC irradié à 10 Gy en utilisant deux grossissements d'observation (X40 et X130) respectivement. Ces images révèlent des particules blanches de différentes tailles (jusqu'à 100 μm) et de formes incluses dans des macromolécules de gélatine en délimitant la région dense produite par la polymérisation du gel MAGIC (PMA) par irradiation gamma. Ces photographies confirment le rôle de la gélatine dans la fixation spatiale des particules polymérisées empêchant leur diffusion dans la solution MAGIC et en attribuant la propriété 3D du dosimètre MAGIC.

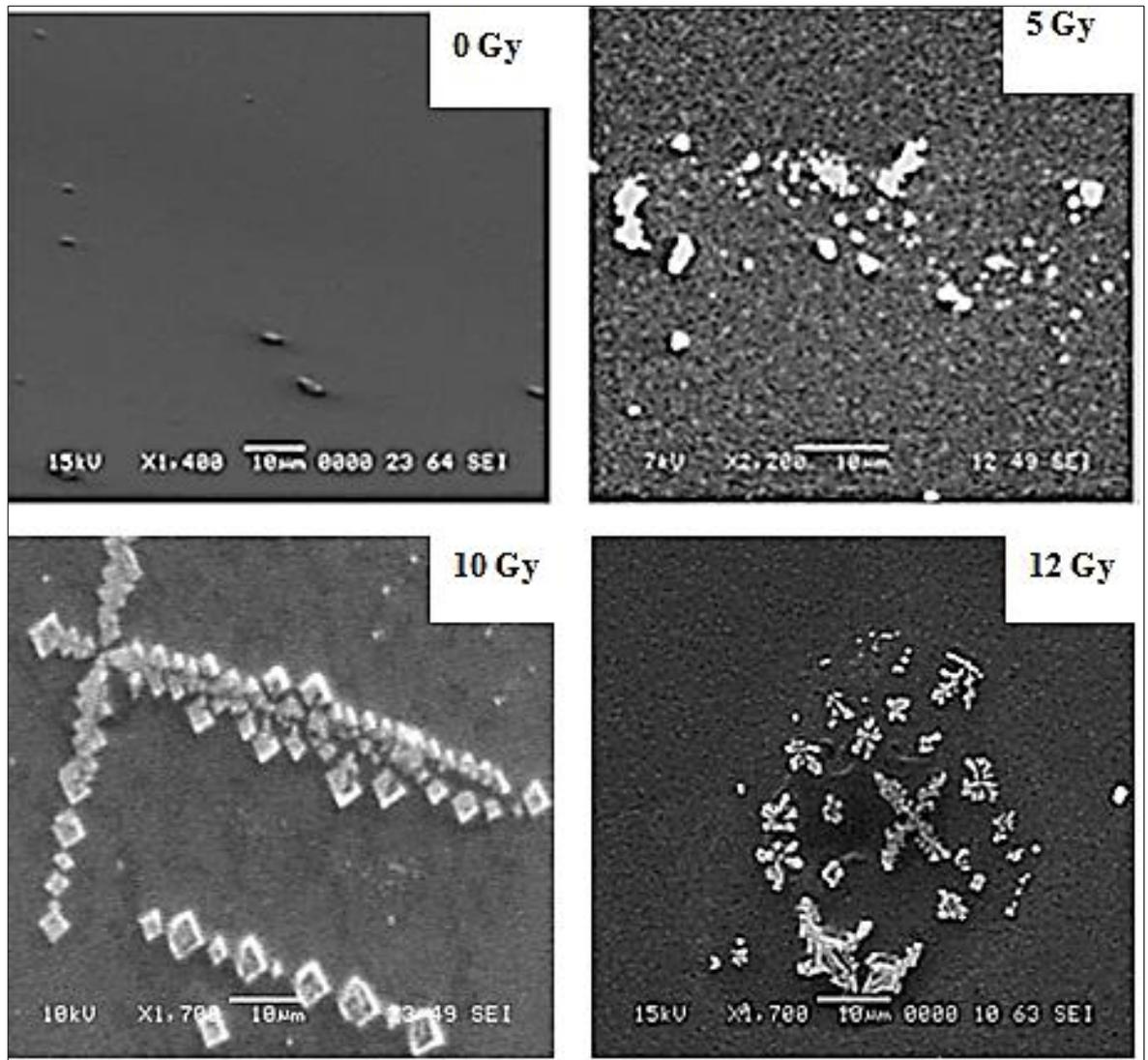


Figure 4.8 : Particules polymérisées dans gel MAGIC irradié à 0, 5, 10 et 12 Gy

Les photographies au MEB de la surface du gel de polymère MAGIC pour des échantillons irradiés à différentes doses (0, 5, 10, 12 Gy) sont représentées sur les Figure 4.8 (a, b, c et d) respectivement.

La Figure 4.8(a) montre la surface de l'échantillon non irradié, elle présente une surface lisse, uniforme et homogène. Les photographies présentées dans les Figure 4.8 (b, c et d) indiquent clairement un changement de la surface du gel MAGIC après irradiation où une structure poreuse est observée. Une estimation de ces diamètres de pores de la Figure 4.8 (b) donne une valeur d'environ 294 nm. De plus, à partir d'échantillons irradiés à une dose de 5 Gy, on peut observer la formation de quelques petites particules blanchâtres uniformément réparties sur toute la surface du champ observé. L'augmentation de la dose absorbée à 10 Gy (Figure 4.8 (c)) révèle de longues branches, même perpendiculaires les

unes aux autres, formées par des particules polymérisées de formes et de tailles différentes et juxtaposées linéairement. L'augmentation de la dose à 12Gy, présente une nouvelle forme des particules polymérisées plus sophistiqué et condensé où il peut être noté la présence de nœuds et boucles (voir Figure4.8(d)), probablement formé par dissociation et réarrangement de longue branches. Ces configurations de particules polymérisées condensées et noueuses illustrent bien la structure tridimensionnelle du gel polymère irradié prédit par Fontanille [96].

4.5. Spectrophotomètre UV-Visible

Les principales techniques utilisées pour évaluer la dose 3D dans les gels polymères sont les méthodes de balayage (IRM, optique, tomodensitométrie, échographie, ..). Ces méthodes ne perturbent pas la distribution de dose 3D. Cependant, ce n'est pas le cas pour la méthode de spectrophotométrie UV où l'échantillonnage perturbe complètement la distribution de dose tridimensionnelle. Cependant, le changement de couleur avec la dose étant le premier phénomène observé après l'irradiation de ces dosimètres en gel polymère, nous avons opté pour cette technique afin d'examiner l'évolution des propriétés optiques comme nous l'avons expliqué dans la problématique.

L'absorption UV-Visible des courbes de gel polymère MAGIC, en fonction de la longueur d'onde, est présentée sur la Figure4.9 pour différentes doses.

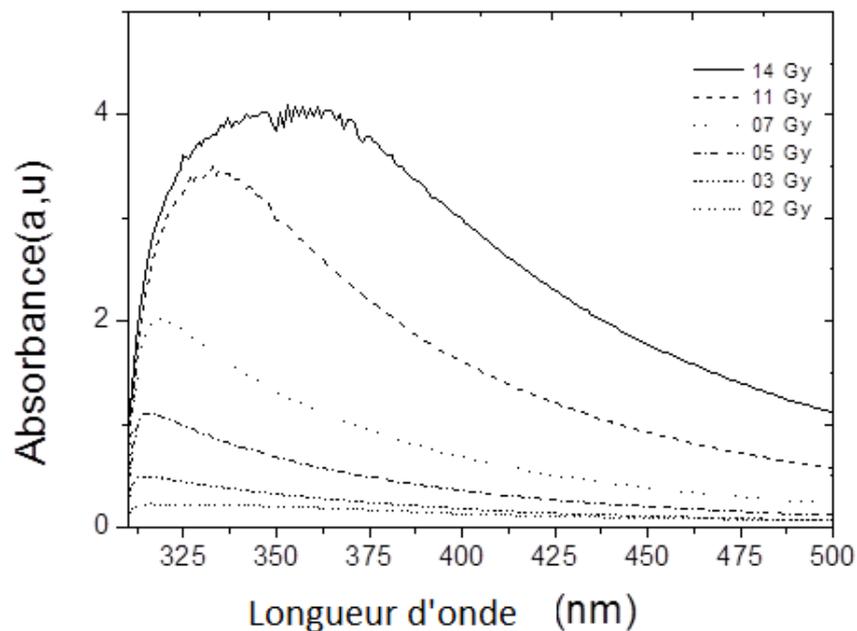


Figure : 4.9 : Absorbance du gel polymère à différentes doses de 320 à 360 nm.

Les courbes montrent un déplacement de longueur d'onde vers les longueurs d'ondes les plus élevés (de 320 à 360 nm) avec une augmentation de l'intensité du pic principal avec la dose, accompagnée d'un changement progressif de la couleur de l'échantillon de transparent à opaque.

Les réponses aux doses présentées à la Figure 4.10 ont été établies à deux longueurs d'onde de 450 et 400 nm et pour les intensités maximales d'absorbance maximales. La relation linéaire et la deuxième relation polynomiale sont conçues pour déterminer les courbes d'étalonnage. La relation quadratique semble être la plus appropriée et conduit à des résultats précis. Par conséquent, la précision obtenue dans l'évaluation de la dose en utilisant une relation quadratique pour différentes longueurs d'onde est inférieure à 5% pour 3Gy et inférieure à 2% pour 7 Gy. Il est important de noter qu'on atteint une différence de 65% à 3Gy et 50% à 7Gy quand une relation d'étalonnage linéaire est utilisée. Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les relations linéaire et quadratique de la courbe d'étalonnage entre la dose gamma et l'intensité maximale de l'absorbance UV-visible, ce qui représente la quantité maximale de modifications induites par la dose absorbée dans la gamme de doses étudiée (0-14Gy).

Ces changements représentent le signal de réponse au rayonnement primaire dû aux modifications structurelles et chimiques causées par plusieurs facteurs tels que l'augmentation des molécules ionisées $-\text{COO}^-$ et la création de radicaux libres, la scission de la chaîne polymère, l'insaturation et la réticulation produites par les rayons gamma induisant une diminution de l'écart d'énergie d'un échantillon irradié [97].

