

Université de Montréal

**Application de la scintillation liquide pour caractériser
une source de curiethérapie par émetteurs- α diffusant**

par

Mathilde Wahl

Département de physique
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en physique

Août, 2021

Université de Montréal

Faculté des arts et des sciences

Ce mémoire intitulé

Application de la scintillation liquide pour caractériser une source de curiethérapie par émetteurs- α diffusant

présenté par

Mathilde Wahl

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Paul Charbonneau

(président-rapporteur)

Jean-François Carrier

(directeur de recherche)

Yuji Kamio

(codirecteur)

Stéphane Bedwani

(membre du jury)

Résumé

Le cancer est la première cause de mortalité au Canada. De nombreuses techniques de traitement du cancer existent utilisant la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie. En radiothérapie, les photons sont les rayonnements ionisants les plus fréquemment utilisés, cependant les particules α présentent des propriétés radiobiologiques intéressantes augmentant l'efficacité des résultats du traitement prodigué au patient. Une nouvelle technique de curiethérapie ayant recourt à des grains a été développée par Alpha Tau Medical Ltd.(Tel Aviv, Israël). Pour ce faire les grains appelés DaRT, pour Radiothérapie par émetteurs- α diffusant, sont constitués d'atomes ^{224}Ra issu d'un processus de fabrication à l'aide d'un générateur de ^{228}Th . Ces grains sont actuellement caractérisés par spectromètre- α et compteur Geiger-Muller ou chambre à puit dans le cas du contrôle de qualité. Ce projet vise à proposer une nouvelle caractérisation des grains DaRT en recourant à la scintillation liquide. La scintillation liquide permet la détection des particules α et β à l'aide de liquide scintillant et d'un compteur de scintillation. La caractérisation des grains avec la scintillation liquide permet d'établir et de quantifier la présence de trace de contamination de ^{228}Th . Cette technique de mesure de la radioactivité donne aussi la possibilité de réaliser le contrôle de qualité des grains avant son utilisation sur les patients en évaluant l'activité de ces derniers à partir des spectres obtenus par le compteur de scintillation liquide. Les spectres obtenus offrent la réalisation d'une estimation de la dose soit par la masse soit par le pouvoir d'arrêt massique des α dans l'eau. Les résultats de la dose sont comparés à des valeurs attendues de la littérature et de simulation.

Mots clés : Curiethérapie, Particules α , grains DaRT, Alpha Tau, Scintillation liquide, Calcul d'activité, Calcul de dose

Abstract

Cancer is the leading cause of death in Canada. Many cancer treatments are using chemotherapy, surgery and radiotherapy. In radiotherapy, photons are the most used ionizing radiation, however α particles have higher radiobiological impact which increases the efficiency of patient treatment delivery. Alpha Tau Medical Ltd. (Tel Aviv, Israël) has developed a new brachytherapy method using radioactive seeds. The seeds called DaRT, for Diffusing α emitters Radiation Therapy, are composed of ^{224}Ra atoms which come from ^{228}Th generator. Currently, these seeds are characterized by an α -spectrometer and Geiger-Muller counter or well chamber for quality control. This project offers a new characterization of DaRT seeds using liquid scintillation. Liquid scintillation allows α and β particles detection with the help of liquid cocktail and employing a scintillation counter. The characterization with liquid scintillation allows establishing and quantifying ^{228}Th trace contamination on the DaRT seeds. Also, it provides a method for seed quality control before they are used on patients by estimating their activity from spectrums established with the liquid scintillation counter. The spectrums obtained also give the possibility of dose estimation using either mass or mass stopping power in water. The results of the dose are compared to expected values from the literature and to simulations.

Keywords : Brachytherapy, α Particles, DaRT seeds, Alpha Tau, Liquid scintillation, Activity, Dose

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Liste des tableaux	xi
Liste des figures	xiii
Liste des sigles et des abréviations	xvii
Remerciements	xix
Chapitre 1. Introduction	1
1.1. Mise en contexte	1
1.2. Radiothérapie	1
1.3. Curiethérapie	2
1.4. Grains DaRT	7
1.5. Justification et structure du mémoire	11
Chapitre 2. La scintillation liquide	13
2.1. Principe général	13
2.2. Processus de détection	14
2.3. Analyse du spectre	18
2.4. Interférences	18
2.5. Facteur d'affaiblissement lumineux ou Quenching	21
2.5.1. Facteur d'affaiblissement lumineux chimique	22
2.5.2. Facteur d'affaiblissement lumineux de couleur	22
2.5.3. Facteur d'affaiblissement lumineux physique et d'ionisation	23
2.5.4. Paramètres indicateurs de l'affaiblissement lumineux	24

2.5.5.	Courbe d'affaiblissement	27
2.6.	Paramètre de performance	28
2.6.1.	Bruit de fond	29
2.6.2.	Efficacité de comptage	29
2.6.3.	Figure de mérite	29
2.6.4.	Test du Chi-carré	29
2.7.	Liquide scintillant	30
2.8.	Comptage par rayonnement de Cerenkov	31
2.9.	Préparatifs pour les expériences	31
Chapitre 3.	Description des expériences	33
3.1.	Mesure du bruit de fond	33
3.2.	Étude préliminaire: Quantification du Xofigo	33
3.2.1.	Première expérience: Estimation de la dose à l'os par scintillation liquide..	34
3.2.2.	Seconde expérience: Impact du volume de liquide scintillant	34
3.3.	Étude des grains de curiethérapie DaRT	35
3.3.1.	Quantification de la présence de contamination de Thorium-228	35
3.3.2.	Contrôle de qualité des grains DaRT	36
Chapitre 4.	Méthodologie de l'analyse des résultats	45
4.1.	Visualisation des spectres	45
4.2.	Calcul de l'activité et de l'efficacité	46
4.3.	Calcul du débit de dose	47
4.4.	Calcul de la dose	48
4.5.	Vérification de la dose	49
4.5.1.	Vérification de la dose du Xofigo	49
4.5.2.	Vérification de la dose des grains DaRT	50
Chapitre 5.	Résultats	51
5.1.	Mesure du bruit de fond	51
5.2.	Étude préliminaire: Quantification du Xofigo	53
5.2.1.	Première expérience: Estimation de la dose à l'os par scintillation liquide..	53

5.2.2. Seconde expérience: Impact du volume de liquide scintillant.....	56
5.3. Étude des grains de curiethérapie DaRT	62
5.3.1. Quantification de la présence de contamination de Thorium-228.....	62
5.3.2. Contrôle de qualité des grains DaRT	65
Chapitre 6. Discussion	79
Chapitre 7. Conclusion.....	83
Références bibliographiques	87
Annexe A. Simulation de la dose des alphas.....	93

Liste des tableaux

2.1	Liquide scintillant fréquemment utilisé en LSC.	30
3.1	Récapitulatif des activités des six sources de curiethérapie DaRT	36
3.2	Récapitulatif des activités de calibration des cinq sources de curiethérapie DaRT de type <i>needle</i>	38
3.3	Récapitulatif des activités de calibration des cinq sources de curiethérapie DaRT de type <i>loading device</i>	40
5.1	Résultats de l'estimation de l'activité et de la dose pour le ^{228}Th à partir des spectres obtenus à l'aide de la scintillation liquide	65
5.2	Résultats des efficacités obtenues à partir des spectres en fonction des angles de positionnement dans lesquels les flacons ont été placés dans le lecteur	69

Liste des figures

1.1	Représentation graphique du RBE en fonction TEL pour différentes particules et différents rayonnements.	6
1.2	La chaîne de désintégration du ^{224}Ra . ©2008, Lior Azari, Reproduit avec permission.	8
1.3	Représentation schématique de l'installation du système générateur ^{228}Th -source ^{224}Ra . ©2008, Lior Azari, Reproduit avec permission.	9
2.1	Processus de détection par le compteur de scintillation liquide.	14
2.2	Fonctionnement d'un PMT.	15
2.3	Schéma représentant les composants d'un analyseur de scintillation liquide standard. Le cercle représente la fiole contenant le mélange de la solution de radionucléide et du liquide scintillant.	16
2.4	Spectre en énergie d'une particule β	17
2.5	Représentation schématique de l'impact de l'affaiblissement lumineux sur le spectre d'un β	21
2.6	Mise en avant de l'affaiblissement lumineux lors du processus de scintillation liquide.	22
2.7	Représentation schématique de l'affaiblissement lumineux en fonction de la provenance pour un spectre β	23
2.8	Visualisation du calcul du t-SIE.	26
2.9	Exemple de courbe d'affaiblissement pour le SIS et le t-SIE.	28
3.1	Chaîne de désintégration du ^{223}Ra	34
3.2	Applicateur de type <i>loading device</i>	36
3.3	Applicateur de type <i>needle</i>	37
3.4	Installation des différents grains <i>needles</i> dans les fioles.	39
3.5	Installation du grain A-7 dans le flacon.	40

3.6	Installation du gant dans la fiole.	43
4.1	Représentation graphique du pouvoir d'arrêt massique des α dans l'eau de 0 à 10 MeV provenant des données de l'ICRU	47
5.1	Mesures de 10 minutes du bruit de fond à 2 dates différentes (n=3).	52
5.2	Mesures du bruit de fond sur 10 minutes selon la quantité de liquide scintillant pour des volumes de 5 mL, 10 mL, 15 mL et 20 mL.	52
5.3	Régression gaussienne uni-modale appliquée aux données brutes du spectre de l'échantillon obtenue le jour de sa préparation.	54
5.4	Ensemble des régressions gaussiennes appliquées sur les 4 spectres obtenues à différents temps de mesure extrapolés à la valeur de l'énergie moyenne des particules α dans la chaîne de désintégration du ^{233}Ra	55
5.5	Efficacité de comptage en fonction du temps (nombre de demi-vies).	56
5.6	Validation de la dose mesurée par scintillation liquide en comparaison à des doses à l'os de références pour une activité initiale de 4.8 kBq avec 13 mL de liquide scintillant Ultima Gold (Perkin Elmer).	57
5.7	Efficacité de comptage des α en fonction du volume de liquide scintillant.	58
5.8	Efficacité de comptage des α en fonction d'une échelle temporelle.	59
5.9	SIS et t-SIE en fonction du volume de liquide scintillant ajouté en mL pour une activité de 2,89 kBq et 1,89 kBq.	60
5.10	Évolution de la dose en fonction de la quantité de volume de scintillant ajoutée dans le flacon pour une activité initiale de 2,89 kBq.	61
5.11	Validation de la dose pour l'activité initiale de 2,89 kBq en fonction de l'échelle de temps avec 16 mL de liquide scintillant Optiphase HiSafe III (Perkin Elmer)..	62
5.12	Représentation graphique de 6 spectres des grains DaRT.	63
5.13	Spectres de six sources DaRT mesurés avec le LSC.	64
5.14	Données brutes et régressions des spectres A1 et de la mesure A1 sans grains. ..	67
5.15	Interprétation des pics de la mesure de l'échantillon A1 sans grains.	68
5.16	Spectre pour chaque différent positionnement de l'échantillon dans le LSA en fonction de l'angle.	68
5.17	Étude de la variation du DBB et du temps de coïncidence sur les spectres.	69

5.18	Mesures sans grain des échantillons A1, A4 et A5. Le temps de comptage est de 10 minutes (n=3).	70
5.19	Mesure des fils coupés de grains utilisés dans les expériences. Le temps de comptage est de 10 minutes. Deux mesures ont été réalisées un jour après la réalisation de l'échantillon, une en présence des échantillons ayant les grains (sources) et une autre sans.	71
5.20	Spectre mesuré du mouchoir ayant servi à essuyer de la glycérine sur une pince. Le temps de comptage est de 10 minutes. Deux mesures ont été réalisées un jour après la réalisation de l'échantillon, une en présence des échantillons ayant les grains (sources) et une autre sans.	72
5.21	Mesures des 7 couches de mouchoir. Les couches 1 et 5 ont été en contact avec les grains A-1, A-3, A-5 et A-4 respectivement. Le temps de comptage est de 10 minutes. Deux mesures ont été réalisées un jour après la réalisation de l'échantillon, une en présence des échantillons ayant les grains (sources) et une autre sans.	73
5.22	Résultats du mouchoir en contact avec la glycérine. Le temps de comptage est de 10 minutes. Deux mesures ont été réalisées un jour après la réalisation de l'échantillon, une en présence des échantillons ayant les grains (sources) et une autre sans.	74
5.23	Résultats du mouchoir ayant essuyé les pinces en contact avec de la glycérine. Le temps de comptage est de 10 minutes. Deux mesures ont été réalisées un jour après la réalisation de l'échantillon, une en présence des échantillons ayant les grains (sources) et une autre sans.	75
5.24	Spectre mesuré de la pellicule de plastique du <i>loading device</i> en contact avec la glycérine contaminée par la source de curiethérapie. Le temps de comptage est de 10 minutes. Deux mesures ont été réalisées un jour après la réalisation de l'échantillon, une en présence des échantillons ayant les grains (sources) et une autre sans.	76
5.25	Représentation graphique de la distribution de dose relative pour la dose théorique et les estimations de la dose à partir des données expérimentales par scintillation liquide.	77

Liste des sigles et des abréviations

DART	Radiothérapie par émetteurs- α diffusant, de l'anglais <i>Diffusing Alpha-emitters Radiation Therapy</i>
HDR	Haut débit de dose, de l'anglais <i>High Dose Rate</i>
ICRU	Comité international des unités radiologiques, de l'anglais <i>International Committee for Radiological Units</i>
TEL	Transfert d'énergie linéique, de l'anglais <i>Linear Energy Transfert</i>
LDR	Bas débit de dose, de l'anglais <i>Low Dose Rate</i>
LSA	Analyseur de scintillation liquide, de l'anglais <i>Liquid Scintillation Analyser</i>
LSC	Compteur de scintillation liquide, de l'anglais <i>Liquid Scintillation Counting</i>
MIRD	Comité de la dose de rayonnement interne médical, de l'anglais <i>Medical Internal Radiation Dose</i>
PDR	Débit de dose pulsé, de l'anglais <i>Pulse Dose Rate</i>

PMT	Photo-multiplicateur, de l'anglais <i>Photomultiplier</i>
RBE	Éfficacité biologique relative, de l'anglais <i>Relative Biological Effectiveness</i>
SIS	Indice spectrale de l'échantillon, de l'anglais <i>Spectral Index of the Sample</i>
t-SIE	Index spectral transformé de l'étalonnage externe, de l'anglais <i>Transformed Spectral Index of the External Standard</i>

Remerciements

De nombreuses notions et aptitudes ont été acquises au courant de cette année de travail. Je suis fortement reconnaissant envers tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'aboutissement de ce projet. Je tiens à remercier tout particulièrement mon superviseur Jean-François Carrier et mon co-superviseur Yuji Kamio pour leur support et leur aide, ainsi que les étudiants du laboratoire: Charlotte Remy, Jasmine Duchaine et Caroline Laplante pour leur soutien durant ma maîtrise.

Je tiens à remercier profondément ma famille, mes amis et David qui me soutiennent depuis toujours...

Chapitre 1

Introduction

1.1. Mise en contexte

Le cancer regroupe un ensemble de maladies provoqué par un dérèglement cellulaire entraînant la formation de tumeur. Ce dérèglement cellulaire peut se produire dans tous les organes provoquant leur dysfonctionnement. Dans certains cas, les tumeurs se répandent dans le reste du corps, ces tumeurs secondaires sont appelées métastases. Selon Statistique Canada, le cancer représente la principale cause de mortalité au Canada et que ce soit pour le sexe féminin ou masculin [1]. Au Canada, l'incidence du cancer pour tous les sièges primaires est en moyenne par an de 150 000 personnes [2]. Les traitements du cancer se sont développés ces dernières années proposant un grand choix de traitements.

Les trois principaux traitements du cancer sont la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie. La chimiothérapie utilise des médicaments afin de détruire les cellules cancéreuses. Ces médicaments anticancéreux sont dites cytotoxiques. La chirurgie consiste à l'ablation du site tumoral ce qui peut entraîner le retrait partiel ou total de l'organe. La radiothérapie dispose de radiation de haute énergie afin de détruire les cellules tumorales. Ces techniques de traitement sont souvent utilisées de manière complémentaire. Par exemple, à la suite de l'ablation d'une tumeur, un traitement par radiothérapie pourrait être utilisé sur les tissus entourant la tumeur, afin de s'assurer d'éliminer les dernières cellules cancéreuses restantes. La radiothérapie est utilisée dans 85 % des traitements [3].

1.2. Radiothérapie

La radiothérapie est une technique utilisant les rayonnements ionisants dans le but de détruire les tissus tumoraux tout en préservant les tissus sains environnants, malgré que les radiations détruisent les cellules saines tout comme les cellules tumorales [4]. Par conséquent, des précautions doivent être prises lors de l'élaboration du traitement.

L'interaction des rayonnements ionisants sur le vivant est décrite par la radiobiologie. Un rayonnement ionisant est un rayonnement suffisamment énergétique pour qu'il provoque le déplacement de particules chargées négativement, dits électrons, ainsi que des cassures des liens chimiques dans le milieu traversé. Par conséquent, ces effets physiques déclenchent des effets chimiques qui engendrent eux-mêmes des effets biologiques. Par ionisations et excitations, les particules chargées des rayonnements ionisants déposent leur énergie pour détruire les cellules constituant la région tumorale. Cette déposition d'énergie dans le milieu est appelée la dose. La dose absorbée se définit comme l'énergie, exprimée en Joule (J), qui est absorbée par les particules ionisantes par unité de masse exprimée en kilogramme (kg) [5]. L'unité spécifique de la dose est le Gray (Gy soit J/kg). La dose absorbée s'exprime aussi par unité de temps, il s'agit alors du débit de dose (Gy/s).

La radiothérapie se divise en la radiothérapie externe et interne. En radiothérapie externe, un accélérateur linéaire de particules est utilisé afin d'émettre un rayonnement qui va irradier la région à traiter en traversant la peau et interagir avec la tumeur. La radiothérapie peut être utilisée comme le traitement principal ou à la suite d'une chirurgie. Il existe trois principales méthodes: la radiothérapie conformationnelle, la radiothérapie stéréotaxique et la protonthérapie. Les deux premières utilisent des faisceaux de photons (rayonnements électromagnétiques) et d'électrons et la dernière utilise un faisceau de protons (particules chargées positivement). Ces traitements utilisent les images du corps du patient obtenues par un scanner, appelé tomodynamomètre, afin de calculer la dose ainsi que l'emplacement des faisceaux. La radiothérapie interne est appelée curiethérapie ou brachythérapie en anglais, pour "brachy" en latin qui signifie "courte distance". Cette technique, créée par Pierre et Marie Curie aux 20^{ième} siècles, consiste à placer directement à l'intérieur du patient une source ou plusieurs scellée(s) radioactive(s) au contact ou à proximité de la cible à traiter [6]. La curiethérapie assure la livraison d'une dose élevée à la région tumorale en épargnant les tissus sains environnants en prenant avantage d'une diminution rapide de la dose avec la distance.