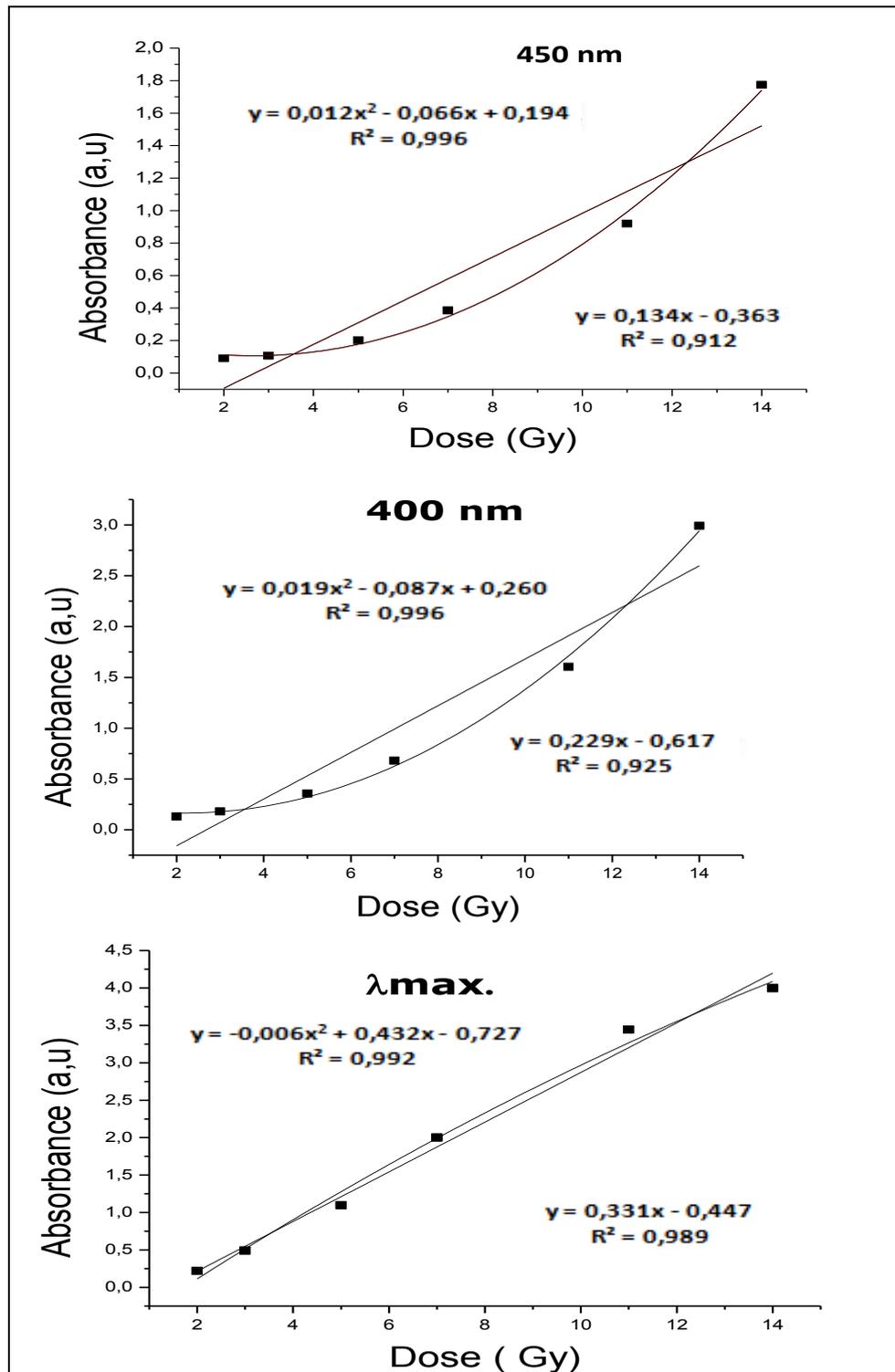


Figure : 4.10 : Réponse à la dose UV-Visible du gel MAGIC irradié par des rayons gamma à différentes longueurs d'onde (450, 400 et max).

De plus, l'évolution des particules diffusant la lumière en fonction de la dose est un paramètre important qui influe sur la réponse à la dose. La taille de ces particules polymérisées a été déduite des résultats UV en utilisant équation (4.1)

$$D = (Ka) \lambda_{\max} / n\pi \quad (4.1)$$

C'est une relation qui est établit entre λ_{\max} (nm), facteur d'efficacité Mie-Debye Ka qui est de 4,34[98] et « n » représentant l'indice de réfraction qui est égal à 1,5 [99].

Les tailles de particules calculées à l'aide de l'équation (4.1) sont rapportées dans le tableau 4.5 et également présentées à la Figure 4.10.

Tableau 4.5 : Diamètre des particules

Dose(Gy)	2	3	5	7	11	14
λ_{\max} (nm)	313	314	317	320	333	361
D (nm)	288	289	292	294	307	333

L'évolution du diamètre des particules diffusantes en fonction de la dose irradiée présente une réponse quadratique dans la plage de doses étudiée (de 0 à 14 Gy). L'évolution du diamètre D peut être exprimée par la relation suivante :

$$D \text{ (nm)} = 0,37 x^2 - 2,45 x + 293,17 \quad (4.2)$$

Elle est mieux représentée par une équation polynomiale du second ordre. On peut souligner que le diamètre des pores (particules) calculé (292 nm) du gel de polymère MAGIC pour 5Gy est proche de celui déterminé à partir des résultats au MEB (294 nm, Figure 4.7 (b)).

Enfin, les résultats UV confirment la linéarité de l'intensité maximale du signal de réponse primaire avec la dose mais l'évolution des diamètres des particules diffusées montre une réponse quadratique. Cependant, ce signal principal ne peut pas être utilisé directement pour évaluer la distribution de dose 3D requise pour les applications de radiothérapie et comme certains systèmes de lecture à balayage qui sont généralement utilisés pour convertir le signal brut en une distribution de dose 3D. Pour les systèmes de balayage basés sur le principe d'atténuation de la lumière (technique de lecture optique) nos résultats soutiennent l'hypothèse de Watanabe et Warmington [3] selon laquelle l'équation linéaire pour l'étalonnage n'est pas la réponse caractéristique la plus courante des dosimètres 3D, elle pourrait être représentée par une équation polynomiale du second ordre.

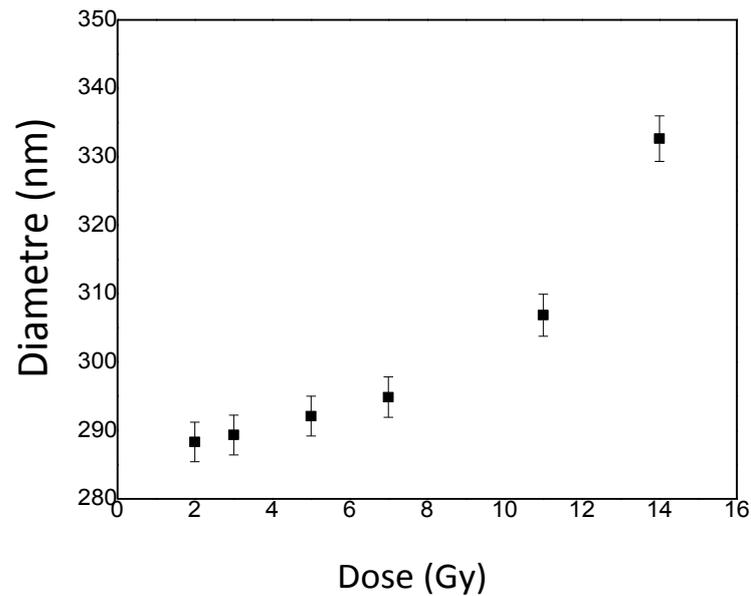


Figure .4.11 : Evolution des diamètres de particules polymérisés du gel MAGIC en fonction de la dose.

Toutes ces observations ont confirmé l'augmentation de la densité de gel à l'endroit du dépôt de dose, même si aucune masse n'est ajoutée au gel MAGIC par irradiation. Par conséquent, le changement de densité observé est dû à une redistribution de la masse dans le système.

De tous ces résultats, les mécanismes de polymérisation du polymère gel MAGIC peuvent être expliqués comme suite :

La gélatine se présente sous forme de grains dont sa formule en général – $(\text{NH-CHR-CO})_n$. L'optimisation de géométrie de gélatine en utilisant la DFT (Density functional theory) avec la fonctionnelle B3LYP de Frisch MJ and al [100] a montré la conformation suivante : Chaque boule colorée est représentée par un atome :

Rouge : Oxygène

Bleu : Azote

Gris : Carbone

Blanche : Hydrogène

L'analyse de Mulliken [100] montre que les atomes les plus chargés négativement sont les atomes d'azotes de couleur bleu montrés sur la figure suivante :

N₉₃ -0.809531

N₉₄ -0.842431

N₉₅ -0.732222

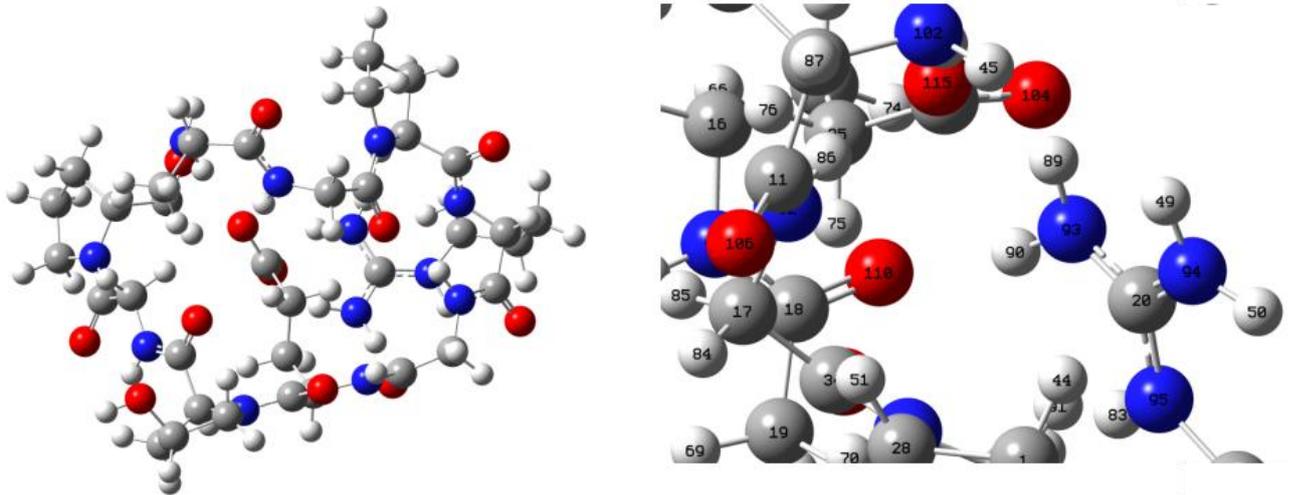


Figure4.12 : Géométrie de la gélatine en utilisant la DFT

On peut conclure que les atomes les plus chargés négativement dans la structure de la gélatine sont les atomes d'azote N°94 avec une charge de -0,84243. Les atomes N°94 représentent donc les sites préférentiels d'une attaque électrophile voir figure 4.12.

La Figure 4.13 montre la réaction proposée gouvernant la polymérisation et le greffage du polymère P.M.A sur la gélatine. À partir des résultats FTIR et HPLC, il peut être suggéré que la gélatine est un composant indispensable dans le processus de polymérisation, en particulier à faible dose.

En fait, les radicaux sont d'abord créés par la radiolyse de l'eau ($\text{H}_2\text{O} + \text{Rayonnement} \rightarrow \text{H}_2, \text{H}_2\text{O}_2, \text{H}\cdot, \text{OH}\cdot$). Etant donné que l'eau joue le rôle d'intermédiaire dans les liaisons hydrogène inter-chaînes et intra-chaînes dans une solution de gélatine [101], ces radicaux réagissent en même temps avec la gélatine et MA et provoquent l'initiation de la polymérisation des particules de MA, comme illustré dans le mécanisme proposé à la Figure14.

Par conséquent, la polymérisation pourrait être initiée par un radical hydroxyle qui réagit avec le monomère M.A. et la gélatine conduisant à la formation de gélatine et de radicaux M.A. La chaîne pourrait alors croître via des réactions de propagation et de transfert de chaîne qui continueront à croître jusqu'à la consommation totale de monomères M.A. ; les réactions de terminaison montrent une réaction entre les radicaux polymères et radicaux primaires et entre les radicaux gélatine et monomère, comme proposé par Jirasek et al., 2009 [19] . De plus, la formation du radical de gélatine pourrait accélérer le processus de polymérisation au début, mais en augmentant la dose, la réticulation entre des chaînes de gélatine polypeptidiques différentes conduit à la création d'un réseau macromoléculaire tridimensionnel intense [95], ce qui explique la résistance du gel au rayonnement gamma, aucun effet significatif n'ayant été observé au-delà de 3 Gy. Il est important de signaler ici que De Deene a affirmé que le monomère d'acide méthacrylique se polymérise en PMA en présence de gélatine et qu'il n'est pas nécessaire d'ajouter d'agent de réticulation, car le polymère d'acide polyméthacrylique linéaire précipite à partir de la solution lorsqu'il est produit en présence de gélatine[31]. Ceci est confirmé par la précipitation de P.M.A. et sa fixation dans la matrice de gélatine, comme indiqué sur la Figure13 et illustrée par la Figure14.

Ces résultats sont en bon accord avec ceux rapportés par Hayashi et al. [102] et confirment que le rôle de la gélatine est important au début du processus de polymérisation car il se pourrait qu'il joue le rôle de déclencheur, ainsi qu'à fortes doses lorsqu'un réseau tridimensionnel réticulé de haute densité pourrait être créé, ce qui faciliterait la fixation de P.M.A. dans la matrice de gélatine et d'empêcher leur diffusion dans la solution MAGIC.

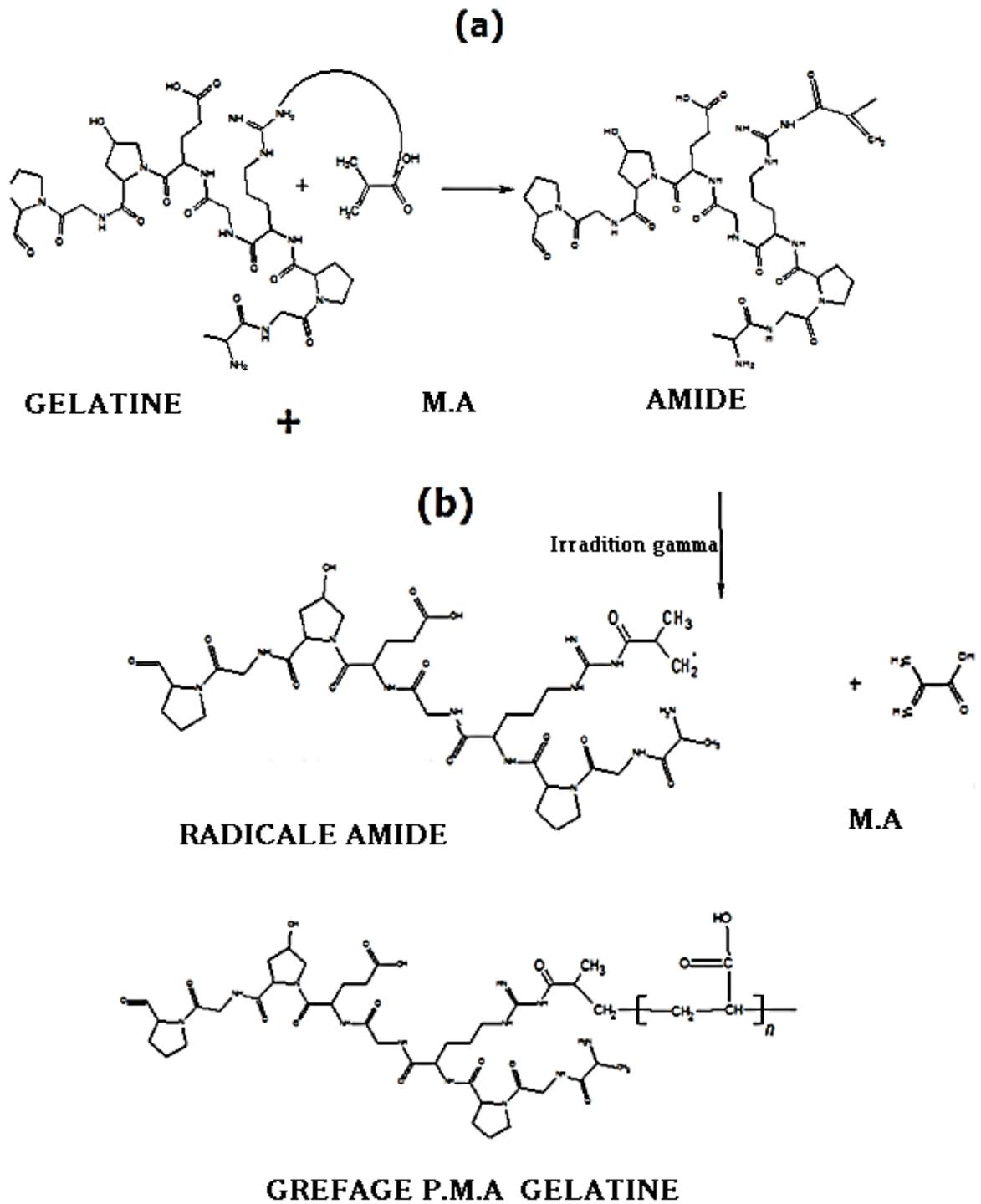
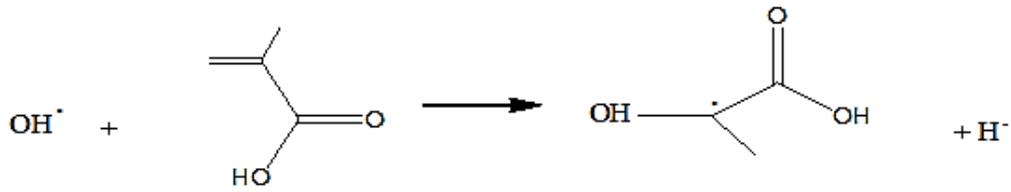


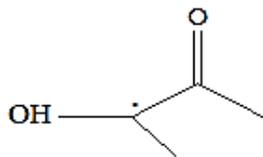
Figure13 : Fixation de PMA dans la gélatine

Initiation

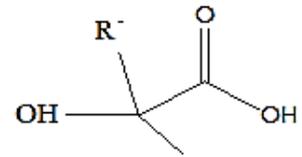
Hydroxyle radicale

M.A

Radical M.A



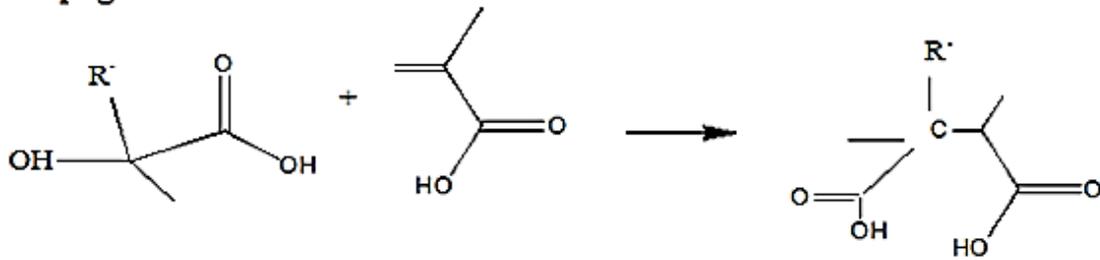
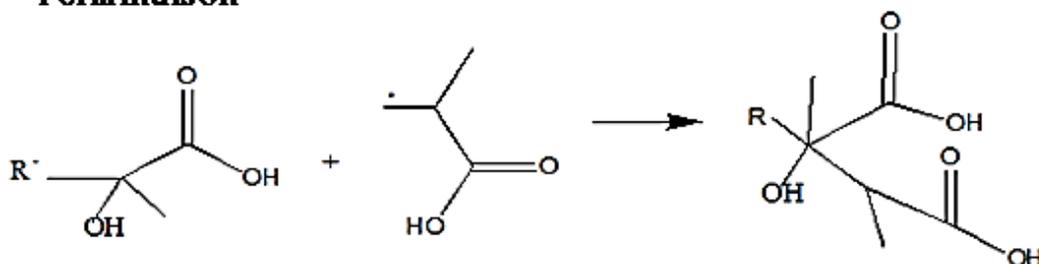
+ R



Radical M.A

Groupe Amide

Groupe amide radicale

Propagation**Terminaison**

Gelatine +

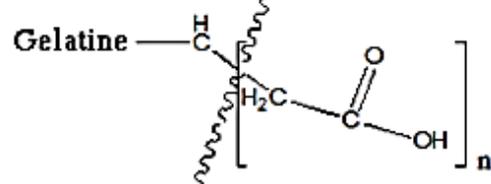
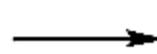
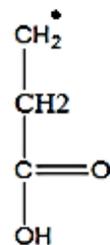


Figure14 : Réaction de polymérisation

CHAPITRE 5

ETUDE DE LA FAISABILITE REALISEE AU SERVICE DE RADIOTHERAPIE DE BLIDA

Ce cinquième chapitre est l'application du gel MAGIC en radiothérapie conformationnelle dans le service Centre Anti Cancer de Blida. Notre travail consistera en :

- Elaboration de dosimètre chimique à base du gel choisi
- Maitrise de la technique d'évaluation de la dose à base de d'un dosimètre élaboré
- Etalonnage (Irradiation d'échantillons à des doses connues et croissantes et mesure de la réponse de ces échantillons de gel par imagerie)
- Application en radiothérapie pour une dosimétrie tridimensionnelle.

5.1 Introduction

Les résultats antérieurs de la caractérisation chimique et structurale du gel MAGIC sous irradiation gamma ont décrit les performances de ce gel comme dosimètre capable de traduire la distribution tridimensionnelle de la dose d'irradiation. Ainsi, ce gel polymère trouve des applications en radiothérapie externe qu'en radiothérapie métabolique comme vecteur permettant un ciblage plus sélectif et performant des distributions des doses. Après la synthèse et irradiation du gel MAGIC, une lecture par scanner dédié à la radiothérapie a été réalisé pour la détermination de la courbe d'étalonnage de ce dosimètre en radiothérapie externe. Les doses utilisées varient entre 20 et 120 Gy.

5.2 Elaboration de Dosimètre chimique à base du gel MAGIC

Le développement du gel MAGIC a été décrit précédemment dans la section 3.1.

5.3 Méthodologie de la procédure de la dosimétrie par le gel MAGIC

Cette section est la maîtrise de la technique d'évaluation de la dose à base de dosimètre élaboré.

La Figure5.1 décrit la méthodologie suivie dans cette étude pilote. Il est important de signaler que tout le processus depuis la fabrication jusqu'à l'évaluation de la dose a été réalisé au niveau du CAC Blida ou un petit local a été aménagé comme laboratoire de chimie. Après fabrication, le gel est versé dans des tubes d'étalonnage ; Après 24 heures, ces tubes sont irradiés à des doses connues, évaluées au préalable dans les mêmes conditions par la chambre d'ionisation de référence du service. Après 24 heures de l'irradiation, ces tubes sont scannés avec une technique de balayage appropriée et optimisée par tomodensitométrie par rayons X (tomodensitométrie) et les données sont utilisées pour produire une image de la distribution de la dose dans le gel irradiée. Les résultats précédents de la caractérisation chimique et structurale du gel MAGIC sous irradiation gamma ont confirmé que le processus de polymérisation induisait une modification de la masse volumique du gel qui entraînait une modification du contraste de l'image tomodensitométrique aux rayons X.

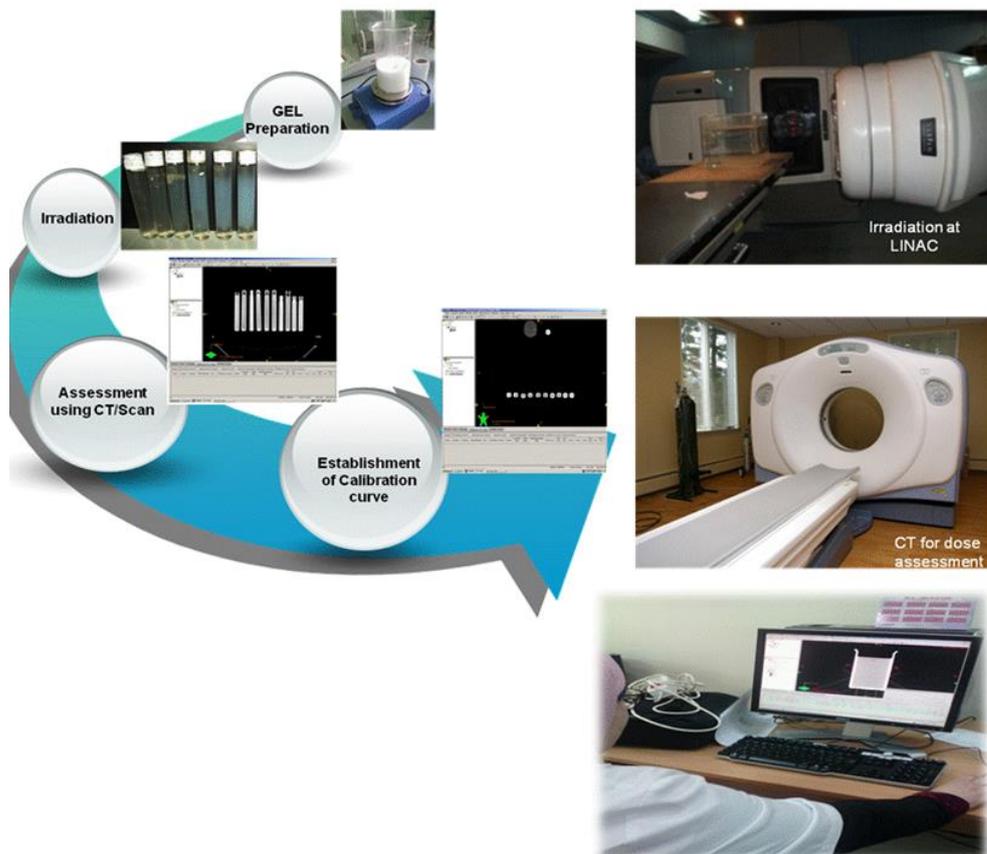


Figure5.1 : Méthodologie de la procédure de la dosimétrie par le gel MAGIC : a) Après la fabrication, le gel est versé dans des tubes d'étalonnage ; b) : les échantillons d'étalonnage

sont irradiés à des doses connues ; c) les fantômes dosimétriques en gel irradiés sont scannés avec une technique de balayage appropriée et optimisée par tomodensitométrie par rayons X (tomodensitométrie) d) enfin, les données sont utilisées pour produire une image de la distribution de la dose irradiée.