1.3. Curiethérapie

Une source scellée radioactive se base sur la désintégration nucléaire qui est la propriété de certains atomes, possédant trop de protons ou de neutrons pour être stables, de réarranger spontanément la structure du noyau pour atteindre un niveau d'énergie inférieur, en émettant dans le processus de l'énergie ou une particule [7]. Le niveau d'énergie le plus stable s'appelle le niveau fondamental. Un atome radioactif se nomme radioélément ou radio-isotope. Les radioéléments ont des propriétés qui diffèrent. En effet, la nature des rayonnements émis se définit en deux catégories soit particulières (électrons, protons, α ...),

soit électromagnétiques (photons). Il existe 5 types de ré-arrangement spontané de l'atome: la désintégration α , la désintégration β qui se dénombre en deux types avec $\beta-$ et $\beta+$, la capture électronique et l'émission γ .

La désintégration α consiste en l'émission spontanée par le noyau instable, dit père, d'un noyau d'hélium (${}^4_2\text{He}$), aussi appelée particule α , donnant un noyau fils. La particule α de par sa composition nucléaire est une particule chargée positivement de 2 protons. L'équation de cette désintégration se présente ainsi: ${}^A_Z X \rightarrow {}^{A-4}_{Z-2} Y + {}^4_2 \text{He}$ [8]. L'émission d'une particule ayant une énergie fixe dépendante du noyau père, la désintégration α est par conséquent qualifiée d'émission mono-énergétique.

La désintégration β est un autre mode de désintégration du noyau père. Il en existe deux types : la désintégration pure $\beta-$ et la désintégration pure $\beta+$. La désintégration pure $\beta-$ se définit comme la transformation d'un neutron en proton et émet un électron et un anti-neutrino. La désintégration s'écrit ainsi: ${}^A_Z X \rightarrow {}^A_{Z+1} Y + {}^0_{-1} e + {}^0_0 \bar{\nu}$ [9]. L'anti-neutrino émis assure la conservation de l'énergie de la transformation. La désintégration pure $\beta+$ se définit comme la transformation d'un proton en neutron et émet un positron et un neutrino. La désintégration se caractérise ainsi: ${}^A_Z X \rightarrow {}^A_{Z-1} Y + {}^0_+ e + {}^0_0 \nu$. Dans ce cas, c'est le neutrino émis qui permet la conservation de l'énergie. Contrairement à la désintégration α qui est mono-énergétique, les particules β émises voient leurs énergies variées, les particules présentent alors un spectre qualifié de continu. Ce spectre se décrit avec une énergie minimale à 0 et une énergie maximale qui dépend du noyau père, ainsi qu'une énergie moyenne correspondant au tiers de l'énergie maximale. La désintégration β est qualifiée de transformation isobarique du fait de l'absence de la modification du nombre de masse A , c'est-à-dire la somme du nombre de protons et neutrons.

La désintégration $\beta+$ se voit en concurrence avec un autre type de désintégration appelé la capture électronique. La capture électronique consiste en l'absorption par le noyau d'un des électrons périphériques et l'équation se représente comme : ${}^A_Z X + {}^0_{-1} e \rightarrow {}^A_{Z-1} Y + {}^0_0 \nu$ [9]. La capture électronique émet aussi un photon ou un électron Auger lorsque l'électron extérieur remplace l'espace vacant laissé par l'électron intérieur qui a été absorbé.

La dernière désintégration est l'émission γ qui se produit lorsque le noyau se retrouve dans un état métastable souvent après une désintégration et à par conséquent besoin d'émettre un γ pour être dans un état plus stable. L'équation de la transformation est la suivante : ${}^A_{Z+1} Y^m \rightarrow {}^A_{Z+1} Y + \gamma$ [10].

En curiethérapie, le choix de la source utilisée est important. En effet, certaines caractéristiques de ce dernier comme la nature des particules émises (photons, électrons, α) par le radioélément, la portée, ainsi que l'énergie des particules émises auront un impact sur le positionnement de la source ou des sources dans la zone à traiter et l'efficacité de destruction des cellules tumorales. La portée est le parcours que la particule réalise dans le milieu et est déterminée par le type de particule, son énergie et le milieu. En curiethérapie, le milieu est approximé à l'eau.

Une autre propriété du radioélément est la demi-vie ou période radioactive. Elle s'exprime en seconde et est notée usuellement $T_{1/2}$. Elle se définit comme l'intervalle de temps où le nombre d'atomes radioactifs est réduits de moitié. Par conséquent, pour un traitement en curiethérapie par implants permanents un compromis entre le temps de traitement et la radioprotection est nécessaire. En effet, la demi-vie doit être suffisamment longue pour que le personnel soignant ne soit pas irradié, mais assez court pour que le patient reçoive un traitement sur une période cliniquement pertinente (jours/mois).

De même, le débit de dose utilisé pour la livraison du traitement est étudié. En effet, trois différentes techniques de débit de dose sont utilisées. Le bas débit de dose (ou en anglais Low Dose Rate (LDR)) a recourt à un débit de dose variant entre 0,1 Gy/h et quelques Gy/min [6]. Dans ce cas, plusieurs sources sont disposées dans le patient de manière manuelle ou à l'aide d'un projecteur de source. Un projecteur de source permet d'envoyer et de retirer les sources des applicateurs à l'aide d'un contrôle à distance. Le haut débit de dose (ou en anglais High Dose Rate (HDR)) a recourt à des débits de doses plus élevés et c'est le développement des projecteurs de sources qui ont permis d'utiliser cette méthode. En effet, la possibilité du personnel médical de pouvoir contrôler l'implantation des sources à distance permet une meilleure protection du personnel et un traitement fractionné peut être proposé aux patients. La dernière technique est le débit de dose pulsé (ou en anglais Pulse Dose Rate (PDR)). Celle-ci consiste à utiliser toutes les heures durant quelques jours une série de traitements d'une dizaine de minutes à débit de dose moyen. Elle permet d'assurer des propriétés radiobiologiques similaire au LDR avec une source de débit élevé [6].

Dans les différentes désintégrations nucléaires, certaines émissions sont plus intéressantes que d'autres pour la curiethérapie d'un point de vue radiobiologique et anatomique. En effet, les particules β sont utilisées dans le traitement des tumeurs moyennes ou larges du fait de la longueur de parcours dans le milieu plus grande par rapport aux autres particules, cependant elles entraînent principalement des lésions superficielles. La désintégration α et la capture électronique génèrent des particules qui déposent leur énergie de manière très localisée de l'ordre du micromètre et nanomètre respectivement. Tandis

que les émissions γ ont une portée dans les tissus de quelques millimètres à quelques centimètres (en fonction de l'énergie). C'est pourquoi, actuellement, les sources de curiethérapie les plus souvent utilisées sont des γ . Cependant, les α possèdent des qualités radiobiologiques intéressantes par rapport aux γ . En effet, les α sont moins sensibles au stade de la cellule dans son cycle cellulaire ainsi qu'au niveau d'oxygénation de la cellule [11].

Un grand nombre d'émetteurs α existent, néanmoins seulement une petite partie peut être utilisée en clinique. Effectivement, la facilité d'accès du radio-isotope ainsi que les propriétés physiques peuvent rendre l'utilisation des émetteurs α plus restreinte [12]. Une des propriétés physiques des α , pouvant être une contrainte, est la portée. Les particules α ont une trajectoire relativement droite et une énergie cinétique entre 5 et 9 MeV correspondant à une portée d'environ 50-100 μm . L'intérêt premier de choisir les particules α en curiethérapie réside dans leur destruction cellulaire grâce à leur efficacité radiobiologique élevée.

En radiobiologie, deux types de cassure de brins de l'ADN existent à la suite de l'interaction des rayonnements avec les molécules qui composent l'ADN. L'ADN est constitué de deux brins moléculaires. Les cassures simples sont les plus fréquentes néanmoins ce sont les cassures doubles brins qui constituent l'assurance d'une destruction cellulaire, parce que ces cassures sont très difficiles à réparer pour les cellules induisant ainsi la mort de la cellule avec une forte probabilité. L'altération de l'ADN peut aussi être provoquée de manière indirecte, par l'intermédiaire de radicaux libres (par exemple OH^-) qui vont endommager l'ADN [13].

Le transfert d'énergie linéique (TEL) est la quantité d'énergie transférée (déposée) par la particule le long de son trajet dans le tissu par unité de longueur [14]. Il se traduit par une probabilité plus importante de destruction des cellules et plus particulièrement des cellules de la région tumorale. Le TEL s'exprime en $\text{keV}/\mu\text{m}$ et est proportionnel à la quantité d'ionisation produite. Les émetteurs de particules α ont des propriétés physiques et radiobiologiques différentes de celle des photons et des électrons. Les particules α sont qualifiées de haut TEL du fait d'un TEL d'environ 100 à 200 $\text{keV}/\mu\text{m}$, contrairement au TEL oscillant entre 0,2 et 2 $\text{keV}/\mu\text{m}$ pour l'émission d'un rayonnement γ qualifié alors de bas TEL [15]. Une particule présentant un haut TEL augmente la probabilité de destruction des cellules cancéreuses pour une même dose absorbée. Cette augmentation s'explique parce qu'il existe une valeur de TEL pour laquelle la probabilité de cassure double brins est optimale. En effet, les brins d'ADN sont espacés de 2 nm, ainsi si un faisceau crée des ionisations tous les 2 nm la cassure double brin peut se produire de façon optimale. Ce phénomène correspond à un TEL d'environ 140 $\text{keV}/\mu\text{m}$.

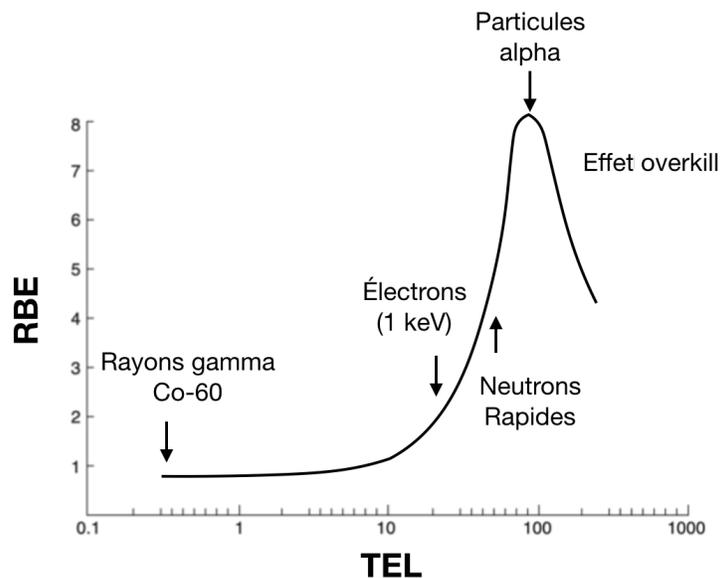


Fig. 1.1. Représentation graphique du RBE en fonction TEL pour différentes particules et différents rayonnements.

L'efficacité biologique relative (RBE) est une autre mesure en radiobiologie permettant de prédire le rayonnement ionisant qui aura l'effet le plus important pour la destruction cellulaire [16]. Le RBE est un paramètre qui s'établit pour un effet biologique donné. En effet, le meilleur rayonnement entre deux est déterminé lorsque moins de doses est nécessaire pour obtenir le même effet biologique. Le RBE ne dépend pas seulement du rayonnement ionisant, il dépend aussi du type de cellule. Le comportement diffère d'une cellule à une autre. Par exemple, entre une cellule saine et une cellule cancéreuse le résultat ne sera pas le même pour un même rayonnement.

Le TEL et le RBE sont reliés. En effet, comme il est possible de voir sur la figure 1.1 [16], plus le TEL augmente plus le RBE est élevé, même si une diminution est constatée à très haut TEL (effet overkill). Cela s'explique par le fait que les particules avec un haut TEL, comme les α , entraînent plus d'ionisations et de cassure doubles brins. De ce fait, les probabilités de destruction cellulaire et d'apoptose augmentent. L'apoptose est la mort cellulaire programmée.

Des mécanismes indirects peuvent augmenter l'impact et la létalité des particules α . Il s'agit entre autres de l'effet cross-fire, de l'effet bystander et de l'effet abscopal. En thérapie par radionucléides, l'effet cross-fire définit la capacité d'une particule d'induire des dommages aux cellules voisines non-lié au radionucléide ce qui est intéressant pour les tumeurs hétérogènes [12]. L'effet bystander constitue les dommages de l'ADN des

cellules entourant les cellules irradiées, mais qui n'ont pas été directement exposées aux rayonnements [17]. Cet effet n'est pas encore totalement compris, mais des hypothèses portant sur l'oxygénation extracellulaire ou l'instabilité chromosomique ont été émises. L'effet abscopal correspond à la capacité à induire une réponse immunitaire naturelle en réponse à une irradiation. Cela s'explique par l'inflammation provoquée par la destruction des cellules tumorales en réaction à l'irradiation du site ce qui favorise la présentation d'antigènes et la production de cellules dendritiques qui vont pouvoir agir à distance et potentiellement aider à détruire d'autres cellules tumorales.

De plus, pour les particules ayant un TEL élevé, l'efficacité de destruction cellulaire est indépendante de l'oxygénation cellulaire. En effet, la quantité d'oxygène présent dans les tissus a un impact sur l'efficacité de la radiothérapie. Plus les tissus sont oxygénés, plus des radicaux libres sont formés augmentant les dommages cellulaires. Cependant, comme les particules à haut TEL sont plus sujettes à provoquer des cassures doubles brins, ainsi l'action des radicaux libres n'est pas nécessaire pour provoquer la destruction des cellules [18].

1.4. Grains DaRT

En radiothérapie, les particules α ne sont pas utilisées pour le traitement de tumeur solide primaire. DaRT, pour Diffusing Alpha-emitters Radiation Therapy, propose l'utilisation de sources radioactives α ayant de petites activités [19]. Cette technique a été introduite pour la première fois en 2007 [11]. Pour ce faire, un parent émetteur α se désintégrant continuellement produisant des noyaux fils α de courtes périodes, sur la surface de la source, est utilisé [20]. Les noyaux fils forment une zone de destruction des cellules tumorales grâce à des effets de diffusion et de convection (vasculaire et interstitiel) où une dose létale est délivrée par l'intermédiaire des désintégrations α . Pour s'assurer que DaRT soit efficace thérapeutiquement pour le traitement des tumeurs solides, les sources sont placées avec un espacement de quelques millimètres, ce qui est moins que dans le cas de la curiethérapie utilisant les photons [21].

Les premières études sur des tumeurs carcinomales implantées dans des souris sont prometteuses, car elles montrent un retardement du développement tumoral et une augmentation de la durée de vie du sujet [15][22]. Par la suite, des implantations dans les humains ont été réalisées permettant l'estimation des seuils de tolérance de l'activité pour les traitements (quelques mCi) [23]. D'autres études ont montré que la combinaison des sources DaRT avec un traitement de chimiothérapie améliorerait la capacité antitumorale dans le cas de métastases et ce pour différentes lignées cellulaires humaines implantées dans des

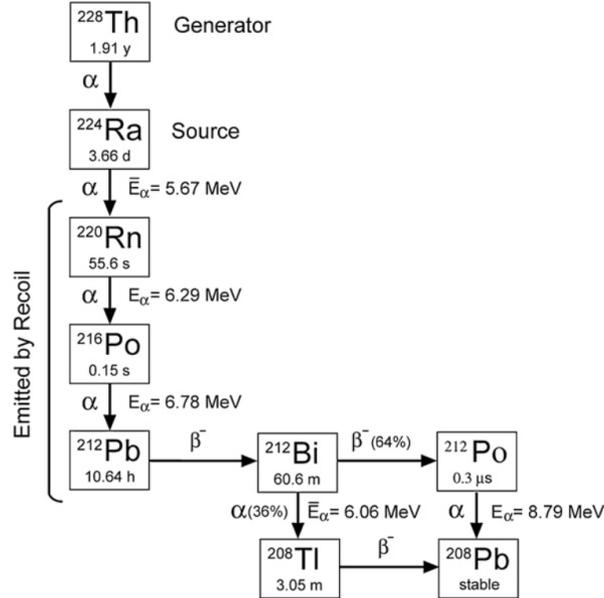


Fig. 1.2. La chaîne de désintégration du ^{224}Ra . ©2008, Lior Azari, Reproduit avec permission.

souris (cellules carcinomales [24], pancréas [25][26], prostate [27], colon [28][29]). Cet effet synergétique positif est aussi constaté dans le cas de l'association avec des inhibiteurs immunosuppresseurs [30][31][32]. Le traitement par DaRT a montré que la réponse dépendait de la lignée cellulaire et que les tumeurs répondant le mieux sont celles avec une radiosensibilité cellulaire intrinsèque supérieure [33]. Les premières implantations dans des tumeurs de la peau et ORL ont été réalisées sur des humains. L'utilisation des grains n'a pas montré de toxicités majeures tout en démontrant une réponse significative de la tumeur [34]. De plus, un traitement local de la tumeur avec des grains DaRT a provoqué une réponse sur des métastases mettant en avant la possibilité d'un effet absopal avec l'utilisation de ces grains [35].

DaRT compense la petite portée des α en utilisant la diffusion des atomes ce qui permet un éloignement des particules α de la source [36]. Ce phénomène peut se comparer à celui de la fragmentation d'une bombe qui émet un grand nombre d'éléments dans toutes les directions. En effet, l'explosion primaire des fragments de la bombe crée un nuage continu qualifiable de seconde explosion. Cependant, dans le cas de DaRT, l'émission par la source des alpha se réalise de manière continue [21].