5.4 Résultats

La Figure5.2 montre sept tubes irradiés par rayon X dont la taille de champs $10 \times 10 \text{ cm}^2$ où on observe l'opacité du gel augmente en fonction de la dose.

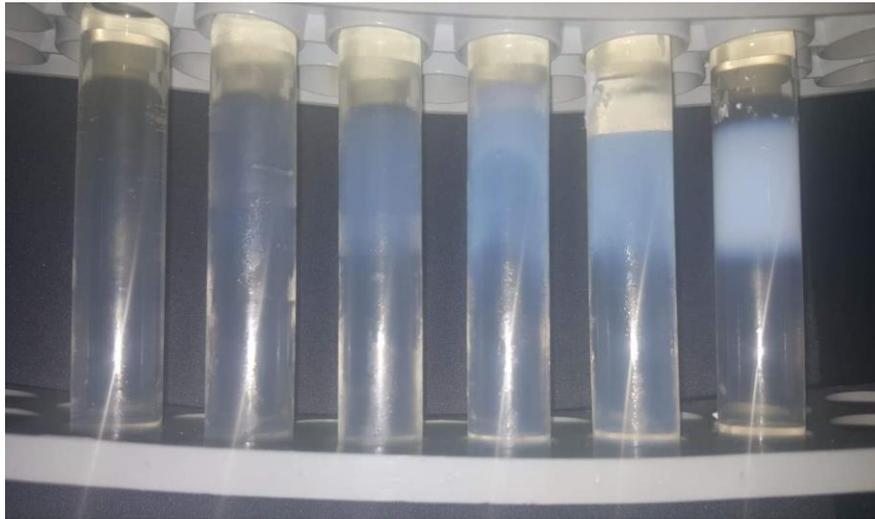


Figure5.2 : Gel MAGIC irradié aux rayons X de 0 à 20 Gy

5.4.1 CT. Scan

Après 24 h de stabilisation les tubes irradiées à différents doses ont été mis dans une cuve rempli d'eau puis scanné un par un (voir Figure5.3)

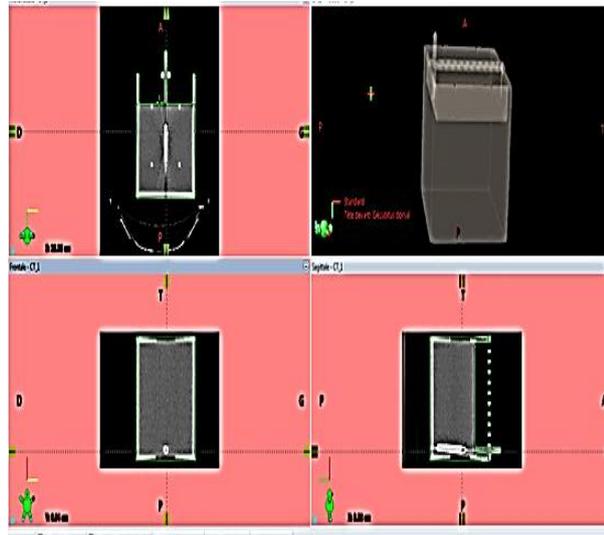


Figure5.3 : Tube du gel MAGIC scanné dans une cuve d'eau

La Figure5.4 illustre l'image transversale reconstruite à partir d'un gel de polymère à balayage dans un tube de verre irradié a RX à 6 MV pour des tailles de champ de 10 x 10 ; 3x3 ; 1.9x1,9. Il est clairement observé dans la région pénombre de cette image. Les formes du photon et les champs d'électrons sont également bien reproduites.

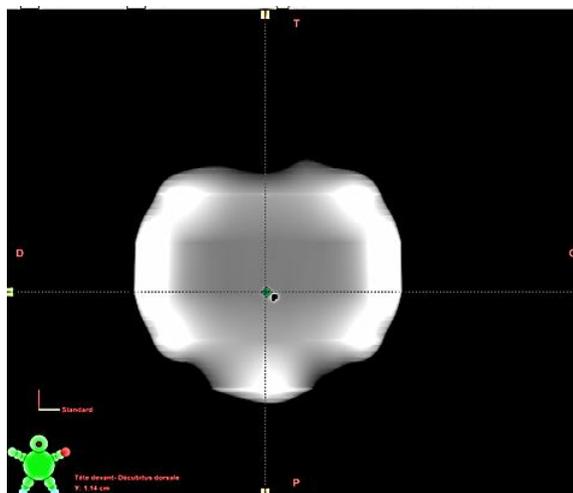


Figure5.4 : Image transversale du gel MAGIC

Le contraste de l'image observée dans l'image par tomographie par rayons X du polymère gel MAGIC irradié illustré sur la Figure 5.4 est le résultat de la variation de la densité de masse, qui s'est produite dans le gel pendant la polymérisation. Ce changement est lié à l'unité de Hounsfield (UH) en utilisant la relation suivante :

$$N_{CT} = \frac{\mu_{gel} - \mu_{water}}{\mu_{water}} \times 100 \quad (2)$$

Ainsi, l'évaluation de la réponse du gel en fonction de la dose est présentée en termes d'UH après l'étalonnage de notre système.

5.4.2 Réponse en dose du gel MAGIC par CT-Scan

Pour chaque préparation du gel polymère, un ensemble d'échantillons est utilisé pour l'étalonnage de notre système (irradiation et évaluation en utilisant l'imagerie CT).

La réponse en dose du gel MAGIC a été mesurée pour la dose en profondeur (PDD) et les profils de champ. Ces réponses ont été déterminés pour le faisceau RX 6MV et 18 MV.

5.4.2.1 Courbes étalonnages

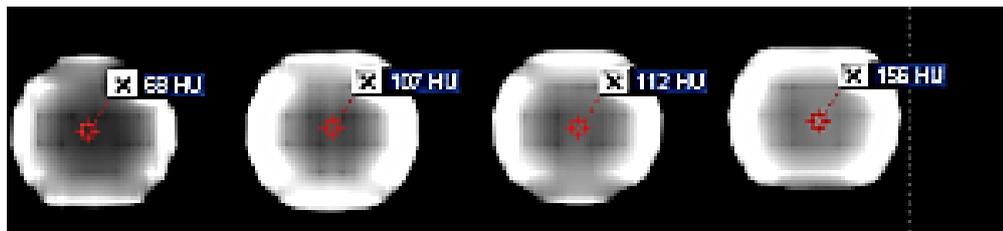


Figure 5.5 Coupes transversales du gel MAGIC à différentes doses obtenues par CT-scan

Les courbes d'étalonnages ont été établies par le nombre de variations de CT (ΔN_{CT}) en fonction de la dose, comme indiqué sur la Figure 5.6 pour 6 gels irradiés à 6 MV et sur la Figure 5.7 pour des gels irradiés à 18 MV.

Il est clairement observé une nette augmentation de la variation CT avec la dose dans la gamme de dose étudiée pour les deux faisceaux. Les réponses à la dose sont soulevées par les équations suivantes ajustées :

Pour 6 MV :

$$Y = 3.60x + 59.45 \quad R^2 = 0.97$$

$$Y = 6.13x^2 - 0.12x + 116.73 \quad R^2 = 0.99$$

Pour 18MV

$$Y = 3.05x + 143.48 \quad R^2 = 0.99$$

$$Y = 4.91x^2 - 0.08x + 137 \quad R^2 = 1$$

Nous notons que l'évolution de la variation de CT en fonction de la dose absorbée est meilleure pour un ajustement quadratique que linéaire pour les deux faisceaux.

Les relations quadratiques pour 6MV et 18 MV semblent être les plus appropriés et conduisent à des résultats précis. On remarque que la meilleure relation dose-réponse pour les deux faisceaux est une relation polynomiale du second ordre et non linéaire, elle présente un facteur de corrélation de $R^2 = 0.99$

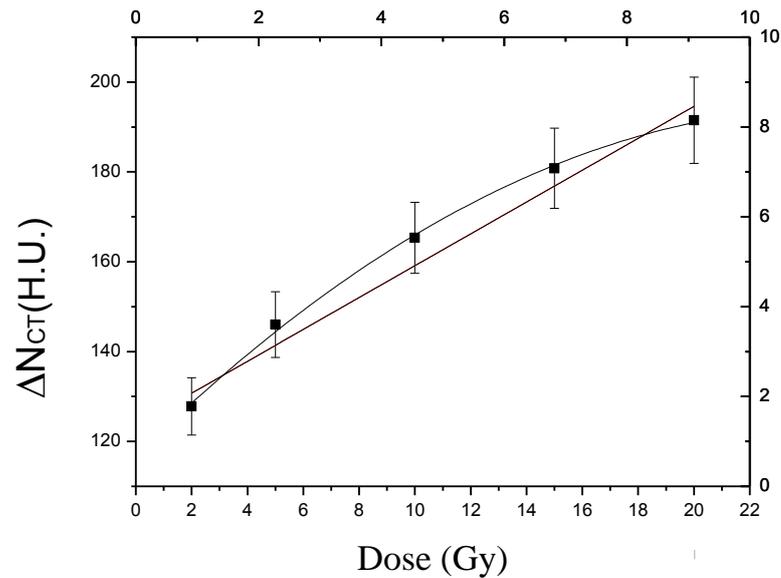


Figure5.6 : Courbe d'étalonnage établie par CT-scan en fonction de la dose pour les gels irradiés à 6MV

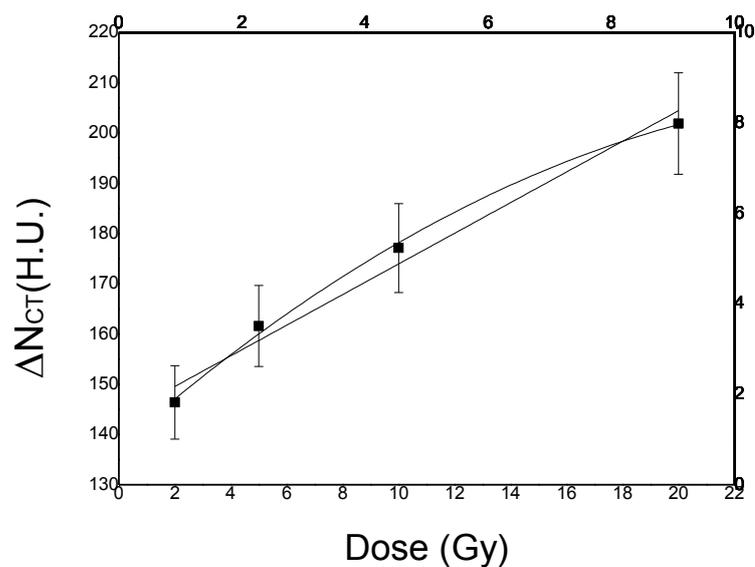


Figure5.7 : Courbe d'étalonnage établie par CT-scan en fonction de la dose pour les gels irradiés à 18MV

D'autres échantillons ont été irradiés à 6 MV allant jusqu'à 120Gy

La Figure5.8 représente la courbe d'étalonnage établie par le nombre de variations de CT en fonction de la dose pour des gels irradiés à 6 MV allant jusqu'à 120Gy. On remarque que la meilleure relation dose-réponse $y = 0.91x^2 - 2.71x + 94.04$ avec $R^2 = 0.99$ est quadratique et non linéaire.

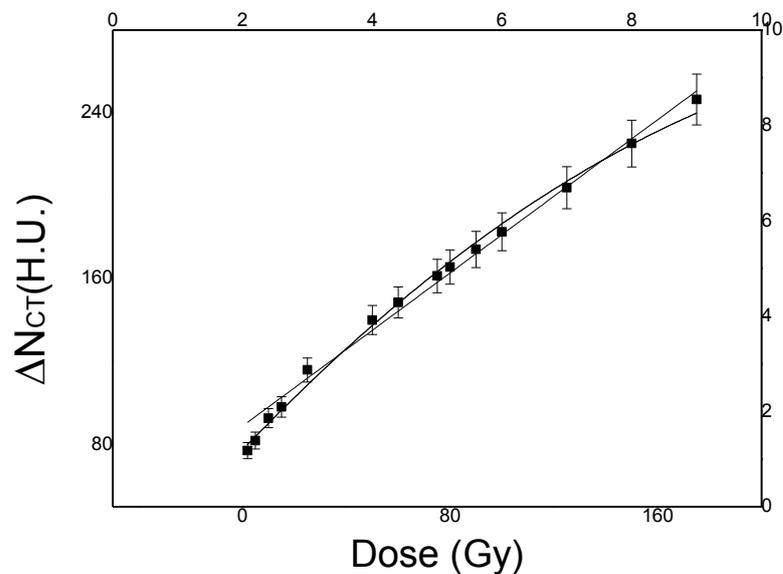


Figure5.8 Courbe d'étalonnage établie par CT-scan en fonction de la dose pour des gels irradiés jusqu'à 120Gy à 6M V

Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse de Watanabe [3]. D'après les résultats des trois courbes de calibrations nous pouvons supposer qu'au-delà d'une dose de 20Gy la réponse en dose est quadratique et non linéaire.

5.4.2.2 Dose en profondeur

La dose de profondeur du profil représente le pourcentage de variation de la dose en fonction de la profondeur (la pénétration du faisceau d'irradiation).

La Figure5.8 représente le PDD calculé référencé au laboratoire SSDL qui est basée sur une mesure utilisant une chambre d'ionisation.

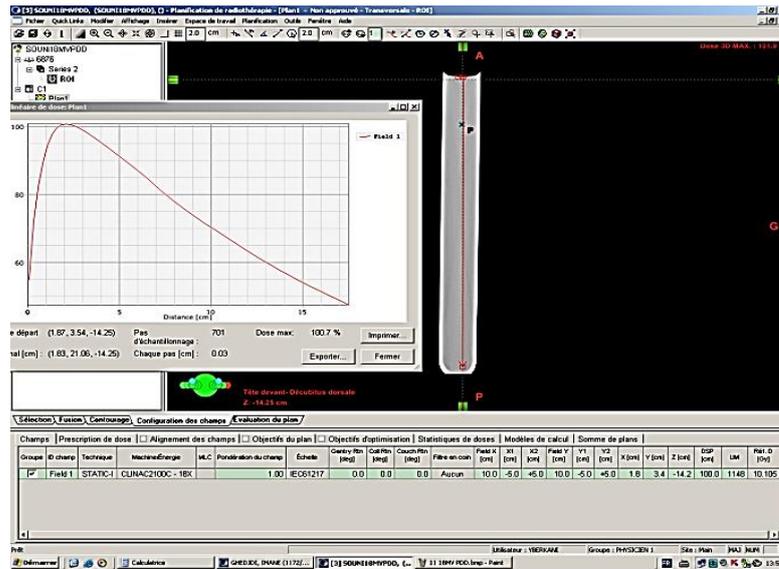


Figure5.9 : PDD chambre d'ionisation.

Figure5.10 représente le PDD du gel MAGIC irradié à 6MV et la Figure5.11 montre la comparaison entre PDD calculée référencée au laboratoire SSDL avec celui du MAGIC gel

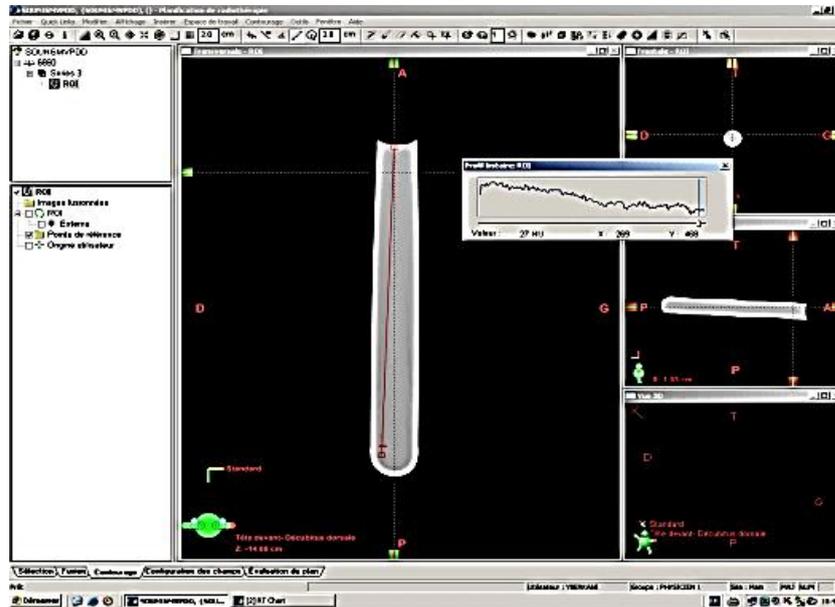
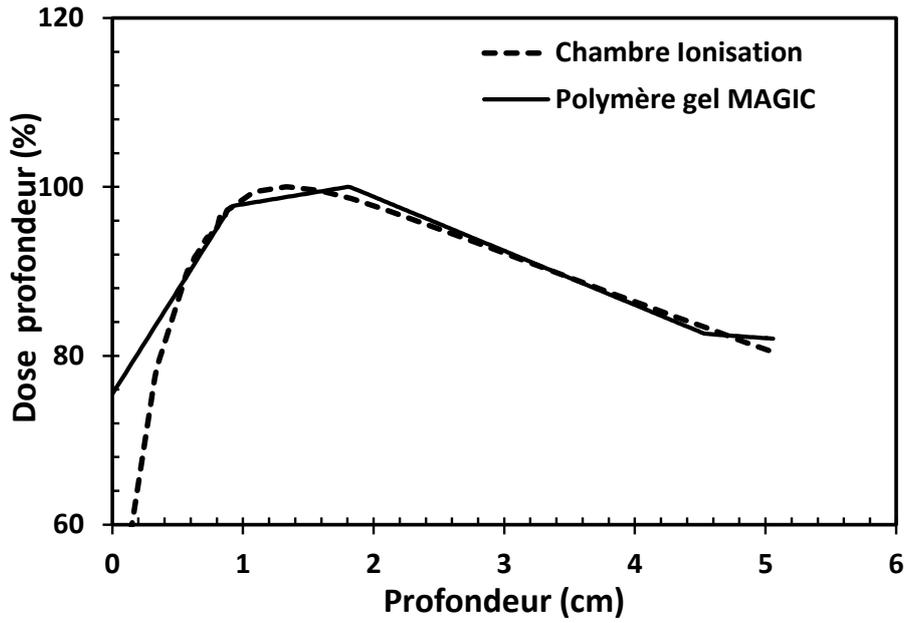


Figure5.10: PDD Gel MAGIC pour un faisceau 6MV



5.11 : Comparaison des PDD entre chambre d’ionisation et MAGIC gel polymère pour un faisceau de 6 MV

La Figure 5.12 représente le PDD du gel MAGIC irradié à 18MV et la Figure 5.13 montre la comparaison entre PDD calculée référencée au laboratoire SSDL avec celui du MAGIC gel

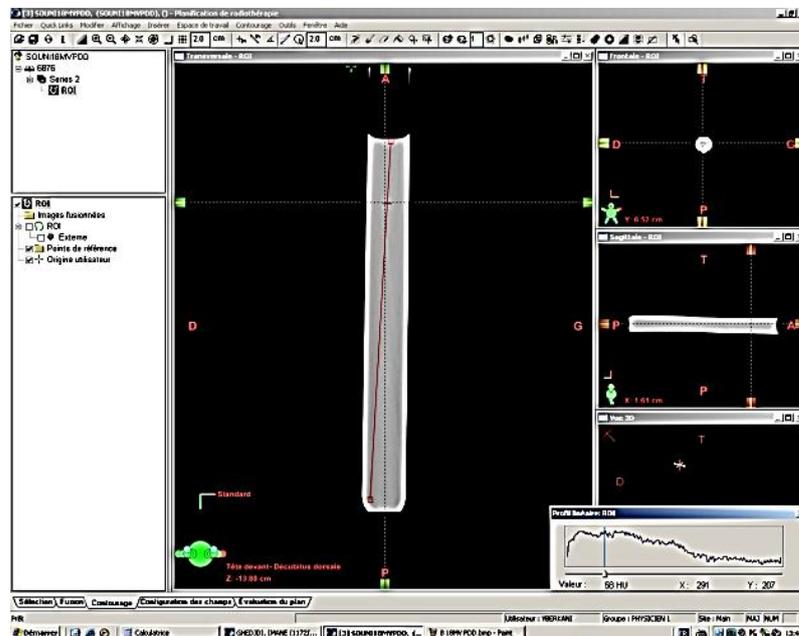


Figure 5.12 :PDD gel MAGIC pour un faisceau 18MV

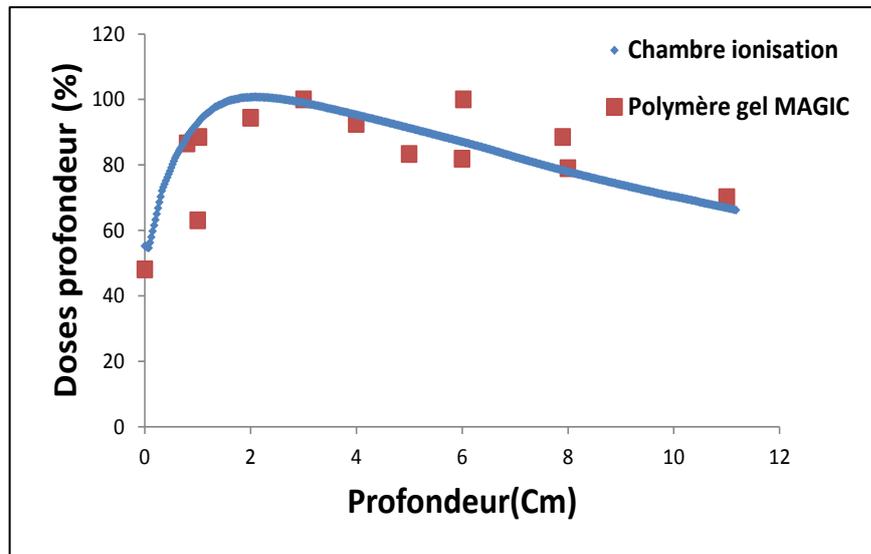


Figure 5.13 Comparaison des PDD. Chambre d'ionisation et MAGIC gel polymère pour un faisceau de 18 MV

La dose en profondeur profile (PDD) représente la variation de la dose en fonction de la profondeur, comme indiqué sur la Figure 5.10 (6mv) et Figure 5.12 (18Mv). Les distributions de dose obtenues avec la dosimétrie 3D ont été comparées à celles calculées avec le système de planification de traitement, qui sont basées sur des mesures effectuées avec une chambre d'ionisation Figure 5.9. La comparaison a été calculée avec la dose dans une coupe axiale à travers l'isocentre. Comme on peut le voir sur la Figure 5.11 pour un faisceau de rayons X de 6 MV et Figure 5.13 pour un faisceau de 18 MV, les doses de profondeur mesurées lors de l'utilisation du gel correspondaient bien aux mesures effectuées dans la chambre d'ionisation.