Les émetteurs- α sont émis par la source par un phénomène de recul, c'est-à-dire que lorsqu'un atome radioactif émet une particule α , avec une énergie entre 6 et 9 MeV, dans une direction, son noyau fils recule dans la direction opposée avec une énergie cinétique d'environ 100-170 keV. Cette énergie est suffisamment élevée pour que les atomes de recul traversent

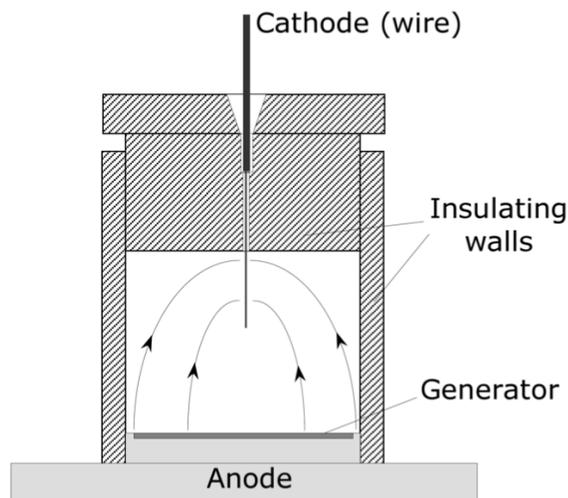


Fig. 1.3. Représentation schématique de l'installation du système générateur ^{228}Th -source ^{224}Ra . ©2008, Lior Azari, Reproduit avec permission.

une distance de 10 à 20 nm dans la plupart des matériaux solides [11]. Pour ce faire, la chaîne de désintégration commence avec le ^{224}Ra . La source se constitue d'un fil ayant une petite activité de ^{224}Ra . Ainsi, dès que la source est placée dans la tumeur et après une période déterminée par la demi-vie du ^{224}Ra , soit 3.66 jours, la source libère, par recul, du ^{220}Rn possédant une demi-vie de 55.6 secondes, puis le ^{216}Po pourvu d'une demi-vie de 0.15 seconde et ensuite du ^{212}Pb ayant une demi-vie de 10.64 heures. Le ^{220}Rn , qui est un gaz noble, diffuse dans les espaces intra- et extra-cellulaire près de la source de curiethérapie. Il est important de noter que le ^{224}Ra reste à la surface de la source [21].

Le ^{212}Pb , avec une demi-vie de 10.64 heures, entre dans la tumeur soit par recul direct de la source, soit à la suite de la désintégration du ^{216}Po générant une troisième particule α . Le ^{212}Pb se désintègre par l'intermédiaire d'une désintégration β^- en ^{212}Bi . Le ^{212}Bi , pourvu d'une demi-vie de 60.6 heures, possède deux voies de désintégration possible l'une par l'intermédiaire d'une désintégration β^- produisant du ^{212}Po , l'autre d'une désintégration α donnant du ^{208}Tl . Le ^{212}Po à l'aide d'une désintégration α possédant une demi-vie de 0.15 seconde et le ^{208}Tl par une désintégration β^- , ayant une activité de 3.05 minutes, produisent le noyau fils stable de cette chaîne de désintégration le ^{208}Pb . Le ^{224}Ra provient lui-même d'un générateur de ^{228}Th . La chaîne de désintégration est représentée par la figure 1.2 [21]. En résumé, quatre particules α sont émises, ainsi que deux particules β et des rayonnements γ secondaires.

La préparation de la source de ^{224}Ra se réalise en quatre étapes à partir du générateur de thorium.

La première étape consiste en la collection à l'aide d'un champ électrostatique des ions de ^{224}Ra à partir du générateur de ^{228}Th . Le générateur est composé d'une surface couverte avec une couche de ^{228}Th , cette dernière se doit d'être suffisamment fine pour que la libération par recul des atomes de ^{224}Ra soit possible. L'installation est représentée schématiquement dans la figure 1.3 [21]. Le système se décompose en deux parties principales: le générateur de ^{228}Th qui sert ici d'anode et d'un fil conducteur qui sert de cathode devenant par la suite la source de curiethérapie à implanter pour le traitement. Ces deux parties sont séparées par une enceinte remplie de gaz. Le fil est maintenu à un potentiel négatif par rapport à celui de générateur ce qui permet que les lignes du champ électrostatique émergent de la surface du générateur. La distribution du ^{224}Ra sur la surface du fil dépend de la distance entre le générateur et la pointe du fil.

Ensuite, la seconde étape se caractérise par un traitement thermique du fil riche en ^{224}Ra pour prévenir la perte d'activité de radium au contact avec le tissu. En effet, sans ce traitement thermique, au contact de la tumeur le fil chargé de ^{224}Ra perdrait rapidement son activité en surface. Cela engendrerait une diminution de l'effet thérapeutique, mais aussi, des complications de sécurité pour le patient du fait d'une incontrôlable libération de ^{224}Ra dans le sang. Le traitement thermique est la meilleure technique de protection développée contre la perte de ^{224}Ra [21]. La procédure consiste à chauffer l'ensemble source-générateur une fois que la phase de collection des ions dans le champ électrostatique est terminée. Le chauffage est réalisé dans une atmosphère inerte en utilisant du gaz nitrogène à une pression partielle ou dans le vide. Puis, un traitement à l'acide nitrique pour enlever les résidus de ^{224}Ra non-fixés suite au traitement thermique est réalisé provoquant ainsi une mue du ^{224}Ra résiduelle.

Finalement, la dernière étape du processus de fabrication des sources de curiethérapie consiste en la caractérisation finale de la source grâce à l'utilisation de la spectrométrie α . L'installation du détecteur se compose d'une chambre à vide auquel est connecté un système de rotation. La source est placée au niveau du système de rotation [21]. Le spectromètre permet la mesure d'un spectre en énergie des particules α et ainsi d'obtenir l'activité distribuée sur la surface de la source. Le spectromètre permet aussi de déterminer la probabilité de désorption du ^{220}Rn , c'est-à-dire la probabilité que le ^{220}Rn se libère de la source pour chaque désintégration du ^{224}Ra .

L'implantation des grains est proche de celle utilisée en LDR. En effet, il s'agit d'une implantation manuelle des grains dans le patient. Les grains sont placés avec une activité de $2 \mu\text{Ci}/\text{cm}$ tous les 5 millimètres selon un schéma hexagonal afin de s'assurer que la zone à traiter reçoive 10 Gy. Même s'il faut placer plus de grains que pour des traitements traditionnels, DaRT facilite l'implantation en utilisant toujours le même espacement entre

eux limitant ainsi les risques de sous-dosage, appelés point froid.

Pour ce projet, deux types applicateurs ont été utilisés. L'applicateur de type *needle* qui est qualifié d'implants temporaires et utilisés pour des tumeurs superficielles de la peau ou en ORL. Il comprend un fil sur lequel deux grains sont imbriqués. L'applicateur se compose d'une aiguille contenant le fil et les grains permettant de placer les grains dans la tumeur. La présence de fils donne accès à un retrait des grains. L'applicateur de type *loading device* est adopté pour des tumeurs profondes pour une implantation de grains dans le pancréas. Les grains sont alors placés de manière définitive dans le patient par conséquent l'applicateur *loading device* est qualifié d'implants permanents.

1.5. Justification et structure du mémoire

La caractérisation des sources de curiethérapie s'inscrit dans le contrôle de qualité nécessaire lors des traitements en clinique. En effet, lors d'un traitement administré à un patient, un ou deux grains sont sélectionnés pour contrôler l'activité, afin de s'assurer de l'exactitude cette dernière par rapport à la valeur attendue. Actuellement, la caractérisation est réalisée lors de la production des grains en utilisant un spectromètre α , ainsi que par un compteur Geiger-Muller ou une chambre à puits lors de la réceptions des applications. Ces deux derniers quantifient la source par l'intermédiaire des γ émis dans la chaîne de désintégration du ^{224}Ra .

La radioactivité peut être quantifiée par l'intermédiaire de différents systèmes de détection. À l'heure actuelle, les grains DaRT sont caractérisés à partir d'un spectromètre α . Ce projet propose le développement de la caractérisation de la source de curiethérapie en utilisant un lecteur de scintillation liquide. La scintillation liquide consiste à réaliser un mélange entre un échantillon radioactif et un liquide scintillant. Ce dernier a la capacité d'être fluorescent lorsqu'il interagit avec une particule émise lors d'une désintégration nucléaire. Le compteur de scintillation liquide quantifie alors les éclats de lumières émis [37].

La scintillation liquide fut développée pour détecter des particules β de faibles énergies, tout comme des β de hautes énergies ainsi que des particules α [38]. Des échantillons contenant des solutions de radionucléides émetteurs de particules β ou α sont mesurable par un analyseur de scintillation liquide. Contrairement au compteur Geiger-Muller et à une chambre à puits, les particules α et β sont directement détectées par la scintillation liquide. La scintillation liquide permet une installation expérimentale simplifiée par rapport au spectromètre- α réalisé dans une chambre à vide. De plus, elle propose une préparation rapide et simple des échantillons à identifier. Mais aussi, l'analyseur de scintillation liquide

est disponible grâce à son application en médecine nucléaire pour la quantification du ^{14}C et ^3H .

Après cette mise en contexte du projet, ce mémoire définira plus précisément le fonctionnement de la scintillation liquide, l'analyse des spectres obtenus, les interférences rencontrées dans le processus de détection et les corrections utilisées ainsi que les performances de comptages. Par la suite, la description des expériences est présentée. Un chapitre décrit les expériences réalisées avec le Xofigo qui est une solution radioactive liquide composée de ^{223}Ra émetteur d' α . Puis, le travail sur les sources de curiethérapie DaRT se décompose en deux parties: une première sur la mise en avant de la présence de contaminant de ^{228}Th dans les grains DaRT et une seconde sur le développement de méthodes de caractérisation et contrôle de qualité des grains DaRT. Ensuite, la méthodologie des outils d'analyse développés pour l'étude des mesures obtenus par le lecteur de scintillation liquide est présentée, suivi de l'exposition de l'ensemble des résultats obtenus pour les différentes expériences réalisées. Finalement, une discussion des résultats présentés et une conclusion de ce projet de mémoire seront exposées.

Chapitre 2

La scintillation liquide

2.1. Principe général

Le comptage par scintillation liquide (ou liquid scintillation counting en anglais (LSC)) consiste en la détection et la quantification de la radioactivité de radionucléide. La scintillation liquide est applicable à toutes formes d'émissions nucléaires (α , β , photon γ ...). Cette technique est utilisée dans le travail de routine hospitalier en médecine nucléaire et les laboratoires nucléaires. Une des applications du LSC est entre autres de mesurer des échantillons prélevés dans l'environnement pour déterminer la présence de radioactivité, grâce à sa capacité de détecter la présence d'activité à partir de seulement quelques milliBecquerels. Les avantages de la scintillation liquide sont aussi la capacité d'avoir une efficacité de comptage élevée (proche de 100 % pour les α), des procédures relativement simples pour la préparation de l'échantillon et la possibilité d'obtenir le spectre en énergie de l'échantillon étudié [39].

Pour la préparation de l'échantillon, le mélange d'une solution d'un radio-isotope et d'un liquide scintillant est réalisé dans une fiole. Le liquide scintillant a la capacité de convertir l'énergie cinétique des émissions nucléaires en lumière. La quantification de l'activité des radionucléides est obtenue à partir du flux de photons émis par l'échantillon [40]. L'intensité de la lumière est proportionnelle à l'énergie initiale de la particule émise. La scintillation ayant été initialement développée pour la particule β , elle est souvent énoncée dans les applications même si le LSC s'applique aussi pour d'autres particules.

Le liquide de scintillation est composé d'un solvant et d'un soluté. Le solvant est par définition une substance qui a la propriété de dissoudre, de diluer ou d'extraire d'autres substances sans les modifier chimiquement et sans se modifier lui-même. Il s'agit fréquemment de diisopropylnaphtalène (DIN), pseudocumène ou des solvants linéaires alkylbenzène [41]. Le soluté qui est dissout dans le solvant est un phosphore. Il s'agit

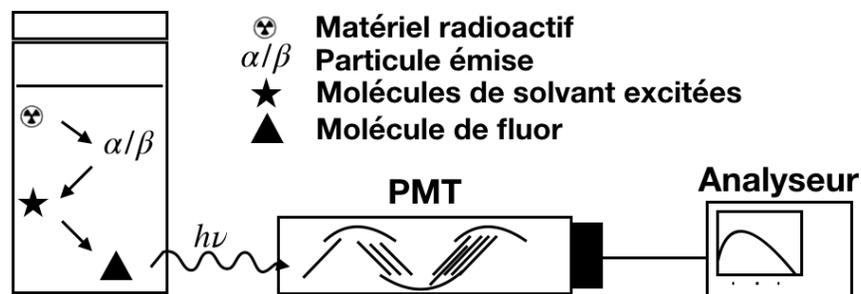


Fig. 2.1. Processus de détection par le compteur de scintillation liquide.

fréquemment de molécules de fluor telles que du 2,5-diphenyloxazole (PPO) [41]. Le fluor a le rôle du scintillant, c'est-à-dire qu'il convertit l'énergie absorbée en lumière.

Le LSC se compose d'un espace pour déposer les échantillons qui seront ensuite comptés, par l'intermédiaire des photons émis, individuellement à l'aide de photomultiplicateurs (PMTs). Les signaux sont enregistrés par un ordinateur où les résultats peuvent être extraits [42].

2.2. Processus de détection

Le processus de détection dans le cadre de la scintillation liquide se décompose en différentes étapes qui sont résumées dans la figure 2.1 [43].

Tout d'abord, l'émission d'une particule β , qui provient de la désintégration d'un radionucléide, traverse une petite distance avant que toute son énergie cinétique ne soit dissipée rapidement dans le milieu dense, de l'ordre de la nanoseconde [44]. L'énergie absorbée est sous 3 formes: chaleur, ionisation et excitation. Une partie de l'énergie absorbée fait en sorte que le solvant se retrouve alors dans un état excité, autrement dit la particule a perturbé la configuration orbitale de l'électron du solvant. Afin, de réduire son état d'excitation la molécule de solvant émet de la lumière UV. L'énergie d'excitation du solvant est alors transférée aux molécules de fluor qui le compose. La re-combinaison de la structure de l'électron provoque l'émission des photons de la lumière du visible (375 nm - 430 nm). Ces photons sont ensuite détectés par un PMT. Le solvant constitue une grande partie du liquide scintillant entre 60 à 99% [37]. Cette proportion est nécessaire pour s'assurer que le solvant soit un collecteur d'énergie efficace mais aussi que le solvant soit capable de transférer l'énergie aux molécules de fluor sans qu'il n'y ait de perte d'énergie.

Un PMT est un tube qui a été développé afin de pouvoir convertir de la lumière en des pulses électriques mesurables. Par conséquent, l'intensité des photons lumineux produit

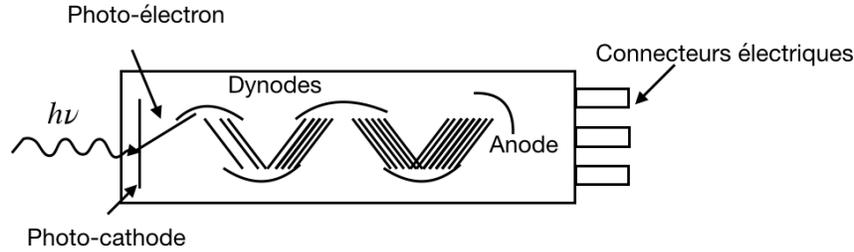


Fig. 2.2. Fonctionnement d'un PMT.

par le scintillant est détectée par le PMT. En effet, les photons frappent la photocathode du PMT pour être convertis en photo-électrons. Puis, les photo-électrons sont multipliés à l'aide d'un ensemble de dynodes et d'anodes comme décrit dans la figure 2.2 [41]. Ensuite, l'ensemble des électrons est enregistré à l'aide d'une chaîne de détection. Chaque désintégration nucléaire produit environ 10 photons pour 1 keV d'énergie cinétique. Ces photons sont distribués uniformément dans l'espace. Le nombre total de photons provenant de l'excitation de la molécule de fluor constituent la scintillation. Le pulse de la charge électrique obtenue est proportionnel à l'énergie initiale de la particule émise. L'efficacité de production du photo-électron est d'environ 25% dépendamment du PMT.

L'efficacité de comptage du LSC se détermine en effectuant le rapport du nombre de coups par minute noté CPM sur le nombre de désintégration par minute noté DPM [45] et s'écrit de la façon suivante:

$$\epsilon(en\%) = \frac{CPM}{DPM} \times 100 \quad (2.2.1)$$

L'utilisation de la scintillation liquide pour le comptage des particules α est très intéressante, parce qu'elle n'est pas limitée par les effets d'autoabsorptions dus à leur portée dans la matière qui est très faible. De ce fait, l'efficacité de comptage est proche de 100 % [46].

De manière générale, deux PMT sont utilisés et sont positionnés de manière opposée suivant l'isotropie de la lumière émise. L'utilisation de deux PMTs permet de s'assurer de détecter les désintégrations du radionucléide (spécificité), et non du bruit de fond (sensibilité).

La détection du pulse est en coïncidence tel qu'illustré à la figure 2.3. Par conséquent, un circuit électronique logique compare le signal sortant des deux PMTs. En effet, si les photons lumineux, issus de l'interaction des β avec le liquide scintillant, stimulent en même

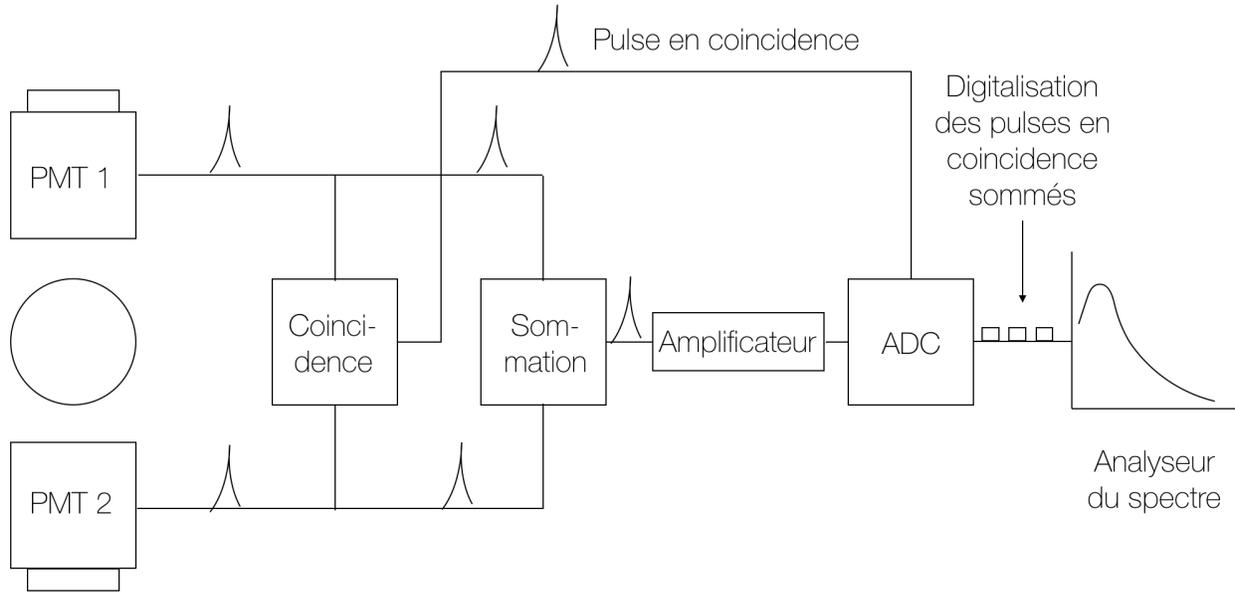


Fig. 2.3. Schéma représentant les composants d'un analyseur de scintillation liquide standard. Le cercle représente la fiole contenant le mélange de la solution de radionucléide et du liquide scintillant.

temps les 2 PMTs, alors le signal de chaque PMT est envoyé dans un circuit, et produit un pulse. Un pulse est enregistré seulement si les deux signaux arrivent dans une fenêtre spécifiée (10-100 ns) [41].

De plus, la performance de comptage du détecteur peut être améliorée en sommant les pulses des deux PMTs.

Les pulses peuvent être amplifiés de façon linéaire ou logarithmique pour augmenter la résolution énergétique à une région d'intérêt [40]. Les pulses sont qualifiés en fonction de leur énergie et l'amplitude du pulse et un analyseur multicanaux (multi channel analyser en anglais, MCA) de spectre énergétique est utilisé pour les classifier en différents canaux avec un pas énergétique défini. Un temps de comptage est appliqué pour la mesure de l'échantillon. Lorsque ce temps de comptage est écoulé, un spectre du nombre de coups en fonction de l'énergie est obtenu. Une représentation schématique pour un spectre de β est illustrée dans la figure 2.4 [41].

L'utilisation d'une méthode de fenestrage permet d'interroger n'importe quelle portion du spectre durant le comptage de l'échantillon. En effet, trois fenestrages sont souvent réalisés lors de la mesure par le LSC: un fenestrage à faible énergie, un à énergie moyenne

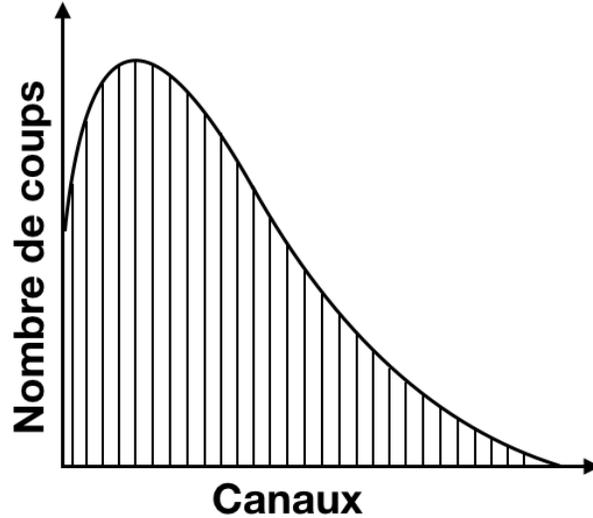


Fig. 2.4. Spectre en énergie d'une particule β .

et un autre à haute énergie.

Le temps de coïncidence se réfère à un système qui utilise un circuit spécial ayant pour but de rejeter les pulses qui ne sont pas reçus par les deux PMTs du compteur de scintillation dans un intervalle de temps de coïncidence défini. Ce dernier peut être défini entre 10 et 100 ns. La modification de ce paramètre de comptage a un impact sur la sensibilité et la spécificité des particules détectées.

Le comptage par éclat (burst counting) est une des caractéristiques que propose l'analyseur de scintillation liquide TriCarb 2800TR (Perkin Elmer). Le Time Resolved Liquid Scintillation Counting (TR-LSC) est une technique de discrimination des faibles niveaux du bruit de fond qui est comprise dans la chaîne de détection [47]. Cette technique de discrimination s'établit en différenciant les caractéristiques des pulses de la scintillation des particules β du bruit de fond des pulses de scintillation non-affaiblis. Autrement dit, cela permet d'éliminer ce qui est appelé les "afters pulses", échos en français, qui correspondent à du bruit de fond à la suite du vrai pulse des β . Par conséquent, afin contrôler ces échos un paramètre de comptage du délais avant l'éclat (Delay Before Burst en anglais, DBB) est utilisé. Le DBB est défini entre 75 et 800 ns. Ce processus a pour résultat l'amélioration de la sensibilité en passant par la discrimination des vrais β par rapport aux coups du bruit de fond associé à des échos. La longueur des échos dépend de l'énergie de la particule ainsi que du liquide scintillant qui est utilisé [48]. Les α ont un pulse de scintillation dans le processus qui sera 35 à 40 nanosecondes plus long par rapport au pulse des particules β .

2.3. Analyse du spectre

Les particules α ont une efficacité de transfert de l'énergie d'excitation au solvant et au soluté (fluor) qui est moindre que les particules β à cause de leur masse et charge [49]. De ce fait, les particules α produisent des photons avec une intensité environ 10 fois inférieure à celle de l'intensité des β dans le liquide scintillant. Autrement dit, les particules α dans le cocktail de scintillation liquide produisent un photon par keV d'énergie de désintégration. Cette valeur s'explique par le fait que des particules α d'une énergie entre 4,20 MeV et 4,77 MeV produiront autant de photons lumineux que des particules β ayant une énergie entre 0,310 et 0,440 MeV [50]. Par conséquent, le spectre sera environ à un dixième de l'énergie attendue. Donc, pour un alpha de 5 MeV, le pulse sera à 500 keV. Un mélange dans le spectre du pulse des α et des β est observé. Il n'est alors pas possible de les distinguer en fonction de l'énergie les deux particules.

Cependant, il est possible de les dissocier à partir de leurs pulses électroniques qui sont produits dans l'anode du PMT du détecteur. Il s'agit du pulse decay analysis (PDA) [51]. En effet, le pulse α est plus long que le pulse β parce que certains fluorophores sont excités en état triplet et non uniquement singlet comme pour les β . En appliquant un pulse decay discriminator (PDD) ou pulse shape analyser (PSA), il est possible de dissocier les deux particules, en indiquant que les particules avec un temps de désintégration plus court sont classifiées comme des événements β et sont sauvegardées dans le β -MCA. Pour les α , ils sont sauvegardés dans le α -MCA.

Du fait que les rayonnements γ ne sont pas particuliers, mais électromagnétiques, leur contribution à l'excitation du liquide de scintillation est faible.

2.4. Interférences

Dans un compteur de scintillation liquide, les sources d'interférences rencontrées dans le processus de comptage sont nombreuses. Elles ont comme impact de parasiter les mesures, ce qui peut provoquer une sous- ou sur-estimation du nombre de coups ou encore modifier la forme du spectre. Un grand nombre d'interférences existent dans le liquide de comptage de scintillation [41].

Luminescence

La luminescence est une source d'interférence. Elle se définit par l'émission de photons suite à l'énergie d'absorption et l'excitation moléculaire ayant une origine autre que la radiation nucléaire, autrement dit la luminescence est produite par toute réaction chimique

qui génère une molécule excitée émettant de la lumière. Trois types de luminescence peuvent être rencontrés : la bioluminescence, la photoluminescence et la chimiluminescence.

La bioluminescence est provoquée par des photons qui ont été produits par des réactions biochimiques et est intéressante pour étudier certaines de ces réactions. La photoluminescence et la chimiluminescence sont les deux principaux types de luminescences. La photoluminescence est le résultat de l'exposition du cocktail de scintillation avec l'échantillon à la lumière UV. Elle émet des photons uniques et se désintègre en quelques minutes. Par conséquent, en plaçant l'échantillon dans le noir complet pendant 10-15 min, cet effet est éliminé. La luminescence chimique provient de la production de photons de lumière dans le cocktail de scintillation à cause de réactions chimiques. Lorsque le liquide scintillant est mélangé avec la solution de l'échantillon, l'effet de pH et les interactions chimiques parmi les composants provoquent des excitations moléculaires et l'émission de lumière.

Le contrôle, la compensation et l'élimination de la luminescence sont réalisables en plaçant l'échantillon dans le noir. Des méthodes chimiques existent pour éliminer la luminescence chimique [41]. De même, si un seul photon est émis lors ces interférences le pulse ne sera pas pris en compte, car dans le processus de détection en coïncidence les deux PMTs doivent être touchés en même temps. Par conséquent, la présence des deux PMTs et la modification du retard de comptage en coïncidence permettent de diminuer l'effet de luminescence chimique et de photoluminescence.

D'autres méthodes contrôlent et éliminent la luminescence. En effet, des liquides scintillants spéciaux sont créés pour réduire cet artefact. Le contrôle de la température en chauffant l'échantillon à 40° avant le comptage suivi d'un refroidissement pendant la mesure diminue aussi l'effet de luminescence chimique.

Électricité statique

L'électricité statique est une autre source d'artefact de comptage. En effet, l'énergie provenant de l'électricité statique peut être libérée comme une explosion de lumière provenant du liquide scintillant. Dans un environnement sec, les fioles en plastiques aux contacts de gants en latex favorisent l'accumulation d'un haut niveau d'électricité statique qui est suffisant pour biaiser le résultat de la mesure. L'effet statique est la cause la plus probable si le nombre de coups pour un échantillon augmente de manière imprévisible d'une mesure à une autre. Des méthodes existent pour contrôler l'électricité statique. L'utilisation d'un contrôleur d'électrostatique est possible, pour cela il faut générer un champ électrique d'ions lorsque la fiole à compter passe à travers le champ des contre-ions

produit électriquement qui neutralise toute l'électricité statique à la surface. De même pour réduire l'effet de l'électricité statique le type de fiole est à prendre en considération. Les lingettes antistatiques ainsi que l'humidification de la préparation et de la zone de comptage permettent aussi une réduction de cette interférence.

Facteur d'affaiblissement lumineux

Le facteur d'affaiblissement lumineux ou quenching est un phénomène parasite dans le liquide scintillant. Dans un échantillon, le facteur d'affaiblissement lumineux se réfère à tout mécanisme qui réduit le nombre de photons lumineux émis de la fiole, ce qui induit une sous-estimation de l'activité. Par conséquent, pour des échantillons contenant le même radionucléide, l'efficacité de comptage peut être différente en fonction de la quantité d'affaiblissement. Le chapitre suivant traite en plus de détails plus cette interférence qui représente la plus grande source d'erreur dans la mesure.

Autres sources d'interférences

La radiation de bruit de fond correspond aux coups détectés provenant d'autres sources extérieure à l'échantillon comme les rayonnements cosmiques ou l'environnement. Pour éviter cette interférence, un blindage est utilisé.

Le bruit électronique est aussi une source d'interférences. L'utilisation de deux PMTs et la diminution de la température participent à la diminution de cet effet.

La présence de plusieurs radionucléides dans le même échantillon provoque des chevauchements du spectre des différents radio-isotopes. Ce phénomène est fréquent avec les particules β parce que leur large spectre continu s'établit de 0 à une énergie maximale. De plus, les particules α ont un décalage de 1/10 par rapport à ce qui est attendu, induisant un chevauchement α/β à différentes énergies. Afin de pouvoir différencier deux radio-isotopes, le taux de comptage et l'efficacité se doivent d'être déterminés à l'avance pour chacun. Des méthodes de quantification de séparation des radio-isotopes ont aussi été développées.

L'effet du mur, ou wall effect en anglais, est dû à l'effet du solvant qui pénètre dans le plastique de la fiole. Ce dernier peut scintiller et provoquer une distorsion dans le spectre. En effet, une augmentation des comptes dans les canaux de basses énergies est induit. Pour limiter l'effet du mur, l'utilisation de fiole en verre est conseillée.

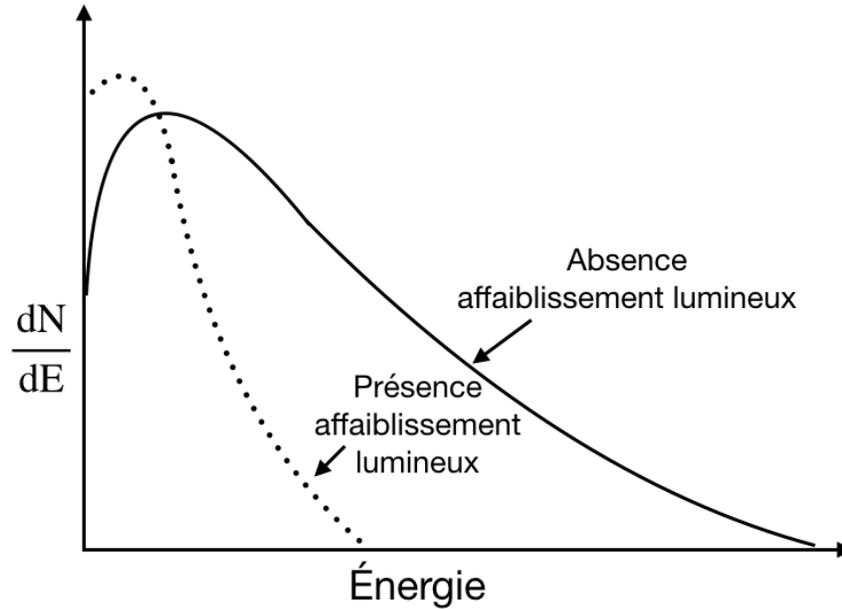


Fig. 2.5. Représentation schématique de l'impact de l'affaiblissement lumineux sur le spectre d'un β .

2.5. Facteur d'affaiblissement lumineux ou Quenching

Le facteur d'affaiblissement lumineux, ou Quenching en anglais, est la diminution du nombre de coups à cause des caractéristiques de l'échantillon ou du liquide scintillant et peut être provoqué par un grand nombre d'éléments compris dans la fiole de l'échantillon. Il se caractérise comme la réduction de l'efficacité du système. En effet, une réduction de l'énergie des pulses et du nombre total des coups est rencontrée entraînent une sous-estimation du nombre de coups et une mauvaise identification du radio-isotope. De plus, une modification de la forme du spectre de l'énergie détectée provoque un déplacement du spectre vers une plus faible énergie que celle de l'échantillon présent. En résumé, le facteur d'affaiblissement lumineux entraîne une diminution de l'énergie maximale et une augmentation du nombre de coups dans les faibles énergies comme cela est représenté schématiquement sur la figure 2.5 [43].

Les trois principales sources du facteur d'affaiblissement lumineux sont l'affaiblissement chimique, l'affaiblissement de couleur et l'affaiblissement physique et d'ionisation [52]. La figure 2.6 [41] résume à quelle étape du processus de scintillation liquide les différents affaiblissements lumineux sont présents. L'affaiblissement chimique et d'ionisation peuvent se produire lors de l'émission de la particule et/ou à l'étape de l'interaction entre le solvant et le scintillant. L'affaiblissement de couleur est présent dans la chaîne du processus de détection lorsque le photon lumineux est absorbé durant son vers le PMT.

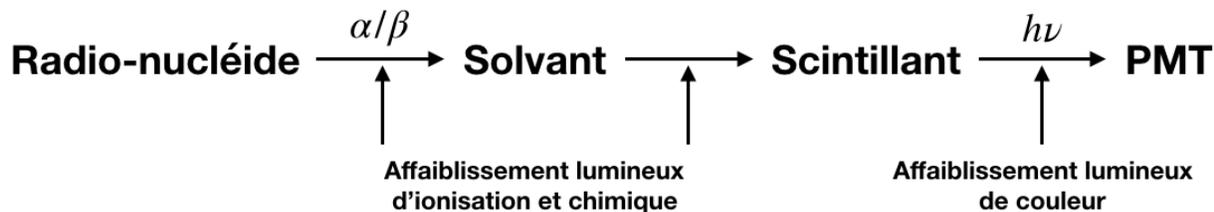


Fig. 2.6. Mise en avant de l'affaiblissement lumineux lors du processus de scintillation liquide.

Pour les α , l'effet de l'affaiblissement lumineux est moindre que pour les particules β ou les rayonnements γ . En effet, l'affaiblissement lumineux pour les α se traduit principalement par le déplacement du pic énergétique vers une énergie plus basse.

2.5.1. Facteur d'affaiblissement lumineux chimique

Le facteur d'affaiblissement lumineux chimique se produit lors du transfert d'énergie du solvant vers le scintillant. L'absorption de l'énergie de la particule par agents chimiques, par exemple de l'eau ou d'autres solvants constituant le liquide scintillant, interfère lors du transfert de l'énergie cinétique entre le solvant et le scintillant avant que l'énergie ne soit convertie en photon lumineux. Par conséquent, les facteurs d'affaiblissement lumineux chimiques provoquent une diminution du nombre de photons lumineux générés pour chaque particule β ou α émises par l'échantillon [37]. La représentation schématique 2.7 montre l'impact du facteur d'affaiblissement lumineux chimique sur la forme du spectre.

Le facteur d'affaiblissement lumineux chimique est souvent dû à un solvant qui est qualifié de trop affaiblissant. Pour diminuer cet effet, il est conseillé d'augmenter le volume du liquide scintillant ou diminuer le volume de l'échantillon.

2.5.2. Facteur d'affaiblissement lumineux de couleur

Le facteur d'affaiblissement lumineux de couleur correspond à une atténuation des photons lumineux. Il apparaît lorsque l'émission de la lumière scintillante peut être absorbée ou diffusée par des composantes colorées dans l'échantillon selon la longueur d'onde émise par le scintillant. Dans ce cas, le nombre de photons lumineux émis n'est pas modifié, mais le nombre de photons lumineux perçus par le PMT est quant à lui réduit [37]. Cette diminution est représentée à la figure 2.7 [43].