5.4.2.3 Profil de doses

Les Figures 5.14 et 5.15 représentent le Profil dose de la Chambre d'ionisation et du gel MAGIC respectivement pour un champ de 10x10. Nous remarquons que le profil du gel MAGIC est en bon accord avec celui de la chambre d'ionisation dans la zone homogène et la pénombre.

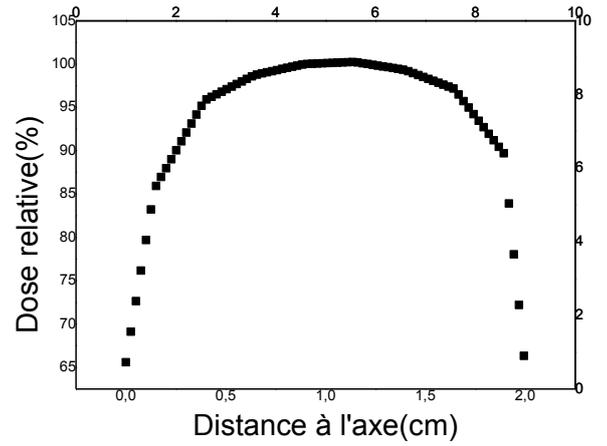
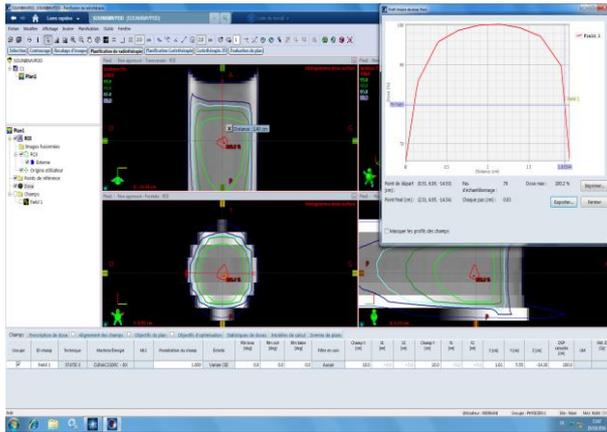


Figure5.14 : Profil dose Chambre d'ionisation

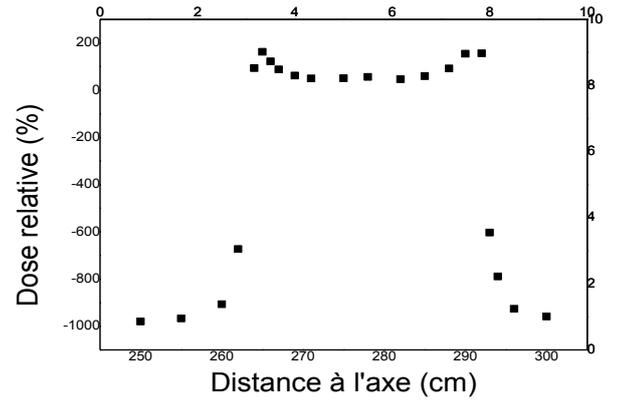
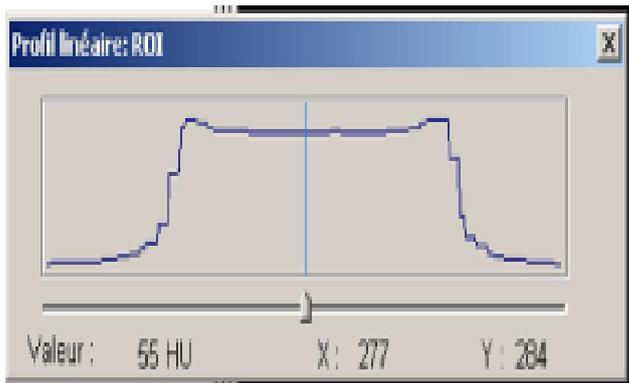


Figure5.15 : Profile dose gel MAGIC pour un faisceau 6MV

5.4.2.4 : Precision

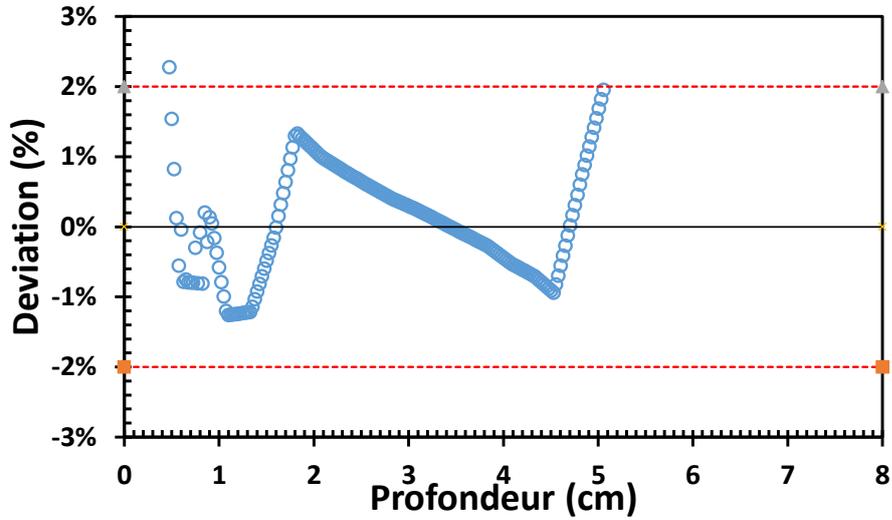


Figure16 : Déviation standard du gel MAGIC par rapport à la chambre d'ionisation pour un faisceau 6 MV

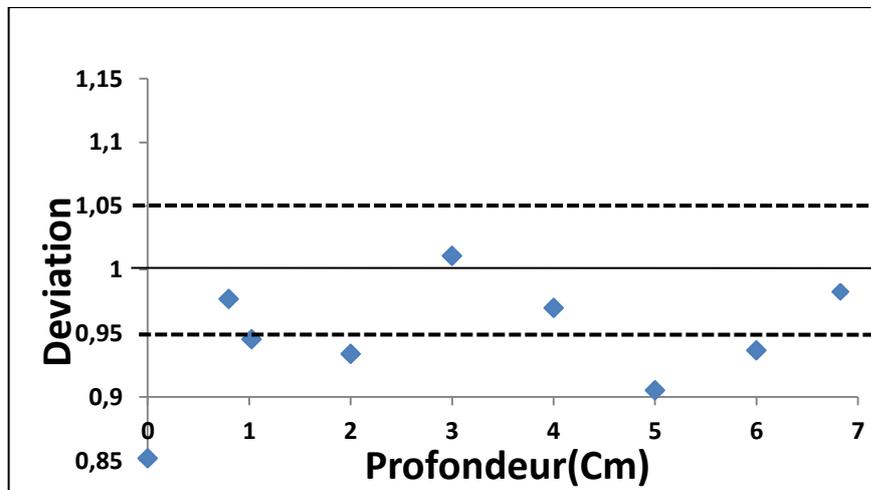


Figure17 : Déviation standard du gel MAGIC par rapport à la chambre d'ionisation pour un faisceau 18 MV

Comme on le sait, le pouvoir d'absorption du rayonnement, qui correspond à l'absorption par unité de distance par unité de dose, dépend du matériau du dosimètre et des échantillons d'étalonnage. Des erreurs compromettant la précision peuvent se produire à différents stades de la procédure de dosimétrie, comme illustré dans les Figure 5.16 et

Figure 5.17 qui représentent les écarts du gel MAGIC par rapport aux mesures de la chambre d'ionisation. Pour des profondeurs comprises entre 0,5 cm et 5 cm, les écarts sont inférieurs à $\pm 2\%$. Ceci est conforme aux recommandations de Venselaar et al [89].

5.4.2.5 Sensibilité par rapport aux deux faisceaux

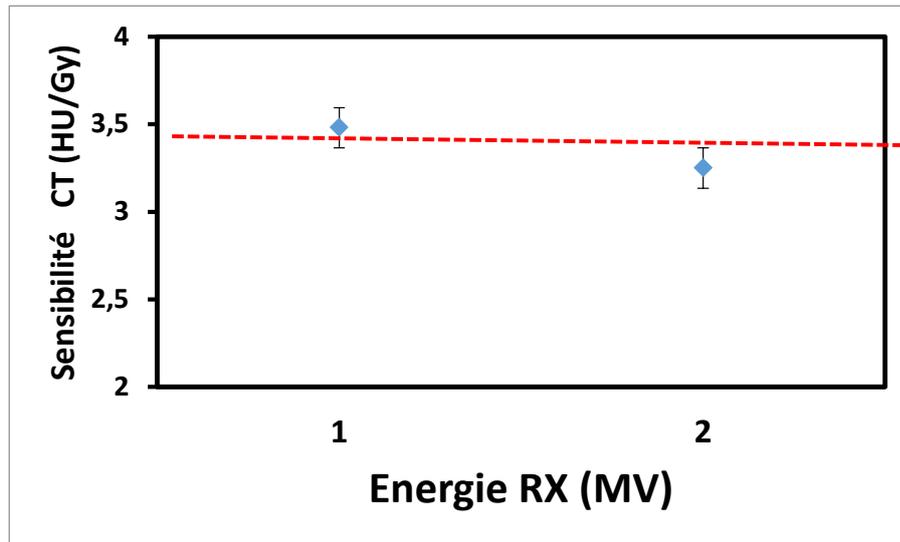


Figure 18 : Sensibilité par rapport aux faisceaux 6MV et 18MV

Nous remarquons que le faisceau à 6 MV est plus sensible que celui de 18MV.

5.4.3 : Etude de la stabilité

Les courbes d'étalonnage rapportées sur la Figure 5.19 ont été obtenues par le nombre de variations de CT (ΔN_{CT}) en fonction de la dose des échantillons de gel MAGIC contenus dans des tubes, irradiés à des moments différents 24, 48 heure et 7 jours après la préparation.

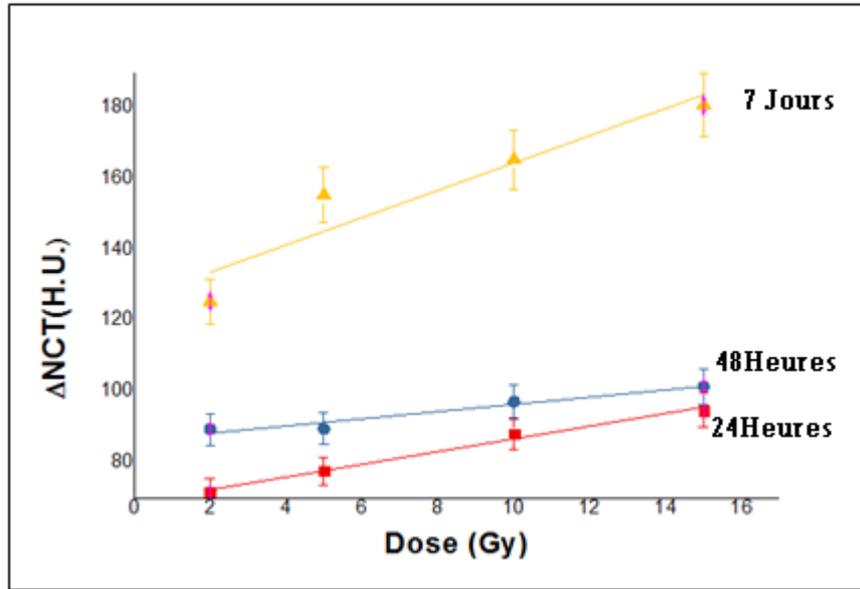


Figure 5.19 : Variation du nombre CT en fonction de la dose pour différentes périodes ; 24h 48h et 7 Jours

Nous remarquons que la courbe établit après 24 h représente une meilleure linéarité par rapport à celle de 48 h et au-delà de 48 heures (7 jours), la droite perd sa linéarité. On confirme que la période de lecture par CT-Scan pour une meilleure linéarité est de 24 heures.

CONCLUSION

La dosimétrie avec gel polymère reste l'un des outils les plus prometteurs pour mesurer les distributions de doses de radiothérapie 3D. L'ensemble du processus, y compris la préparation, la caractérisation et l'étalonnage a été présenté.

Les résultats obtenus ont démontré et confirmé que le gel MAGIC est un outil dosimétrique très performant pour la mesure de doses 3D. L'amélioration de la méthode de préparation du gel MAGIC a donné des résultats satisfaisants en termes de stabilité. De plus, l'utilisation de quatre techniques complémentaires d'analyse physico-chimique tel que IRTF, HPLC, SEM et UV-Visible a permis de mieux comprendre le mécanisme de polymérisation sous irradiation gamma.

En effet, l'analyse IRTF a mis en évidence l'effet des rayons gamma sur les principaux groupements fonctionnels du gel polymère et l'identification de certains groupements actifs tels que les groupes hydroxyle, carboxylate et amine. Le rôle de la gélatine a également été mis en évidence dans le processus de polymérisation. A partir des résultats HPLC, il a été suggéré que la gélatine est un composant indispensable dans le processus de polymérisation, en particulier à faible dose. Ces résultats sont en bon accord avec ceux rapportés par Hayashi et al. [102] et confirment que le rôle de la gélatine est important au début du processus de polymérisation car il pourrait jouer le rôle de déclencheur, ainsi qu'à fortes doses lorsqu'un réseau tridimensionnel réticulé de haute densité pourrait être créé, il faciliterait la fixation de P.M.A. dans la matrice de gélatine et empêcherait leur diffusion dans la solution.

Les analyses spectrophotométriques UV-Visible et MEB ont fourni les informations primaires sur les modifications induites par le rayonnement gamma. Les observations au MEB ont indiqué que les particules polymérisées sont incluses dans des macromolécules de gélatine et fixés spatialement, confirmant le rôle de la gélatine et de la capacité de ce dosimètre à enregistrer une dose 3D en milieu continu. La taille des particules

polymérisées de (288-333 nm) dans un gel MAGIC irradié aux rayons gamma est en bon accord avec celles obtenues par Heather et Gore [99] en utilisant un gel MAGIC 2 (270-334nm). De plus, les résultats UV-Visible ont montré que la précision de la dose mesurée par le gel polymère MAGIC dépend de l'équation de calibration utilisée pour convertir le signal brut à la dose absorbée. L'utilisation d'une courbe d'étalonnage appropriée est essentielle pour réaliser l'étalonnage «absolu» dans ce cas. Depuis les particules polymérisées qui sont à l'origine du signal diffusé pour le système de lecture, UV-visible présente des évolutions quadratiques en fonction de la dose absorbée, un étalonnage linéaire entraînerait des erreurs fortement accrues et n'est donc pas recommandé pour ce système. Si nous voulons améliorer la précision de la mesure de dose, il est recommandé d'utiliser une relation d'étalonnage polynomiale du second ordre et non linéaire, en particulier pour les systèmes de lecture basés sur le principe d'atténuation tel que la tomodensitométrie optique ou à rayons X qui est en bon accord avec Hypothèse de Watanabe [3]. Il a été démontré qu'avec une courbe d'étalonnage appropriée, le gel MAGIC pouvait atteindre la haute précision (inférieure à 2%) requise pour qu'un dosimètre soit considéré comme un dosimètre à rayonnement absolu.

Les courbes d'étalonnage de CT Scan indiquent que la technique CT fournit une localisation précise des gradients de dose élevés. Ainsi, les résultats présentés montrent que cette technique a le potentiel d'être un outil précieux et pratique de vérification de dose 3D pour la radiothérapie.

Les travaux futurs impliquent des applications à de petits champs avec des distributions de doses plus complexes et l'amélioration de la résolution de la dose grâce à l'optimisation de la composition du gel pour maximiser le signal obtenu par des images CT - rayons X pour le traitement par radiothérapie.

REFERENCES

- [1] Webb, S. "Intensity Modulated Radiation Therapy". Series in medical physics. Institute of cancer Research and Royal Marsden. NHS Trust, Sutton, Surrey, UK. (2001)
- [2] Schreiner, L.J., "Reviewing three dimensional dosimetry : basics and utilization as presented over 17 Years of DosGel and IC3Ddose". 9th International Conference on 3D Radiation Dosimetry. J. Phys.: Conf. Series 847 . (2017).
- [3] Watanabe, Y. and Warmington, L. : "Three-dimensional radiation dosimetry using polymer gel and solid radiochromic polymer: from basics to clinical applications". W. J. Radiol. 9,112-125. (2017).
- [4] Baldock, C., De Deene, Y., Doran, S., Ibbott, G., Jirasek, A., Lepage, M., McAuley, K.B., Oldham, M. and Schreiner, L.J. "Polymer gel dosimeter" . Phys. Med. Biol.55, 1-63. (2010)
- [5] Baldock, C., "Historical overview of development of gel dosimeter another personal perspective". J. Phys. Conf. Series164015 (2002).
- [6] Baldock, C., "Review of gel dosimetry: a personal reflection". J. Phys. Conf. Series777 - 012 029. (2017).
- [7] Y.DeDeene, and C. De Wagter: " Artefacts in multi- echo T2 imaging for high precision gel dosimetry: III.Effects of temperature drift during scanning", Physics in medicine and Biology, vol46 pp.2697-2712, (2001).
- [8] Baldock C:"X-ray computer tomography, ultrasound and vibrational spectroscopic evaluation techniques of polymer gel dosimeters":Journal of Physics: Proc. 3rd Int. Conf. on Radiotherapy Gel Dosimetry, IOP, 136–41 (2004).
- [9] Lepage, M. "Proceedings of the 4th International Conference on Radiation Therapy Gel Dosimetry", J. Phys. Conf. Series56 (2006)
- [10] Maris, T.G. and Pappas, E., "Proceedings of the 5th International Conference on Radiation Therapy Gel Dosimetry 2008", J. Phys. Conf. Series164. (2009)
- [11] Oldham, M. and Newton, J., "Proceedings of the 6th International Conference on Radiation Therapy Gel Dosimetry". J. Phys.: Conf. Series. 250. (2010).
- [12] Thwaites, D. and Baldock, C., "Proceedings of the 7th International Conference on Radiation Therapy Gel Dosimetry 2012" . J. Phys. Conf. Series 444. (2013)
- [13] Bäck, S. and Olsson, L.E., "Proceedings of the 8th International Conference on Radiation Therapy Gel Dosimetry 2014". J. Phys.: Conf. Series 573. (2015)
- [14] DOSGEL " 2nd International conference on Radiotherapy Gel dosimetry"

Australia Queensland University of Technology Brisbane, (2001)

- [15] DeDeene, Y and De Wagter C.: Artefacts in multi- echo T2 imaging for high precision gel dosimetry: III.Effects of temperature drift during scanning, *Physics in medicine and Biology*, vol46 pp.2697-2712, (2001)
- [16] Schreiner, L.J., “True 3D chemical dosimetry (gels, plastics): Development and clinical role” *J. Phys. Conf. Ser.* 573-012003. (2015)
- [17] De Deene, Y. and Vandecasteele, J. “On the reliability of 3D gel dosimeter ”. *J. Phys. Conf. Series* 444.1(2013)
- [18] Jirasek, A. and Hilts, M. “Dose calibration optimization and error propagation in polymer gel dosimeter” *Phys. Med. Biol.*59, 597-614. (2014)
- [19] Jirasek, A. and Hilts, M., “An overview of polymer gel dosimetry using X-ray CT”. *J. Phys. Conf. Series.* 164 - 012038. (2009)
- [20] Watanabe, Y., Akimitsu T., Hirokawa Y., Mooij R.B. and Perera G.M., “Evaluation of dose delivery accuracy of Gamma Knife by polymer gel dosimetry”. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*; 6: 133-142. (2005)
- [21] Watanabe, Y. and Kubo H. A., “Variable echo-number method for estimating R2 in MRI-based polymer gel dosimetry” *Med. Phys.* 38: 975-982.22 (2011)
- [22] Attix : “ Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry” (1986)
- [23] Johns and Cunningham. “ The Physics of Radiology”. (1983)
- [24] Gore J C, Ranade M, Maryanski M J and Schulz R J: “Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: I. Development of an optical scanner” *Phys. Med. Biol.*41 2695–704 (1996)
- [25] Maryanski M J, Schulz R J and Gore J C: “Three dimensional detection, dosimetry and imaging of an energy field by formation of a polymer in a gel” US Patent No. 5,321,357 (1994).
- [26] Baldock C, Rintoul L, Keevil S F, Pope J M and George G A:” Fourier transform Raman spectroscopy of polyacrylamide gel (PAGs) for radiation dosimetry” *Phys. Med. Biol.* 43 3617–27 (1998)
- [27] Hilts M, Audet C, Duzenli C and Jirasek A: “Polymer gel dosimetry using x-ray computed tomography: a feasibility study” *Phys. Med. Biol.* 45 2559–71(2000)
- [28] Mather M L, De Deene Y, Whitakker A K, Simon G P, Rutgers R and Baldock C “Investigation of ultrasonic properties of PAG and MAGIC polymer gel dosimeters” *Phys. Med. Biol.* 47 4397–409 (2002)
- [29] Blanc D, “Physique Nucléaire”, 2^{ième} édition, Ed.Masson (1991).
- [30] Khan FM: “The physics of radiation therapy”, 3rd edn. Williams and Wilkins, Baltimore (1994)
- [31] DeDeen ,Y, Vergote K, Claeys C and DeWagter C: “The fundamental radiation properties of normoxic polymer : gel dosimeters: a comparison between a methacrylic acid based gel and acrylamide based gels” *Phys. Med.Biol.* 51 653–73 (2006)
- [32] Tabata Y, Saito B., “Macromol.Chem.”, (1964) 76, 8.
- [33] Makhlis F.A, “Radiation Physics and Chemistry of Polymers”, John Wiley and

- Sons, New York, (1975),
- [34] Charlesby A., "Atomic Radiation and Polymers", Pergamon Press, (1960).
- [35] Venkatesant T, Calcagno L., Elman B.S et Al., "Ion Beam Effects in Organic Molecular Solids and Polymers, Ion Beam Modification of Insulators", Ed. Mazzoldi and Arnold, (1987).
- [36] Dole M., "The Radiation Chemistry of Macromolecules", Vol1, Academic Press, New York (1972).
- [37] Chapiro A et Legri P, « Eur. Polym. J. », 25, 3, 305 (1989)
- [38] Chapiro A, "Radiation Chemistry of Polymers Systems", Interscience Publisher, (1962).
- [39] Oshima A., Ikeda S., Seguchi T., "Change of Molecular Motion of Polytetrafluoroethylene (PTFE) by Irradiation Induced Crosslinking Radiat." Phys. Chem 49, 581-588. (1997)
- [40] Lappan U., Geissler U., Lunkwitz K., "Modification of Polytetrafluoroethylene by Electron Beam Irradiation in Various Atmospheres", Nucl. Instrum. Meth. B, 151, 222-226. (1999)
- [41] Pauwels J., Van Gestel J., Van Decastele C. et al., "Irradiation test of Thin Substrate Materials for Nuclear targets", Nucl. Instrum. Meth. A, (1985),
- [42] Gedde U.W., Pellfolk K., Braun M, et al., "Ion Irradiation of Polypropylene", J. Appl. Polym. Sci., 39, 477-482. (1990)
- [43] Birkinshaw C, Buggy M., Daly S, "Polym. Degrad. and Stability", 22, 285. (1988)
- [44] Gore J C, Kang Y S and Schulz R.J. "Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging" Phys. Med. Biol. 29 1189-97 (1984).
- [45] Fricke H and Morse S: "The chemical action of roentgen rays on dilute ferrous sulfate solutions as a measure of radiation dose": Am. J. Roentgenol Radium Ther. Nucl. Med. 18, 430-2 (1927).
- [46] Gore J C, Yang Y S and Schulz R I "Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging" Phys. Med. Biol. 29, 1189-97 (1984).
- [47] Kron T, Jonas D and Pope J M: "Fast T1 imaging of dual gel samples for diffusion measurement in NMR dosimeter gels": Magn. Reson. Imaging. 15, 211-21 (1997).
- [48] Rae W I D, Willemse C A, Lotter M G, Engelbrecht J S and Swarts J C : "Chelator effect on ion diffusion in ferrous-sulfate-doped gelatin gel dosimeters as analyzed by MRI" : Med. Phys. 23, 15-23 (1996).
- [49] Harris P, Piercy A and Baldock C: "A method for determining the diffusion coefficient in Fe (II/III) radiation dosimetry gels using finite elements" : Phys. Med. Biol. 29, 1189-97 (1984).
- [50] Day M J and Stein G: "Chemical effects of ionizing radiation in some gels" . Nature 166, 146-7 (1950).
- [51] Alexandre, P., Charlesby, A. and Ross, M., "The degradation of solid polymethylmethacrylate by ionizing radiation" . Proceeding of the Royal Society,