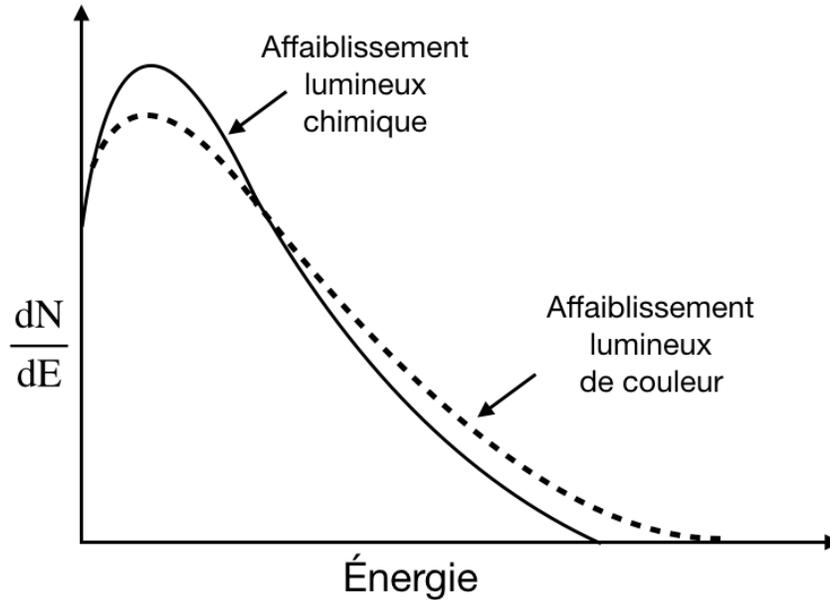


Fig. 2.7. Représentation schématique de l'affaiblissement lumineux en fonction de la provenance pour un spectre β .

Pour réduire l'impact du facteur d'affaiblissement lumineux de couleur, il est conseillé d'utiliser un liquide scintillant qui soit résistant au facteur d'affaiblissement lumineux de couleur.

2.5.3. Facteur d'affaiblissement lumineux physique et d'ionisation

Le facteur d'affaiblissement lumineux physique est relié à l'homogénéité du mélange entre le liquide scintillant et l'échantillon physique. Par exemple, si il y a la présence d'un élément non soluble dans le liquide scintillant, alors certaines particules risquent d'être absorbées avant d'interagir avec le solvant. L'affaiblissement physique s'observe surtout quand le volume de l'échantillon est grand [41]. Cette interférence provoque une réduction de l'intensité des photons provenant du scintillant.

Le facteur d'affaiblissement lumineux d'ionisation est dû à la densité de molécules de solvants excités dans le liquide de scintillation. Lorsque la densité de molécules solvant excité est élevée, il va y avoir interactions entre deux molécules adjacentes et provoquer l'ionisation de l'une d'elle. L'énergie des deux molécules est donc perdue pour la scintillation [53]. La réponse d'un liquide scintillant lors d'une interaction avec des particules chargées n'est pas linéaire avec l'énergie déposée. La non-linéarité de l'intensité des photons émis par le liquide scintillant et l'énergie déposée par la particule chargée augmente avec la masse de la particule. La non-linéarité est fonction du TEL de la particule. Les particules chargées

avec un haut TEL créeront un plus grand nombre de molécules excitées dans le solvant. Par conséquent, le facteur d'affaiblissement lumineux est plus important pour les particules α que les particules β du fait de leur TEL plus élevée. Cela explique aussi la basse résolution des spectres de particules α (l'élargissement des pics énergétique) en LSC. Effectivement, le TEL de la particule α augmente le long de son parcours et donc le facteur de rendement lumineux relatif (1/10) n'est pas strictement constant le long de son parcours.

2.5.4. Paramètres indicateurs de l'affaiblissement lumineux

L'affaiblissement lumineux est quantifiable et pour ce faire des paramètres indicateurs de l'affaiblissement existent afin de pouvoir les corriger. Les méthodes disponibles sur les LSC de TriCarb sont principalement la standardisation interne, la détermination de l'affaiblissement lumineux utilisant le spectre de l'échantillon et la détermination de l'affaiblissement lumineux à l'aide d'une source externe émettrice gamma [45].

La standardisation interne

La standardisation interne se réalise en deux étapes. La première consiste à mesurer un échantillon inconnu obtenant ainsi un nombre de coups par minute noté cpm_i . La seconde étape se réalise en rajoutant une quantité d'activité connue d'un radio-isotope calibré noté dpm_c . Puis l'échantillon est mesuré une seconde fois où cpm_{i+c} est déterminé. Sachant que l'efficacité de comptage ne change pas lorsque l'activité de la solution calibrée est rajoutée, les deux équations suivantes permettent de déterminer l'activité de l'échantillon inconnue [45][41]:

$$cpm_{i+c} = cpm_i + cpm_c \quad (2.5.1)$$

$$cpm_c = dpm_c \times \epsilon \quad (2.5.2)$$

L'insertion de l'équation (2.5.2) dans (2.5.1) donne :

$$cpm_{i+c} = cpm_i + dpm_c \times \epsilon \quad (2.5.3)$$

Ensuite, après transformation de l'équation (2.5.3) l'efficacité de comptage se calcule :

$$\epsilon = \frac{cpm_{i+c} - cpm_i}{dpm_c} \quad (2.5.4)$$

Puis, l'activité de l'échantillon inconnu se calcule ainsi:

$$dpm_i = \frac{cpm_i}{\epsilon} \quad (2.5.5)$$

Cette méthode demande donc que l'échantillon soit mesuré deux fois ce qui est chronophage malgré sa grande précision. Par conséquent, d'autres méthodes sont plus fréquemment utilisées.

Détermination de l'affaiblissement lumineux utilisant le spectre de l'échantillon

La détermination de l'affaiblissement lumineux est quantifiable et peut-être corrigé en utilisant le spectre de l'échantillon.

L'analyseur multicanal permet d'obtenir des informations supplémentaires sur l'échantillon, dont l'acquisition et la visualisation complète du spectre de l'échantillon. Comme mentionné précédemment, l'affaiblissement lumineux provoque le décalage du spectre vers des énergies plus basses, ce décalage est quantifiable avec un nombre unique qui est l'index spectral de l'échantillon, ou de l'anglais Spectral Index of the Sample, noté SIS. Le SIS est donc une des méthodes de caractérisation par le spectre de l'échantillon [41]. Le SIS consiste à utiliser l'échantillon lui-même pour établir la correction de l'extinction de fluorescence. Pour un niveau d'affaiblissement donné, chaque forme du spectre associé à l'échantillon a défini une distribution de la hauteur du pulse moyen et ainsi produit une valeur unique du SIS.

Le SIS est la mesure de la moyenne de la hauteur du pulse. Il s'agit du calcul de l'énergie cinétique moyenne de l'ensemble des particules du spectre, mais de manière discrète (énergie des canaux). Le SIS se calcule de la manière suivante: [41]

$$\text{SIS} = K \frac{\sum_{X=L}^U X \cdot n(X)}{\sum_{X=L}^U n(X)} \quad (2.5.6)$$

Avec K , un facteur de normalisation, qui correspond à l'énergie maximale de la particule émise en keV, X est le numéro de canal, $n(X)$ est le nombre de coups dans le canal X et U et L sont les limites maximales et minimales du spectre.

Le SIS est sans unité, toujours supérieure à 1, devient plus petit lorsque la quantité d'affaiblissement augmente pour un radionucléide donné et par conséquent cette valeur augmente pour un échantillon sans affaiblissement lumineux. Pour un niveau de l'affaiblissement donné, les émetteurs β avec une plus grande énergie maximale auront une valeur de SIS plus élevée. De plus, le SIS est moins précis lorsque l'activité de l'échantillon est faible.

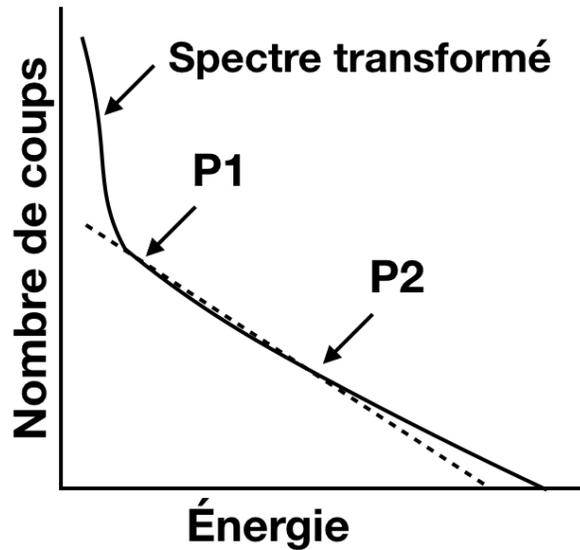


Fig. 2.8. Visualisation du calcul du t-SIE.

Détermination de l'affaiblissement lumineux à l'aide d'une source externe émettrice γ

Une des méthodes de la standardisation externe la plus utilisée se nomme l'index spectral transformé de l'étalonnage externe, de l'anglais Transformed Spectral Index of the External Standard, noté t-SIE. Le t-SIE utilise un étalon extérieur ou une source externe radioactive émettrice de γ . Elle consiste à utiliser la source externe afin d'obtenir par soustraction d'un spectre total un spectre Compton pure afin de faciliter la mesure du quenching présent dans l'échantillon. Le spectre Compton est transformé en sommant les canaux individuels tous les 0.5 keV en commençant par la fin du spectre. Cette méthode s'appelle "the Reverse Spectrum transform". Par définition, un échantillon est considéré non-affaibli lorsque la valeur de t-SIE est égale à 1000. L'échantillon est compté dans un premier temps sans la source γ , puis dans un second temps avec. La source γ est comprise dans le détecteur. Pour les détecteurs de Perkin Elmer, il s'agit du Barium 133, ses émissions de faible γ permettent une correction de l'affaiblissement lumineux pour des radio-isotopes ayant une faible énergie [45].

Le principe du t-SIE est similaire à celui du SIS, mais il s'agit du spectre de la hauteur du pulse de l'étalon extérieur qui est caractérisé et non celui du spectre du radio-isotope. Le spectre mesuré est transformé en transformée inversée spectrale (RST) tel que décrit ci-haut sur ce dernier. À partir de ce spectre transformé, une valeur du t-SIE est déterminée en utilisant deux points situés sur le spectre et en les extrapolant sur l'axe des énergies comme représenté sur la figure 2.8 [54]. L'équation littérale est la suivante:

$$\int_{\hat{E}_{max}}^{\hat{E}} N(\hat{E})d\hat{E} = \left(\int_{\hat{E}_{max}}^{\hat{E}_2} N(\hat{E})d\hat{E} - \int_{\hat{E}_{max}}^{\hat{E}_1} N(\hat{E})d\hat{E} \right) \frac{\hat{E} - \text{tSIE}}{\hat{E}_2 - \hat{E}_1} \quad (2.5.7)$$

En isolant le t-SIE dans l'expression (2.5.7), l'équation de sa caractérisation est obtenue:

$$\text{t-SIE} = \hat{E} - (\hat{E}_2 - \hat{E}_1) \frac{\int_{\hat{E}_{max}}^{\hat{E}} N(\hat{E})d\hat{E}}{\int_{\hat{E}_{max}}^{\hat{E}_2} N(\hat{E})d\hat{E} - \int_{\hat{E}_{max}}^{\hat{E}_1} N(\hat{E})d\hat{E}} \quad (2.5.8)$$

De plus, le t-SIE est utilisé lorsque le niveau d'affaiblissement est élevé. Mais aussi, par rapport au SIE non-transformé, il est moins dépendant des effets de mur pour les flacons en plastique.

2.5.5. Courbe d'affaiblissement

Une courbe d'affaiblissement est une courbe de calibration indiquant l'efficacité de comptage en fonction d'un indicateur d'affaiblissement ou QIP (Quench Indicating Parameter). Dans le cas de Perkin Elmer, le SIS et le t-SIE sont les deux QIP utilisés [55]. La courbe d'affaiblissement se fait à partir d'un ensemble de fioles ayant une activité connue (DPM) d'un radionucléide. La courbe d'affaiblissement dépend du radionucléide par conséquent il est nécessaire de réaliser une courbe pour chaque radionucléide utilisé [55].

Pour ce faire, l'ensemble des échantillons possède la même activité, mais la quantité d'agents d'affaiblissement est variable. Il existe différents agents d'affaiblissement qui ont un impact plus ou moins important. Le nitrométhane est l'agent d'affaiblissement le plus puissant. La courbe d'affaiblissement se prépare avec environ 10 échantillons ayant un niveau d'affaiblissement croissant.

Le but est que l'activité reste la même et que l'affaiblissement augmente pour pouvoir constituer la courbe. La quantité de désintégration par minutes doit être toujours la même. À partir de courbe d'affaiblissement, il est possible de connaître l'efficacité de comptage pour ce radionucléide. À partir de l'efficacité de comptage, le nombre de désintégrations par minutes pour ce radionucléide peut être déterminé de façon exacte. La figure 2.9 représente en haut deux courbes d'affaiblissement pour le paramètre d'affaiblissement SIS et ceux pour le Tritium et le Carbon-14. La courbe exprime l'efficacité en fonction du SIS. En bas, le graphique est un exemple pour l'indicateur d'affaiblissement t-SIE [55].

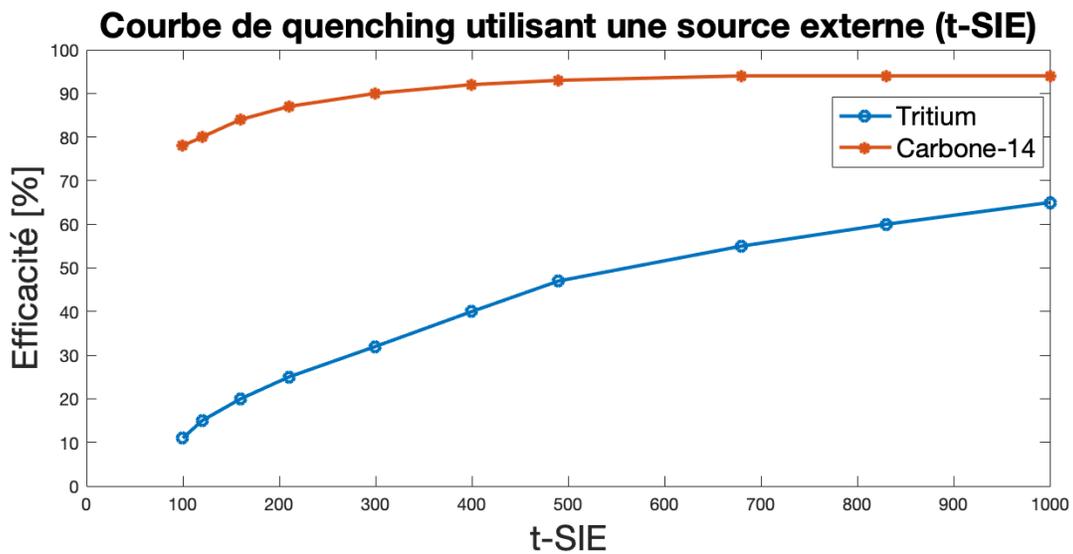
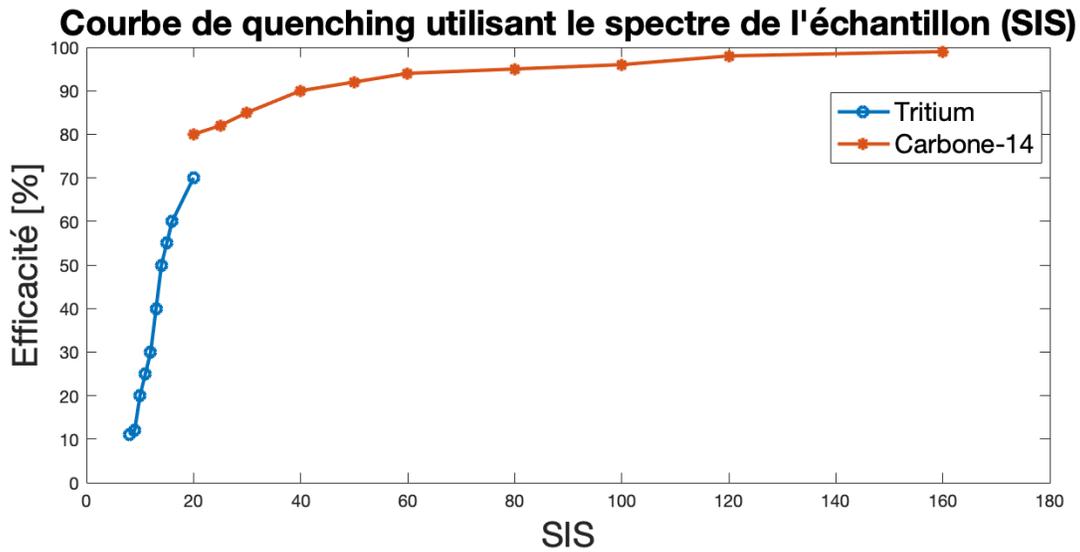


Fig. 2.9. Exemple de courbe d'affaiblissement pour le SIS et le t-SIE.

2.6. Paramètre de performance

L'évaluation des performances de l'instrument est effectuée par le détecteur afin de mesurer le bruit de fond, l'efficacité de comptage, la sensibilité (ou Figure de mérite) et la reproductibilité du comptage de l'échantillon (Test du Chi-Carré) [56][57].

2.6.1. Bruit de fond

Le bruit de fond est la mesure d'élément de contamination qui se trouve dans l'environnement de comptage. Il peut s'agir de la radiation présente dans l'environnement comme les rayonnements cosmiques provenant de l'espace ou du système de la chaîne de détection du détecteur. La caractérisation du bruit de fond est importante pour s'assurer de détecter un signal lorsqu'une mesure est réalisée.

Pour ce faire, une mesure est réalisée sans l'échantillon afin de pouvoir quantifier le bruit de fond. Puis, lorsqu'une mesure est réalisée avec un échantillon radioactif, un nombre de coups corrigé est déterminé en soustrayant, à la valeur mesurée, le nombre de coups par minute du bruit de fond.

2.6.2. Efficacité de comptage

L'efficacité de comptage se définit comme une mesure de la capacité d'un instrument à quantifier l'activité d'un radionucléide. Elle est calculée de la manière suivante:

$$\epsilon = \frac{\text{CPM}}{\text{DPM}} \quad (2.6.1)$$

Avec ϵ l'efficacité, CPM le nombre de coups par minute et DPM le nombre de désintégrations par minute.

2.6.3. Figure de mérite

Le facteur de mérite du compteur permet d'assurer l'optimisation de la détection en scintillation liquide. En d'autres termes, ce facteur permet de caractériser la performance du système et donc la sensibilité de l'instrument en se basant sur son efficacité de comptage [57]. Il permet d'indiquer les performances du détecteur et ainsi de comparer différents détecteurs entre eux pour un radionucléide donné. Le facteur de mérite se calcule de la manière suivante:

$$F = \frac{\epsilon^2}{b} \quad (2.6.2)$$

Avec F le facteur de mérite, ϵ l'efficacité et b le bruit de fond.

Cet indicateur définit la capacité de détection du LSC.

2.6.4. Test du Chi-carré

Le test du Chi-carré est utilisé afin de comparer les variations observées dans la répétition du nombre de coups détectés pour des échantillons en prenant en considération la variation

statistique prédite. Il mesure la reproductibilité du comptage de l'échantillon et se note X^2 . Il se définit par l'équation suivante:

$$X^2 = \frac{\sum(\text{CNT}_i - \overline{\text{CNT}})^2}{\text{CNT}} \quad (2.6.3)$$

Avec $\overline{\text{CNT}}$ est la moyenne de la répétition des mesures et CNT_i est le compte brut de chaque répétitions de mesure [57].

2.7. Liquide scintillant

Le choix d'un liquide scintillant dépend de différents paramètres qui sont principalement l'efficacité de comptage, la discrimination α/β , la contribution du bruit intrinsèque, la stabilité de l'échantillon dans le temps et la résistance à l'affaiblissement. Il est toutefois difficile pour un liquide scintillant de remplir toutes ces fonctions et différents critères peuvent être utilisés pour les caractériser et les comparer [58]. Le tableau 2.1 résume quatre principaux liquides scintillants et certaines de leurs caractéristiques [59].

Liquide scintillant	Plus sécuritaire	Affaiblissement lumineux	Stabilité
Ultima Gold	Oui	Haute résistance	Moyenne
OptiPhase HiSafe III	Oui	Bonne résistance	Élevée
Opti-Fluor	Oui	Bonne résistance	-
Hionic Fluor	Non	Bonne résistance	-

Tableau 2.1. Liquide scintillant fréquemment utilisé en LSC.

Les solvants sont catégorisés en deux classes: les solvants classiques et les solvants plus sécuritaires. Les solvants classiques sont toxiques et ont une odeur forte à cause de leur pression de vapeur en plus d'être peu inflammable. Les solvants sécuritaires ont une faible toxicité et un haut point lumineux.

La présence des phosphates organiques diminuent l'efficacité de comptage du liquide scintillant [60]. Les phosphates organiques sont utilisés comme émulsifiant, c'est-à-dire qu'ils permettent de stabiliser une émulsion en augmentant sa stabilité cinétique. En rappel, une émulsion est le mélange de deux ou plusieurs éléments qui ne sont normalement pas miscibles entre eux [61]. La présence d'agent réducteur comme le tétrahydroborate de sodium NaBH_4 diminue la stabilité de l'échantillon et son efficacité sera sous-évaluée. Il y est alors nécessaire d'augmenter le temps d'attente avant de pouvoir compter l'échantillon

afin de pouvoir obtenir une meilleure efficacité de comptage.

De manière générale, lorsque le volume de l'échantillon augmente le bruit de fond augmente [62]. La présence de phosphates organiques possiblement contaminés par de l'uranium ont une tendance à augmenter la présence de bruit dans les résultats.

2.8. Comptage par rayonnement de Cerenkov

Le comptage par rayonnement de Cerenkov est une technique permettant le comptage des radio-isotopes émetteurs de β sans que l'utilisation de liquide scintillant ne soit requise. Dans la littérature, beaucoup de manufacturiers considèrent que l'énergie minimale des β doit être supérieure à 800 keV pour que ce comptage par rayonnement de Cerenkov soit réalisable. La fiole n'est pas remplie de liquide scintillant, seulement de la solution de radio-isotope ou alors un peu d'eau peut être rajouté à l'échantillon.

Un rayonnement de Cerenkov se produit lorsqu'une particule β avec une haute énergie se déplace avec une vitesse supérieure à celle de la lumière par rapport au milieu traversé. La présence des rayonnements de Cerenkov est identifiable par la présence de lumière bleue détectée par les PMTs du LSC. Le rayonnement de Cerenkov est fréquemment vu dans les piscines de réacteurs nucléaires.

L'ajout d'eau dans le flacon en verre avec la solution radioactive permet d'augmenter l'efficacité de comptage. En effet, pour le ^{32}P l'efficacité de comptage pour une quantité d'eau entre 4 et 12 ml est entre 40 et 50 %. Par conséquent, l'utilisation du comptage par rayonnement de Cerenkov a pour avantages de proposer une préparation simple de l'échantillon, d'être peu coûteuse de par l'absence de liquide scintillant et de faciliter le traitement des déchets. Cependant, cette technique de comptage présente une efficacité plus faible, une augmentation de l'affaiblissement lumineux de couleur, une dépendance du volume d'eau utilisé ainsi que du milieu [43].

2.9. Préparatifs pour les expériences

Le choix du matériaux de la fiole et du liquide scintillant sont deux paramètres à prendre en considération pour limiter l'affaiblissement. Il existe différent type de matériaux pour les fioles. Les fioles en verre permettent d'avoir une meilleure résolution en énergie que les fioles en haute densité de polyéthylène (HDPE) [63] ainsi qu'un taux de comptage plus élevée [64].

La stabilité de l'échantillon est nécessaire afin d'assurer une bonne résolution. Pour éviter une instabilité de l'échantillon, il faut s'assurer que la préparation de l'échantillon ne

soit pas incorrecte. Les trois problèmes récurrents sont une diminution du nombre de coup, une augmentation du nombre de coup et une réduction de l'efficacité de comptage[52].

Chapitre 3

Description des expériences

3.1. Mesure du bruit de fond

Une étude du bruit de fond a été réalisée afin de déterminer son impact sur les résultats. Pour ce faire, des mesures de 10 minutes des fioles en verre contenant seulement du liquide ont été réalisées. Ces mesures ont été faites à des jours différents pour déterminer la variabilité du bruit de fond. En LSC, la limite de détection d'un échantillon est définie lorsqu'une fonction d'efficacité de détection est inférieure celle du bruit de fond.

3.2. Étude préliminaire: Quantification du Xofigo

L'étude préliminaire de la quantification du Xofigo a pour but d'établir une meilleure compréhension de la scintillation liquide tout en organisant des techniques d'extraction, de visualisation et d'analyse des données.

Le Xofigo est une solution d'un radionucléide, émetteur de particules α , qui est indiqué pour le traitement de patients qui ont un cancer de la prostate résistant à la castration, des métastases osseuses symptomatiques du cancer de la prostate et aucune maladie métastatique viscérale connue [65]. Ce médicament radioactif a été développé par Bayer dans les années 1990-2000 et utilisé en clinique au CHUM depuis 2013 [66]. Il est composé de $^{223}\text{RaCl}_2$. Le ^{223}Ra comprend dans sa chaîne de désintégration l'émission de quatre particules α tel qu'illustré dans la figure 3.1.

De par sa facilité d'accès, son état sous forme liquide et sa chaîne de désintégration similaire au ^{224}Ra comprenant l'émission de particules α sans l'émission de radon gazeux, le Xofigo a permis de mettre en place des protocoles pour utiliser l'analyseur de scintillation liquide. Les résultats obtenus ont permis de mettre en place des outils d'analyse de Matlab

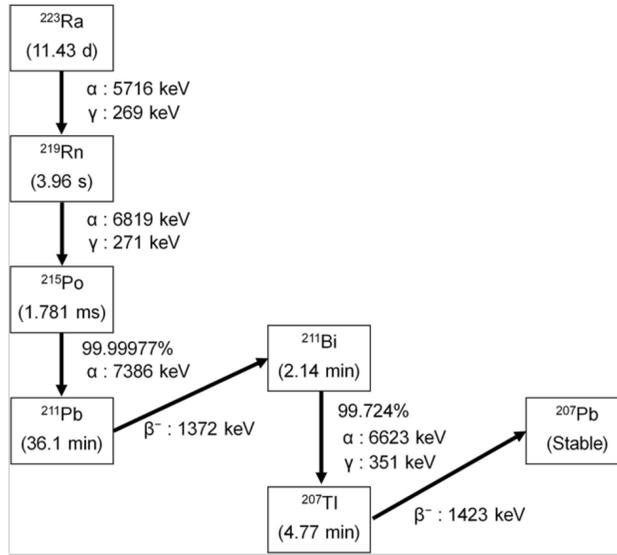


Fig. 3.1. Chaîne de désintégration du ^{223}Ra

qui serviront à la quantification des grains DaRT.

Deux expériences afin de permettre la caractérisation du Xofigo ont été réalisées. La description du matériel et des expériences sont présentées dans les sections suivantes.

3.2.1. Première expérience: Estimation de la dose à l'os par scintillation liquide

L'analyseur de scintillation liquide (LSA) utilisé dans ce projet est le Tri Carb 2800TR de Perkin Elmer se trouvant au CRCHUM [54][67]. Des fioles en verre de 20 mL ont été choisies. Le liquide scintillant Ultima Gold (Perkin Elmer) a été utilisé pour cette expérience.

Une première expérience a été réalisée. Pour cela, une quantité de 13 mL d'Ultima Gold fut déposée dans une fiole contenant 2 mL de Xofigo ayant une activité de 4.8 kBq. De cet échantillon, 4 mesures ont été réalisées : une première le jour de la réalisation de l'échantillon, puis à une, deux et trois demi-vies après la préparation de l'échantillon. Chaque mesure a été réalisée une fois avec un temps de comptage d'une minute.

3.2.2. Seconde expérience: Impact du volume de liquide scintillant

Cette seconde expérience s'est intéressée à l'impact de la quantité de liquide scintillant sur l'efficacité de détection et les indicateurs de l'affaiblissement lumineux. Les deux indicateurs utilisés sont le SIS et le t-SIE. Pour cette seconde expérience, le liquide scintillant Optiphase HiSafe III (Perkin Elmer) a été utilisé. Deux échantillons ont été préparés. Le

premier échantillon avait une activité de 2.89 kBq pour une quantité de 1 mL. Le second échantillon, de 1 mL, avait une activité de 1.89 kBq.

L'expérience a consisté à rajouter 1 mL de liquide scintillant jusqu'à 2 mL de liquide scintillants, puis 2 mL de liquide scintillant jusqu'à 16 mL de liquide scintillant. À chaque ajout d'une nouvelle quantité de liquide scintillant, une mesure ayant un temps de comptage d'une minute pour chaque échantillon avec le LSA a été réalisée.

3.3. Étude des grains de curiethérapie DaRT

L'étude des grains de curiethérapie DaRT s'est décomposée en deux parties. La première a consisté en la quantification de présence d'impureté dans les grains DaRT. La seconde a l'élaboration de la caractérisation des grains dans le but d'une application de contrôle de qualité à l'aide de la scintillation. Des tests de radioprotection pour les expériences de contrôle de qualité des grains seront aussi présentés.

3.3.1. Quantification de la présence de contamination de Thorium-228

La présence de trace de contamination du générateur ^{228}Th a été découverte précédemment par spectrométrie- γ . Cette contamination est proportionnelle à l'activité de ^{224}Ra du grain [68]. Le but de cette expérience est d'utiliser la haute sensibilité d'un lecteur de scintillation liquide afin de quantifier précisément les activités très faibles (inférieur au Bq). Des grains ayant été reçus il y a une longue période ont été utilisés. Cette étude a pour but aussi d'établir le ratio de contamination de ^{228}Th par rapport à l'activité initiale dans les grains DaRT.

Pour ce faire, une première série d'expérience a été réalisée en utilisant 6 sources DaRT avec toutes des activités différentes. Trois des sources ont pour date de référence de calibration le 14 novembre 2019 nommées de A-1 à A-3 et les trois autres le 29 février 2020 étiquetées de A-4 à A-6. Les activités initiales sont entre 245 et 555 kBq. Le tableau récapitulatif 3.1 résume l'activité de chaque source et leur date de calibration associée.

Après avoir été extrait d'un applicateur de type *loading device*, chaque grain a été disposé directement dans le fond d'une fiole en verre avec 15 mL de liquide scintillant Optiphase HiSafe III. La figure 3.2 montre une photographie de l'applicateur. Les applicateurs *loading devices* comprennent un grain dans de la glycérine. La présence de la glycérine qui a été en contact directe avec le grain nécessite que l'extraction soit réalisée de manière

Nom de la source	A-1 (2019)	A-2 (2019)	A-3 (2019)	A-4 (2020)	A-5 (2020)	A-6 (2020)
Date de référence	14/11/19	14/11/19	14/11/19	29/02/20	29/02/20	29/02/20
Activité de référence (kBq)	245	453	444	234	240	555

Tableau 3.1. Récapitulatif des activités des six sources de curiethérapie DaRT



Fig. 3.2. Applicateur de type *loading device*.

précautionneuse. La glycérine est devenue radioactive à la suite de son contact avec le grain.

Les échantillons ont été préparés et mesurés à $t = 277$ jours et $t = 284$ jours respectivement après la date de calibration pour A-4 à A-6 et à $t = 445$ jours et $t = 452$ jours respectivement après la date de calibration pour les grains A-1 à A-3. Chaque échantillon a été compté trois fois dix minutes avec un intervalle d'une minute entre chaque comptage afin de limiter les interférences.

3.3.2. Contrôle de qualité des grains DaRT

Dans cette section, la scintillation liquide a permis de quantifier la présence de ^{224}Ra émis des grains de curiethérapie DaRT. Les techniques développées ont pour but d'introduire une méthode d'assurance de qualité des grains lors de leur utilisation pour des essais complémentaires en recherche ou en cliniques.

Lors de la réception des grains DaRT, un contrôle du débit de dose à l'aide d'un Geiger Muller calibré pour le ^{224}Ra en se basant sur l'émission des γ secondaires de la chaîne de désintégration est effectué [69]. Pour ce faire, une installation composée d'un blindage de bloc d'acier galvanisé et d'un support PLA imprimé 3D pour poser la source de façon reproductible encore emballée dans le sac de stérilisation est utilisée pour le contrôle à l'aide d'un facteur de calibration exprimé en $\text{kBq.h.}\mu\text{Sv}^{-1}$ [69]. Cette mesure permet de réaliser



Fig. 3.3. Appicateur de type *needle*.

une vérification de l'activité des sources reçues. Néanmoins, le Geiger Muller n'est pas aussi sensible que la scintillation liquide et ne permet pas d'assurer une caractérisation des grains avec une grande précision en mesurant directement les α et β .

Dix sources ont été reçues ayant des activités entre 76 et 84 kBq. Cinq étaient dans des applicateurs de type *loading device* et cinq dans des applicateurs de type *needle*. Les applicateurs nommés *needle* se constituent d'un fil en polypropylène qui comprend deux grains DaRT, il suffit d'enlever le capuchon et pousser le stylet pour faire sortir le fil contenant les grains. La figure 3.3 illustre l'applicateur *needle*. Ces deux types d'applicateurs ont été utilisés pour l'étude des grains eux-mêmes ainsi qu'à une étude de la radioprotection afin de mieux comprendre les risques lors de la manipulation des grains.

Comme pour les expériences du ^{228}Th , le liquide scintillant OptiPhase HiSafe III de Perkin Elmer, ainsi que des fioles en verre de 20 mL et le lecteur de scintillant TriCarb 2800TR ont été utilisés.

Ces expériences ont eu pour but d'établir la faisabilité de caractériser des grains DaRT à l'aide de la scintillation liquide, mais aussi, de par l'utilisation de deux types d'applicateurs, d'établir l'impact de la géométrie sur les résultats en utilisant des installations différentes dans la fiole en verre. Dû à la désorption 30% du radon est émis hors du grain, de ce fait l'efficacité de comptage des α du ^{224}Ra attendu ne devrait pas dépasser ce pourcentage [21].

La suite de cette section va présenter les différentes expériences réalisées pour les applicateurs *needles* et *loading devices*, ainsi que les tests de radioprotection mis en place pour chaque cas.

Applicateurs: *Needle*

Les activités de calibration mesurées par AlphaTau des applicateurs *needles* se trouvent dans le tableau 3.2. Les grains possèdent lors de la calibration des activités entre 73 et 84 kBq. Ils sont nommés de A-1 jusqu'à A-5. Chaque échantillon a été mesuré dix minutes

avec une répétition de $n=3$.

Nom de la source	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5
Activité de référence (kBq)	80	73	73	76	84

Tableau 3.2. Récapitulatif des activités de calibration des cinq sources de curiethérapie DaRT de type *needle*.

Les applicateurs *needles* contiennent quelques grains tubulaires installés sur un fil pour les retirer lors d'un traitement clinique. Cinq expériences ont été réalisées afin de déterminer l'impact de la géométrie sur les mesures, ainsi que la durabilité de l'installation.

Le premier test a consisté à couper le fil d'un côté, puis à coller l'autre côté au bouchon en y déposant de la colle à l'aide d'un pistolet de colle chaude. Par conséquent, les grains se trouvent au milieu de la fiole en verre. Ce test a été appliqué pour deux sources (A-1 et A-5).

Le second test a été appliqué à A-2 et a consisté à couper les fils des deux extrémités jusqu'aux grains ne laissant alors que ces derniers, puis les coller au bouchon de la fiole à l'aide du pistolet à colle. Il est important de noter qu'un des deux grains voit une partie obstruée par le bouchon.

Le troisième test a été réalisé avec le grain A-3 et a simplement consisté à extraire le fil et les grains, puis couper légèrement chaque extrémité des fils pour que l'ensemble puisse se positionner obliquement dans la fiole en verre.

Pour le dernier test, pratiqué sur A-4, après avoir été coupé de la même manière que dans le premier test, la grain a été frotté dans la colle chaude placée sur mouchoir. La couche de colle chaude sert à diminuer la désorption en ^{220}Rn du grain DaRT. Ensuite, l'ensemble a été placé à l'aide de la colle chaude au niveau du bouchon de la fiole.

Pour les grains A-1, A-3, A-4 et A-5, 20 mL de liquide scintillants ont été rajoutés. Pour le grain A-2, 21 mL de liquide scintillants a été rajouté. La quantité de liquide scintillant varie afin de s'assurer que la totalité des grains soit immergée dans le liquide.

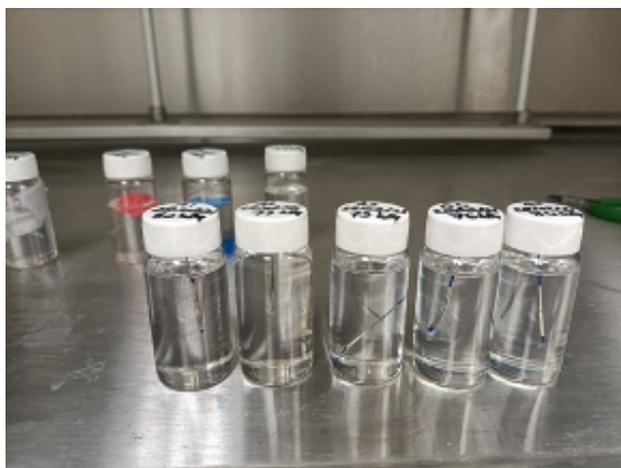


Fig. 3.4. Installation des différents grains *needles* dans les fioles.