(A223) 3921954

- [52] Hepworth., J. S.P Leach and S.J.Doran, “Dynamic of polymerization in polyacrylamide gel (PAG) dosimeters: II modeling oxygen diffusion”, physics in medicine and Biology vol, 44, pp.1875-1884, (1999).
- [53] Kennan R.P, K.A Richardson, JZhong, M.J Maryanski and J.C. Gore, “The effects of cross-link Density and chemical Exchange on magnetization transfer in polyacrylamide gels”, Journal of magnetic resonance, Series B? vol.110, pp.267-277, (1996)
- [54] Murphy, P.S, V.P Cosgrove, M.O Leach and S.Webb. “A modified polymer gel for radiotherapy dosimetry assessment by MRI and M.R.S”, Physics in Medicine and Biology, vol. 45, pp 3213-3224, (2000).
- [55] Senden. R.J, p.De jean, K.B Mc Auley and L.J Schreiner, “Polymer gel dosimeters with reduced toxicity”.
- [56] Maryanski M J, Schulz R J, Ibbott G S, Xie J, and Gore J C “Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions in tissue-equivalent polymer-gel dosimeters. In proceeding of Society of Magnetic Resonance in Medicine 1994
- [57] Maryanski MJ, Gore J C and Schulz R J: “3D radiation dosimeter by MRI: solvent proton relaxation enhancement by radiation-controlled polymerization and cross-linking in gels” Proc. Int. Soc. for Magnetic Resonance in Medicine (New York) (1992).
- [58] Maryanski M J, Schulz R J, Ibbott G S, Gatenby J C, Xie J, Horton D and Gore J C “Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel” dosimeter. Phys. Med. Biol. 39 1437–55 (1994).
- [59] Maryanski M. J “Radiation-sensitive polymer-gels: Proprieties and manufacturing DOSGEL’99: 65-76 (1999).
- [60] Baldock C: “Historical overview of the development of gel dosimetry” J. Phys.: Conf. Ser. 56 14–22 (2006).
- [61] Lepage M, Jayasakera P M, Back S A and Baldock C “Dose resolution optimization of polymer gel dosimeters using different monomers”. Phys. Med. Biol. 46 2665–80 (2001).
- [62] Pappas E, Maris T G, Angelopoulos A, Papparigopoulou M, Sakelliou L, Sandilos P, Voyiatzi S and Vlachos L. “A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry” Phys. Med. Biol.44 2677–84 (1999).
- [63] Y.DeDeene, andC.De Wagter: “Artefacts in multi- echo T2 imaging for high precision gel dosimetry: III.Effects of temperature drift during scanning”, Physics in medicine and Biology, vol46 pp.2697-2712, (2001).
- [64] Maryanski, M.J.,Schulz, R.J., Ibbott, G.S., Gatenby,J.C., Xie, J.,Horton, D. and Gore, J.C., “Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter”. Phys. Med.Biol. (39) 1437-1455 (1994).
- [65] Fong P M, Keil D C, Does M D and Gore J C : “Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere” Phys. Med. Biol. 46, 3105-13 (2001).
- [66] Hurley C, Venning A and Baldock C. “A study of a normoxic polymer gel dosimeter comprising methacrylic acid, gelatin and tetrakis (hydroxymethyl)

- phosphonium chloride (MAGAT)". *Appl. Radiat. Isot.* 63, 443-56 (2005).
- [67] Venning A J, Hill B, Brindha S, Healy B J and Baldock C : "Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging" *Phys. Med. Biol.* 50, 3875-88 (2005).
- [68] De Deene Y, Hurley C, Venning A, Vergote K, Marther M, Healy B J and Baldock C
"A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters" *Phys. Med. Biol.* 47, 3441-63 (2002).
- [69] Taqui Khan M M and Martell A E : "Metal ion and chelate catalyzed oxidation of ascorbic acid by molecular oxygen: CupricI and ferric ion catysed oxidation" *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4176-84 (1967).
- [70] Reddy G G, Nagabhushanam T, Venkata Rao K and Santappa M : "Polymerization of methyl methacrylate in the presence of molecular oxygen a kinetic study *Polymer*" 22, 1692-8 (1981).
- [71] Reddy G G, Nagabhushanam T and Santappa M "Oxygen-ascorbic acid-copper(II) initiating system. A kinetic study of the polymerization of methyl acrylate in aqueous medium" *Macromol. Chem.* 183, 905-13 (1982).
- [72] De Deene Y, Hurley C, Venning A, Vergote K, Marther M, Healy B J and Baldock C
" A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters". *Phys. Med. Biol.* 47, 3441-63 (2002).
- [73] De Deene Y : "Essential characteristics of polymer gel dosimeters" *J. Phys.: Conf. Ser.* 3 34–57 (2004).
- [74] De Deene Y, Hanselaer P, De Wagter C, Achten E and De Neve W: "An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter" *Phys. Med. Biol.* 45 859–78 (2000).
- [75] De Deene Y, Pittomvils G and Visalatchi S : "On the influence of the cooling rate at the accuracy of normoxic polymer gel dosimeters" *Phys. Med. Biol.* 52 2719–28 (2007).
- [76] Senden R J, De Jean P, McAuley K B and Schreiner L J : "Polymer gel dosimeters with reduced toxicity: A preliminary investigation of the NMR and optical dose–response using different monomers" *Phys. Med. Biol.* 51 3301–14 (2006).
- [77] Gambarini G, Carrara M, Marian M, Pirola L, Tomatis S, Valente M and Vanossi E: "Optical analysis of gel dosimeters: Comparison of Fricke and normoxic polymer gels" *Nucl. Instr. and Meth. B* 263, 191-5 (2007).
- [78] Maryanski M J, Zastavker Y Z and Gore J C: "Radiation dose distributions in 3D from tomographic optical density scanning of polymer gels. II: Optical properties of the BANG polymer gel". *Phys. Med. Biol.* 41, 2705-17 (1996).
- [79] Mc Auley "Modeling chemical and physical phenomena in polyacrylamide gel dosimeters" *Journal of Physics: Proc. 3rd Int. Conf. on Radiotherapy Gel Dosimetry*, Institute of Physics publishing, 159-62 (2004).
- [80] Verdu J: *Polymérisation sous rayonnement. Principes Techniques de l'ingénieur/Plastiques et composites*, Dossier AM 3 043, 1-8 (2000).
- [81] Trapp J V, Michael G, De Deene Y and Baldock C Attenuation of diagnostic

- energy photons by polymer gel dosimeters. *Phys. Med. Biol.* 47, 4247-58 (2002).
- [82] Baldock C :X-ray computer tomography, ultrasound and vibrational spectroscopic evaluation techniques of polymer gel dosimeters : *Journal of Physics: Proc. 3rd Int. Conf. on Radiotherapy Gel Dosimetry*, IOP, 136–41 (2004).
- [83] Mather M L, Whittaker A K and Baldock C: Ultrasound evaluation of polymer gel dosimeters. *Phys. Med. Biol.* 47, 1449-58 (2002).
- [84] A.J Venning, B. Hill, S. Brindha, B.J. Healy, and C. Baldock, “ Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging ”, *Physics in Medicine and Biology*, vol. 50pp. 3875-3888, (2005).
- [85] Hepworth S J, Leach M O and Dorsan S : Dynamics of polymerisation in polyacrylamide gel (PAG) dosimeters: II. Modelling oxygen diffusion. *Phys. Med. Biol.* 44,1875-84 (1999).
- [86] Baldock C, Burford R P, Billingham N, Wagner G S, Patval S, Badawi R D and Keevil S F “Experimental procedure for the manufacture and calibration of polyacrylamide gel (PAG) for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry” .*Phys. Med. Biol.* 43, 695-702 (1998).
- [87] Mc Jury, Oldham M, Cosgrove V P, Murphy P S, Doran S, Leach M O and Webb S
“Radiation dosimetry using polymer gels: Methods and applications Br”. *J. Radiation* 73, 919-29 (2000).
- [88] MacDougall N D, Pitchford W G and Smith M A “A systematic review of the precision and accuracy of dose measurements in photon radiotherapy using polymer and Fricke MRI gel dosimetry”. *Phys. Med. Biol.* 47, 107-21 (2002).
- [89] Venselaara, J., Welleweerd, H. and Mijnheer ,B. “Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems”. *Radiotherapy and Oncology* 60 191–201(2001).
- [90] Silverstein, R.M., Webster, F.X., Kiemle D.J., 2015. “Spectrometric identification of organic compounds”. Seventh edition John wiley and sons, Inc. New York.
- [91] Stuart, B.H., “Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications”. Edition John wiley and sons. New York. (2004).
- [92] Samuel, E. J. J., Sathiyaraj, P., Titus, D. and Kumar, D.S., 2015. “Particle size analysis of PAGAT gel dosimeter”. *J. Phys. Conf. Ser.* 573-012064.
- [93] Bigi ,A., Panzavolta,S.and Rubini, K). “Relationship between triple- helices and mechanical properties of gelatin film Biomaterials”, 25, 5675-5680 (2004).
- [94] De Carvalho R.A. and Grosso C.R.F: “Properties of chemically Modified Gelatin Films” . *J.Brazilian journal of chemical engineering*, Sao Paulo, N 1,PP1322-1331 (2008).
- [95] Polezze Fernandes J ,Bruno Fraccini Pastorello, Draulio Barros de Araujo, Oswaldo Baffa “ Formaldehyde increases MAGIC gel dosimeter melting point and sensitivity” *Phys.Med. Biol* (2008) 21;53(4):N53-8
- [96] Fontanille, M. and Gnanou, Y., *Chimie et physico-chimie des polymères*. Dunod,

3rd Edition, Paris, France (2013).

- [97] Abdel-Fattah, A.A., Abdel-Hamid, H. M., Radwan, R. M. “Changes in the optical energy gap and ESR spectra of proton irradiated unplasticized PVC copolymer and its possible use in radiation dosimetry”. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B; 196:279. 2002.
- [98] Wickramasinghe, N. C. “Light scattering functions for small particles”. Edition John Wiley and Son, Inc. New York. (1973).
- [99] Heather W.M., and Gore J.C., “Measurement of particle size in polymer gel dosimeters using spectrophotometry” . J. Phys. Conf. Series 56160-163. (2006).
- [100] Frisch, MJ. Trucks GW., Schlegel HB., Scuseria GE, Robb MA., Cheeseman JR., Scalmani G., Barone V, Mennucci B., Petersson GA., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov AF., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg JL., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery JA., Peralta JE., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd JJ., Brothers E., Kudin KN., Staroverov VN., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant JC., Iyengar SS., Tomasi J.,Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox JE., Cross JB., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann RE., Yazyev O, Austin AJ., Cammi R., Pomelli C., Ochterski JW., Martin RL., Morokuma K, Zakrzewski VG., Voth GA., Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD., Farkas O, Foresman JB., Ortiz JV., Cioslowski J., Fox DJ Gaussian 09, revision E.01. Gaussian Inc, Wallingford.(2009).
- [101] Wjstneckl R., Wetze F.R., Buder E., and Hermel H.“ The modification of the triple helical structure of gelatin in aqueous solution. ”. Colloid Polym Sci 266:1061-1067 (1988).
- [102] Hayashi S.I.Yoshioka, M., Usui, S., Haneda, K. and Tominaga, T.The role of gelatin in a methacrylic acid based gel dosimeter. Radiation physics and Chemistry 79, 803-808. (2010).