Ces différents positionnements des grains dans les fioles ont pour but d'établir la méthode montrant le moins de variation par rapport aux valeurs d'activités de calibration, ainsi que les variations d'activités entre les différentes installations de grains dans les fioles en d'autres termes cela permettrait de quantifier l'implication de la géométrie sur l'estimation de l'activité. En effet, les grains sont ici dans une position verticale, à part pour A-3, légèrement oblique parce qu'il est difficile de positionner le grain dans une direction parfaitement parallèle à la paroi de la fiole en verre.

De plus, en collant les grains au bouchon il est alors possible de retirer le bouchon avec le grain et de le remplacer par un bouchon sans grain le temps d'une mesure. Cela permettrait de mesurer uniquement les émissions des émetteurs qui ont diffusés hors du grain.

La figure 3.4 montre l'installation des différents grains dans une fiole. De gauche à droite, il s'agit des échantillons A-1, A-2, A-3, A-4 et A-5.

Applicateurs: *Loading device*

Les activités de calibration mesurées par AlphaTau pour les cinq applicateurs *loading devices* se trouvent dans le tableau 3.3. Elles varient entre 74 et 83 kBq et les grains sont appelés de A-6 à A-10. Chaque échantillon a été mesuré dix minutes avec une répétition de $n=3$.

Quatre expériences différentes ont été réalisées proposant des installations du grain distinctes.

Nom de la source	A-6	A-7	A-8	A-9	A-10
Activité de référence (kBq)	74	81	77	83	76

Tableau 3.3. Récapitulatif des activités de calibration des cinq sources de curiethérapie DaRT de type *loading device*.



Fig. 3.5. Installation du grain A-7 dans le flacon.

Une première expérience a consisté à placer un grain dans le fond d'une fiole avec une quantité de 15 mL de liquide scintillant faisant en sorte que le grain soit en position horizontale dans le fond de la fiole. Cette expérience a été réalisée pour les grains A-9 et A-10. De plus, avant de mettre le liquide scintillant le grain A9 a été mesuré afin d'évaluer les β à l'aide du comptage de Cerenkov.

Dans une seconde expérience, un grain (A-8) a été inséré dans une éponge de couleur rouge et 15 mL de liquide scintillant a été rajouté. La figure 3.5 montre l'installation. L'éponge est plus légère que le liquide scintillant et par conséquent, l'éponge flotte et le grain se tient en dessous en position verticale oblique.

Dans une troisième expérience, un grain (A-7) a été placé dans un autre type d'éponge plus dense que le liquide scintillant et par conséquent, l'éponge reste dans le fond et le grain

se trouve au-dessus en position verticale oblique.

Finalement, un grain (A-6) a été placé dans une fiole dans laquelle une résine polymère avait été insérée, puis un trou a été percé. Le grain a pu être placé dans le trou lui donnant une position verticale. Ce grain a été légèrement plié lors des manipulations.

Un test géométrique a été réalisé en mesurant la fiole à 4 angles distincts (0° , 90° , 180° et 270°). Ce test a pour but de déterminer si l'orientation de l'échantillon influe sur le résultat final. Il a été réalisé sur les grains A-6 et A-7.

De plus, le Delay Before Burst (DBB) et le temps de coïncidence ont été aussi modifiés pour 3 mesures afin d'évaluer et d'estimer leur impact sur les résultats (cf. 2.2). En effet, la valeur par défaut du DBB est de 75 ns et de 18 ns pour la coïncidence des PMTs [56]. Lors d'une première mesure, les valeurs ont été modifiées pour DBB = 800 ns et le temps de coïncidence = 18 ns. Pour une seconde mesure, les valeurs choisies ont été DBB = 75 ns et le temps de coïncidence = 50 ns. Pour une dernière mesure, le DBB = 800 ns et le temps de coïncidence = 50 ns ont été utilisés.

Test de radioprotection

Des tests de radioprotectons ont été réalisés pour les *loading devices*, les *needles* ainsi que pour l'étanchéité des gants et des fioles pour la scintillation liquide.

Test de radioprotection: Appicateurs *needles*

Pour les applicateurs *needles*, un premier test a consisté à conserver l'ensemble des fils découpés lors des expériences et à les placer dans une fiole avec 15 mL de liquide scintillant afin d'évaluer la contamination radioactive de ces derniers.

Une fois que les grains sur le fil ont été extraits de l'aiguille, l'ensemble a été placé sur un support en plastique sur le lequel 7 couches de mouchoir ont été positionnées. Les quatre premières couches ont été utilisées successivement pour les grains A-1, A-2, A-3 et A-5. Pour le grain A-4, de la colle chaude a été placée sur le mouchoir, ensuite le grain a été frotté dans la colle chaude. Ces 3 dernières couches de mouchoirs ont été analysées. Les différentes couches de mouchoir ont choisi d'être analysées séparément une à une dans le lecteur de scintillation liquide en les mettant dans une fiole avec une quantité de 20 mL de liquide scintillant.

Test de radioprotection: Appicateurs *loading devices*

Les premiers ont eu pour but de s'assurer qu'il n'y avait pas de fuites radioactives avant d'ouvrir et de récupérer les *loading devices*. C'est pourquoi un mouchoir en papier a été laissé dans le bac contenant les sources encore dans le sac de stérilisation, mais aussi un second mouchoir a été frotté à l'intérieur du sac contenant la source radioactive. De même, un autre mouchoir a été frotté à l'extérieur de la capsule en acier contenant le *loading device*.

Ensuite une fois que le *loading device* a été extrait de la capsule, il est possible d'extraire le grain. Cependant, le grain est en contact direct avec de la glycérine qui est alors devenue radioactive. Les prochains tests ont pour but de quantifier la radioactivité de la glycérine en contact avec un grain.

Durant une expérience, un mouchoir en contact direct avec la glycérine a été utilisé. Ce mouchoir a été placé dans une fiole avec du liquide scintillant. Dans les *loading devices*, une pellicule en plastique est en contact avec la glycérine. Cette dernière a aussi été placée dans une fiole avec 15 mL de liquide scintillant. Pour récupérer un grain, une pince a touché la glycérine. La glycérine a été retirée des pinces à l'aide d'un mouchoir et ce dernier a été choisi pour être étudié au LSA. Un autre mouchoir a été utilisé pour essuyer une goûte de glycérine, puis compté avec le LSA.

Un autre test pour s'assurer de l'étanchéité des gants utilisés a été réalisé. Pour ce faire, un bout de gant au niveau d'un doigt a été coupé puis un bout de mouchoir a été placé à l'intérieur du gant. Ensuite, le gant a été collé au bouchon à l'aide de colle chaude. Le bouchon avec le gant collé au bouchon a été mis dans une fiole avec un grain et du liquide scintillant pendant 2 jours. La figure 3.6 montre cette installation.

Un dernier test d'étanchéité des *loading devices* a été réalisé. Il a consisté à voir la diffusion du radon, pour ce faire un grain a été placé dans le fond de la fiole et trois mouchoirs ont été positionnés. Un mouchoir a été mis en contact direct avec le grain, un autre se trouvait à l'intérieur au niveau du bouchon et un dernier était à l'extérieur du bouchon. Un autre test pour s'assurer l'étanchéité des fioles a été réalisé. Pour cela, des fioles remplies de liquide scintillant contenant un grain autour duquel un mouchoir avec un élastique a été placé. Ce test a été réalisé pour deux quantités de liquide scintillant (15 mL et 20 mL). Les deux mouchoirs ont ensuite été placés individuellement dans une fiole avec du liquide scintillant pour être comptés.



Fig. 3.6. Installation du gant dans la fiole.

Chapitre 4

Méthodologie de l'analyse des résultats

Dès que la mesure d'un ensemble d'échantillons est terminée, il est possible d'extraire les informations enregistrées directement de l'analyseur de scintillation liquide. Les fichiers *.spectrum contiennent l'information de chaque spectre enregistré. Un spectre se définit comme le nombre de coups pour chaque canal d'énergie (résolution de 0.5 keV). Un spectre est enregistré pour chaque mesure réalisée. À partir de ces spectres, des outils d'analyse ont été développés afin de les visualiser, mais aussi de les analyser et d'estimer l'activité de l'échantillon, l'efficacité de comptage, le débit de dose et la dose accumulée (asymptotique). Ils sont expliqués dans la suite de ce chapitre.

4.1. Visualisation des spectres

À partir des fichiers *.spectrums, il est possible de tracer graphiquement les spectres dans Matlab. Cette visualisation permet de déterminer la forme du spectre, les pics énergétiques des particules α , mais aussi de comparer les spectres de différents échantillons.

Un grand nombre de coup non-relié aux particules α est présent dans les premiers canaux et décroît de façon exponentielle. Ce signal de fond est dû aux bruit des PMTs ainsi qu'aux γ -secondaires et certains β de basses énergies [70]. Par conséquent, la quantification de ce bruit de fond, a été établie en utilisant une régression exponentielle [70]. Pour chaque spectre, une régression a été déterminée puis soustraite aux valeurs brutes afin de corriger ce signal de fond.

De par le facteur de production de lumière, des particules α de 1/10 par rapport à celui des particules β , il y a recouvrement des spectres des α et β à différentes énergies. Comme mentionné dans le chapitre 2, un discriminateur de décroissance du pulse est indispensable afin de pouvoir dissocier les comptes α et β .

Dans les expériences présentées, le LSA utilisé n'ayant pas l'option de discriminer les pulses α des pulses β , cette discrimination est réalisée a posteriori dans Matlab lors de l'analyse des résultats. Pour ce faire, le spectre s'interprète en considérant qu'une région d'un graphique est principalement constituée des β et l'autre d' α . Afin d'extraire l'impact des particules α , une régression gaussienne est appliquée sur chaque spectre. Du fait de la forme des spectres obtenus, la régression gaussienne est celle qui permet d'avoir la meilleure correspondance avec les résultats attendus. En fonction de la forme du spectre, la régression peut être uni ou bi-modale. Elle est uni-modale lorsqu'un seul pic est présent et bi-modale en présence de deux pics. La régression gaussienne bi-modale se définit par l'équation suivante:

$$y = a_1 e^{-\left(\frac{\text{Énergie}-b_1}{c_1}\right)^2} + a_2 e^{-\left(\frac{\text{Énergie}-b_2}{c_2}\right)^2} \quad (4.1.1)$$

Où y représente alors la courbe des particules α et est utilisée pour les futurs calculs d'analyse. Cette régression permet aussi d'enlever le signal de fond aux faibles énergies.

4.2. Calcul de l'activité et de l'efficacité

À partir de la régression gaussienne du spectre, il est possible d'estimer l'activité en utilisant l'efficacité de comptage qui se calcule de la façon suivante :

$$\epsilon = \frac{\text{CPM}}{\text{DPM}} \quad (4.2.1)$$

ϵ représente l'efficacité de comptage, CPM le nombre de coups par minute et DPM le nombre de désintégrations par minute. Le CPM est calculée à partir de l'aire sous la courbe de la régression du spectre obtenu. Le DPM consiste en l'activité de l'échantillon au temps de la mesure. Elle est déterminée en calculant la décroissance de l'activité de calibration donnée par le fabricant. Les unités en becquerel sont convertis en nombre de désintégrations par minute. De plus, pour le calcul de l'activité il est nécessaire de diviser l'aire sous la courbe en utilisant le facteur de division F_d par le nombre de particules émises dans la chaîne de désintégration. L'équation suivante est alors utilisée:

$$F_d = N_\alpha \times \epsilon_\alpha + N_\beta \times \epsilon_\beta \quad (4.2.2)$$

Où N_α est le nombre de particules α émises dans la chaîne de désintégration, ϵ_α est l'efficacité théorique des α soit 1, N_β est le nombre de particules β émises dans la chaîne de désintégration et ϵ_β est l'efficacité théorique des β soit 0,95 [71].

Pour déterminer l'efficacité de comptage, le rapport entre le nombre CPM et DPM attendu est calculé.

Pouvoir d'arrêt massique des alphas dans l'eau

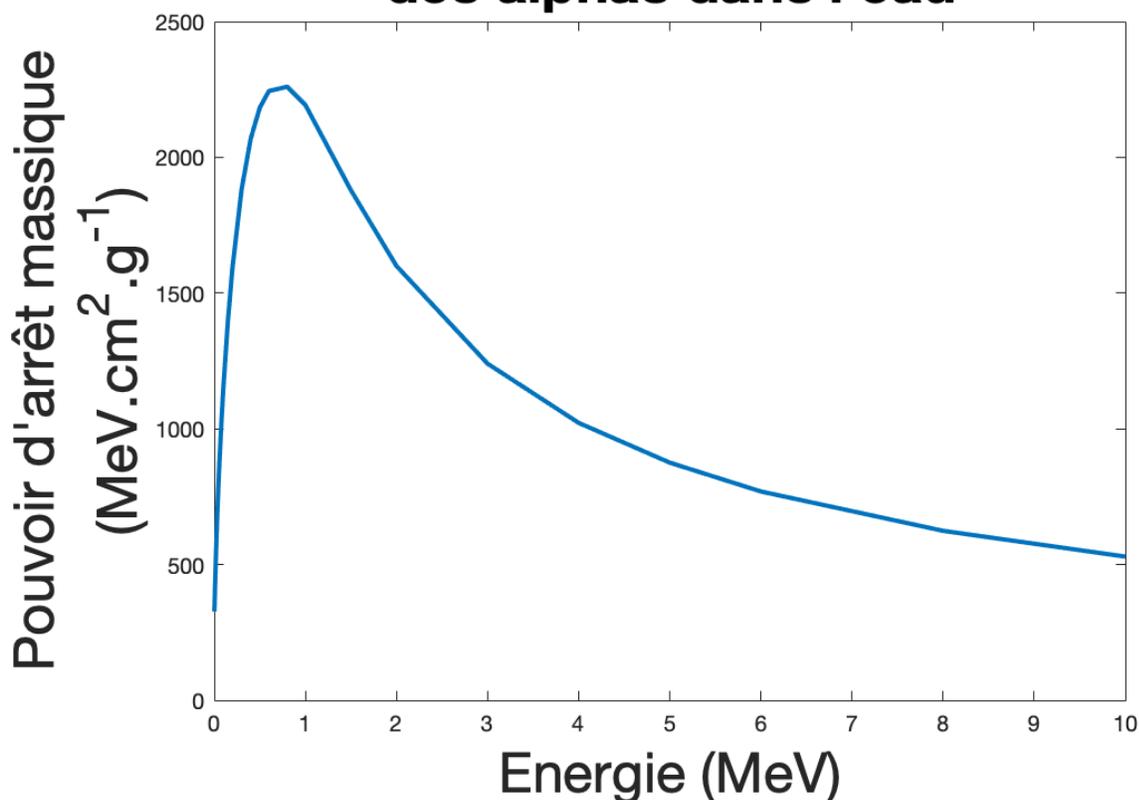


Fig. 4.1. Représentation graphique du pouvoir d'arrêt massique des α dans l'eau de 0 à 10 MeV provenant des données de l'ICRU .

4.3. Calcul du débit de dose

Le débit de dose se voit être calculé de deux manières différentes. La première en utilisant le pouvoir d'arrêt massique et la seconde en utilisant la masse de l'échantillon. Pour la première méthode, le débit de dose se détermine de la façon suivante [72]:

$$\dot{D}_S = C \int_{E_{min}}^{E_{max}} \dot{\Phi}(E) S(E) dE \quad (4.3.1)$$

Avec \dot{D}_S le débit de dose en $\text{Gy}\cdot\text{s}^{-1}$, C le facteur de conversion correspondant à $1,6022 \times 10^{-10} \text{ Gy}\cdot\text{g}\cdot\text{MeV}^{-1}$, $\dot{\Phi}(E)$ le débit de fluence des particules α entre E_{min} et E_{max} en $\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$ et $S(E)$ est le pouvoir d'arrêt massique à une énergie E dans le tissu en $\text{MeV}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{g}^{-1}$. Le pouvoir d'arrêt massique est extrapolé à partir des valeurs calculées de l'ICRU du pouvoir d'arrêt massique des α dans l'eau à la valeur de l'énergie moyenne [73]. La représentation graphique des valeurs se trouve dans la figure 4.1.

$\dot{\Phi}(E)$ se définit comme:

$$\dot{\Phi} = \frac{\text{Coups}}{60 \times \text{Temps} \times S} \quad (4.3.2)$$

Soit Coups est le nombre de coups détectés par canal, Temps est le temps de comptage et S est un paramètre effectif géométrique de la fluence.

Le paramètre effectif géométrique est estimé en déterminant le volume du contenu liquide de la fiole en la considérant comme le volume d'un cylindre:

$$V_c = \pi \times r^2 \times h = 34,54 \text{ cm}^3 \quad (4.3.3)$$

L'échantillon est ensuite approximé comme étant une sphère:

$$r = \left(V_c \times \frac{3}{4\pi}\right)^{(1/3)} = 2,02 \text{ cm} \quad (4.3.4)$$

Ensuite, le calcul de la surface d'une coupe d'un disque est réalisé :

$$S = \pi r^2 = 12,82 \text{ cm}^2 \quad (4.3.5)$$

Pour la seconde méthode, le débit de dose calculé à partir de la masse notée \dot{D}_M et se calcule ainsi :

$$\dot{D}_M = \frac{\text{CPS} \times E_n \times C}{\text{Masse échantillon}} \quad (4.3.6)$$

Avec CPS la somme de coups de la régression gaussienne en seconde, E_n la gamme en énergie du LSA soit de 0 à 2000 keV, C le facteur de conversion correspondant à $1,6022 \times 10^{-10}$ Gy.g.MeV⁻¹ et Masse échantillon le poids de l'échantillon sans la masse de la fiole et du bouchon.

4.4. Calcul de la dose

La dose accumulée (asymptotique) se calcule en prenant l'intégral du débit de dose sur un temps infini:

$$D = \int_0^{\infty} \dot{D}_{(t=0)} \times e^{-\left(\frac{\ln(2)}{T_{1/2}}\right)} \times t \, dt \quad (4.4.1)$$

$$D = \frac{T_{1/2}}{\ln(2)} \times \dot{D}_{(t=0)} \times \left(1 - e^{-\left(\frac{\ln(2)}{T_{1/2}}\right)} \times t\right) \Big|_{t=0}^{\infty} \quad (4.4.2)$$

$$D = \frac{T_{1/2}}{\ln(2)} \times \dot{D}_{(t=0)} \quad (4.4.3)$$

$$D = \dot{D} \times \frac{T_{1/2}}{\ln(2)} \quad (4.4.4)$$

Où \dot{D} est le débit de dose initiale en $\text{Gy}\cdot\text{s}^{-1}$ et $T_{1/2}$ est la demi-vie du radioélément exprimée en seconde.

Comme pour le Xofigo, une gaussienne bi-modale a été appliquée sur les pics α de chaque spectre brut de grains DaRT obtenu afin d'enlever le signal de fond. Ensuite, à partir de l'aire sous la gaussienne, une estimation de l'activité de chaque grain a pu être réalisée en supposant une efficacité de 100%.

4.5. Vérification de la dose

4.5.1. Vérification de la dose du Xofigo

Pour la vérification de la dose obtenue expérimentalement une dose théorique a été calculée en utilisant l'activité de référence injectée pour le traitement. La dose théorique a pu être déterminée à partir des doses de prescription établies par le laboratoire Bayer [74]. Pour un individu de 70 kg l'activité de prescription est de 3,5 MBq. Par conséquent, la dose théorique à partir de la masse de l'échantillon et de l'activité de calibration notée A_c a été calculée de la manière suivante:

$$\dot{D}_{\text{Théorique Xofigo}} = \frac{A_c \times E_{\text{Tot}}}{\text{Masse échantillon}} \times C \quad (4.5.1)$$

$$D_{\text{Théorique 3,5}} = \dot{D}_{\text{Théorique Xofigo}} \times \frac{3,5 \text{ MBq}}{A_c} \times \frac{T_{1/2}}{\ln(2)} \quad (4.5.2)$$

E_{Tot} est la somme de tous les α dans la chaîne de désintégration du ^{223}Ra . La mise à l'échelle de la dose à 3,5 MBq est réalisée aussi pour la dose expérimentale déterminée à l'aide de la scintillation liquide.

Ensuite du fait que le Xofigo soit utilisé principalement pour le traitement des tumeurs osseuses une mise à l'échelle de la dose à la dose absorbée par l'os a été déterminée. La masse de l'os dans le corps est considérée comme étant de 2,8 kg.

$$D_{\text{Os}} = D_{\text{Théorique 3,5}} \times \frac{\text{Masse échantillon}}{2,8 \times 10^3} \quad (4.5.3)$$

Ce calcul a aussi été appliqué à la dose expérimentale. Pour la vérification de la dose, les valeurs doses totales reçues à la moelle rouge et aux cellules ostéogéniques exprimées en Gy par MBq issus de travaux du MIRD ont été utilisées en complément de comparaison de dose reçue à l'os [75].

4.5.2. Vérification de la dose des grains DaRT

Le but a été de vérifier expérimentalement une distribution de dose à partir de valeur de référence obtenue par des autoradiographies réalisées sur des souris après l'insertion d'un grain DaRT [25][21][20]. L'autoradiographie est une technique d'imagerie qui consiste à utiliser une plaque d'imagerie au phosphore en la plaçant au contact d'un élément radioactif. En physique médicale, cela a pour but de déterminer la distribution biologique de la radioactivité suite à l'injection d'une source radioactive dans un organe ou un organisme. Un volume à l'extérieur duquel la dose déposée par les α peut être défini comme négligeable et étant la somme du diamètre du grain soit 0,3 mm où il y aurait 5 mm de diffusion isotropique des émetteurs représentant un diamètre de 1,03 cm. Une dose homogène peut être estimée dans ce volume à partir du nombre de particule α détecté par scintillation liquide et de l'énergie moyenne. Pour comparer avec une carte d'autoradiographie, il faut ensuite fragmenter cette dose homogène en une carte de dose hétérogène de telle sorte que la moyenne de dose des zones fragmentées soient égale à la carte homogène. Pour ce faire, une règle de pouce qui indique que la dose relative d'un traitement DaRT décroît d'un ordre de magnitude par millimètre a été appliqué. Cette règle provient d'observations reliées aux autoradiographies [20]. L'énergie totale se détermine de la façon suivante:

$$E_{\text{Tot}} = \frac{N_{\alpha} \times A_C \times D \times E_{\text{Moy}} \times C \times T_{1/2}}{\ln(2)} \quad (4.5.4)$$

$$E_{\text{Moy}} = \frac{6,29 + 6,78 + 6,06 \times 0,36 + 8,79 \times 0,64}{3} = 6,95 \text{ MeV} \quad (4.5.5)$$

Avec N_{α} le nombre d' α issu de la chaîne de désintégration soit 3 dans le cas du ^{224}Ra , A_C l'activité connue en Bq, D le facteur de désorption évalué à 0,3 pour les grains DaRT, E_{Moy} pour l'énergie moyenne de l'ensemble des particules α émises après le ^{224}Ra dans la chaîne de désintégration et T la demi-vie radioactive du ^{224}Ra en s.

Le volume d'intérêt se décompose en 5 zones ayant un diamètre variable de 0,23 à 1,03 cm avec un pas de 0,2 mm. Ensuite, l'énergie est déterminée à partir de la proportion de chaque zone du volume d'intérêt. Puis, il est possible de calculer la dose pour une zone en considérant la densité du tissu tumoral comme étant égale à la masse volumique de l'eau soit 10^3 kg.cm^{-3} . À partir des autoradiographies, il est possible d'écrire:

$$D_{\text{zone } 1} = D_{\text{zone } 2} \times 10 = D_{\text{zone } 3} \times 100 = D_{\text{zone } 4} \times 1000 = D_{\text{zone } 5} \times 10000 \quad (4.5.6)$$

À partir de ces valeurs de dose, une cartographie de la dose est alors réalisée permettant de la comparer aux mesures de scintillation liquide.

Chapitre 5

Résultats

Dans ce chapitre, les résultats pour l'étude préliminaire du Xofigo, de l'étude de la présence de contaminant au ^{228}Th dans les grains DaRT, ainsi que la caractérisation des grains de curiethérapie DaRT par scintillation liquide sont présentés.

5.1. Mesure du bruit de fond

Des mesures du bruit de fond ont été réalisées. Pour ce faire, une fiole en verre contenant seulement du liquide scintillant a été mesuré 10 minutes à trois répétitions et ce à deux dates différentes. Les résultats obtenus sont représentés dans la figure 5.1. Un spectre moyen a été obtenu en prenant la valeur moyenne des trois mesures répétitives pour chaque canal. La forme générale du spectre est semblable pour les deux dates. En effet, les canaux ayant un nombre de coups supérieurs à 1 sont les 100 premiers canaux. Dès que les canaux sont plus élevés, un seul ou aucun coup n'est comptabilisé.

Un spectre général du bruit de fond est obtenu en moyennant les spectres obtenus à quatre jours différents de mesures. Le nombre de coups au canal est maximal au canal 4 avec un nombre de 30 coups et décroît ensuite en dessous de 5 coups. Le spectre du bruit de fond est négligeable pour les échantillons ayant des activités de quelques Bq ou plus, mais peut impacter les résultats lorsque l'échantillon mesuré à un ordre de grandeur de quelques mBq. Effectivement, le nombre de coups pour un échantillon ayant une activité de l'ordre de grandeur du Bq est de plusieurs centaines de coups aux plus faibles énergies changeant que très peu la forme du spectre. C'est pourquoi le spectre général du bruit de fond est retiré à chaque valeur brute obtenue pour l'ensemble des expériences présentés.

Lors des différentes expériences, la quantité de liquide scintillant utilisée n'est pas toujours la même. De ce fait, des estimations du bruit de fond pour des quantités de liquide scintillant de 5 mL, 10 mL, 15 mL et 20 mL ont été effectuées. Les résultats recueillis sont

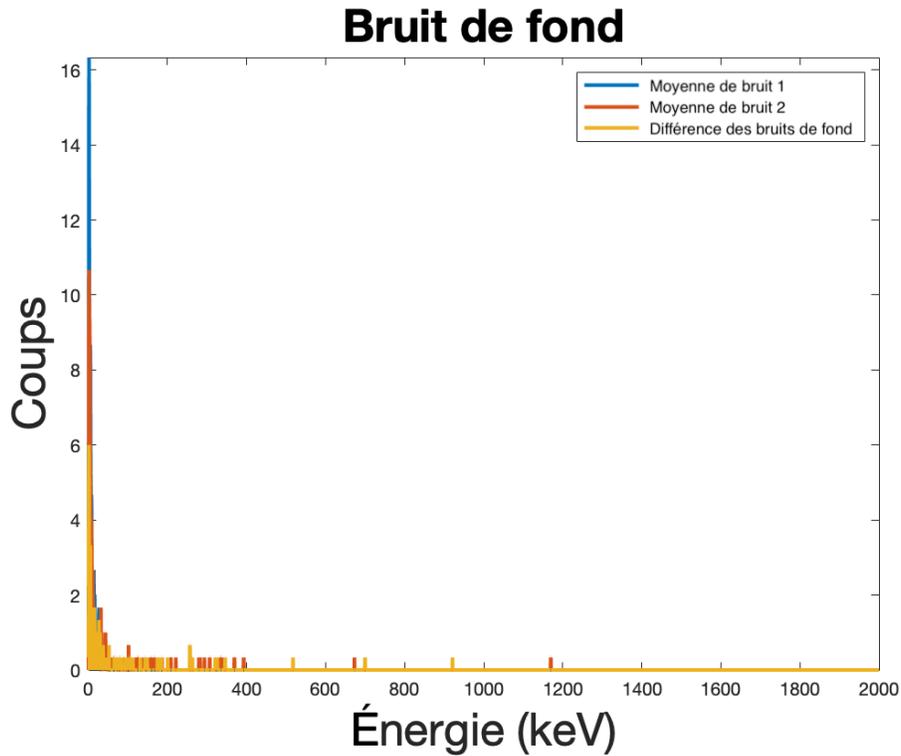


Fig. 5.1. Mesures de 10 minutes du bruit de fond à 2 dates différentes (n=3).

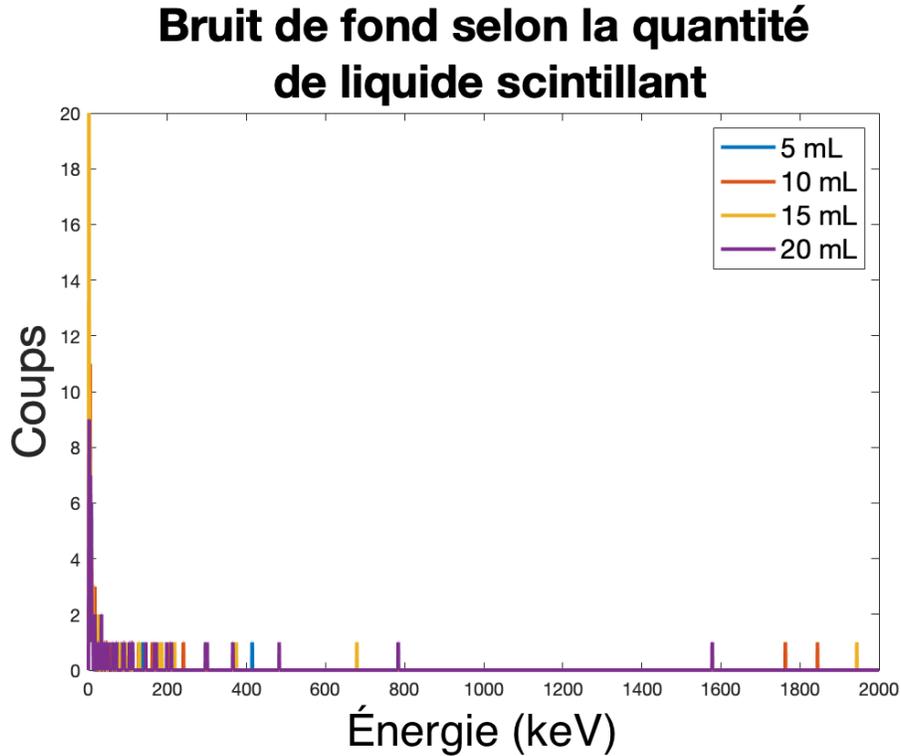


Fig. 5.2. Mesures du bruit de fond sur 10 minutes selon la quantité de liquide scintillant pour des volumes de 5 mL, 10 mL, 15 mL et 20 mL.

représentés dans la figure 5.2. De manière générale, les spectres obtenus pour les différents volumes sont semblables en comptabilisant un nombre de coups plus élevés pour les premiers canaux et en étant d'un ou nul pour les autres canaux. Seul le spectre pour le volume de 15 mL semble présenter un nombre de coups plus élevé que les autres volumes avec 20 coups pour le canal zéro. Cependant, en comparant avec la figure 5.1, où la valeur au canal zéro est de 16 coups, l'écart obtenu n'est pas significatif. Par conséquent, la quantité de volume scintillant dans la fiole n'indique pas de modification du spectre général du bruit de fond.

5.2. Étude préliminaire: Quantification du Xofigo

Dans cette section, les résultats des deux expériences de l'étude préliminaire avec le Xofigo sont présentés. Ces résultats ont pour but d'avoir une meilleure compréhension de la scintillation liquide ainsi que de développer une méthode d'analyse des mesures acquises pour les expériences utilisant des sources DaRT.

5.2.1. Première expérience: Estimation de la dose à l'os par scintillation liquide

Dans la première expérience, un même échantillon contenant une solution de $^{223}\text{RaCl}_2$ a été mesuré à quatre demi-vies différentes. Le spectre obtenu le jour de la préparation de l'échantillon est représenté dans la figure 5.3. Il montre un pic autour de 400 keV. Une interprétation simplifiée de ce spectre est de considérer que le pic principal contient l'ensemble des contributions des particules α et que la partie de 0 à 200 keV contient un signal de fond (bruit et particules β/γ). Par conséquent, une régression gaussienne uni-modale a été appliquée sur le pic des données brutes afin d'extraire le nombre de particules α émises. Cette valeur va permettre d'établir une estimation de la dose pour ces derniers. La régression pour ce premier spectre est représentée graphiquement dans la figure 5.3. L'ensemble des spectres estimés par le LSA aux différentes demi-vies et leurs régressions associées sont présentés dans la figure 5.4. Une transformation de l'abscisse a été appliquée, pour que le pic corresponde à la valeur de l'énergie moyenne connue en MeV de l'ensemble des α émis dans la chaîne de désintégration. Cette visualisation est représentée dans la figure 5.4.

Les spectres de la figure 5.4 montrent que le nombre de coups diminue d'un facteur d'environ deux à chaque demi-vie. Ce résultat permet d'indiquer une linéarité dans la réponse du détecteur qui sera aussi présente dans le débit de dose.

L'efficacité de comptage a aussi été déterminée. Le graphique 5.5 montre l'efficacité de comptage en fonction d'une échelle de temps (nombre de demi-vies) représentant les 4

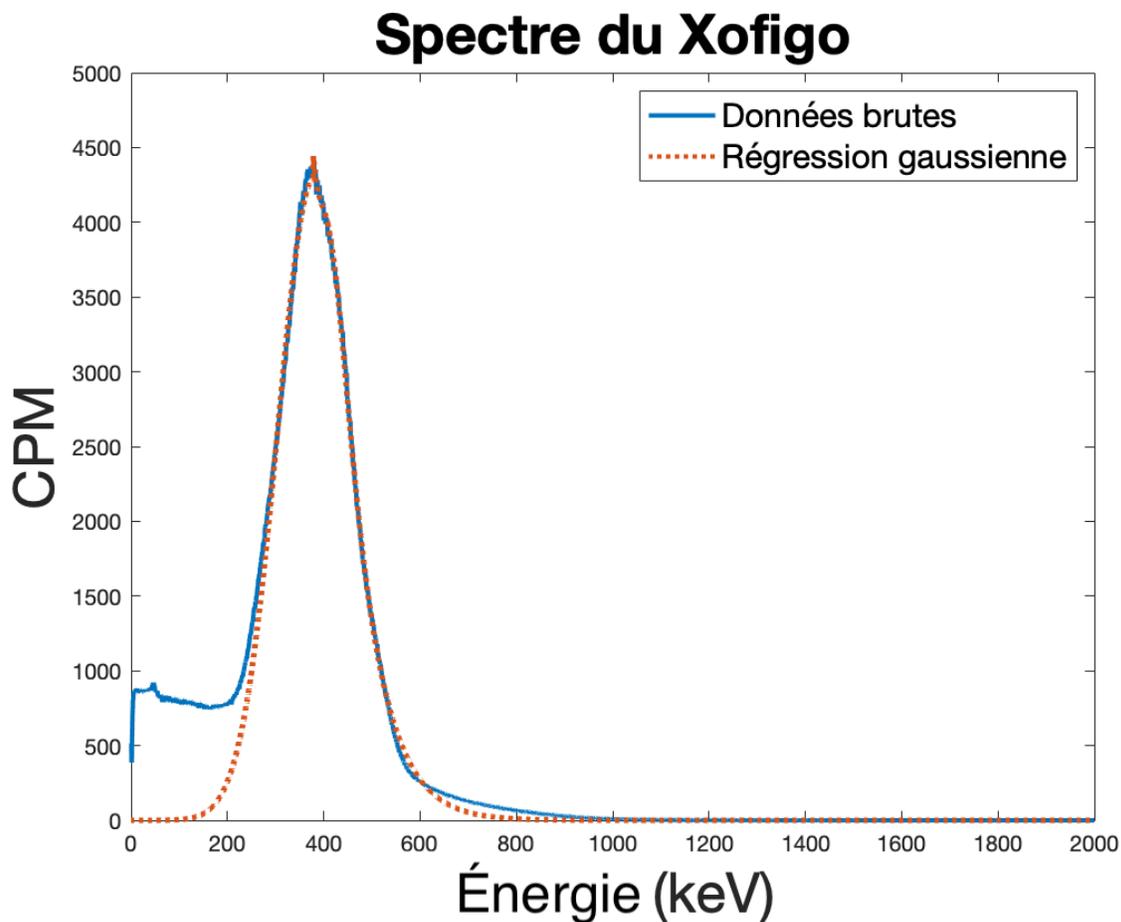


Fig. 5.3. Régression gaussienne uni-modale appliquée aux données brutes du spectre de l'échantillon obtenue le jour de sa préparation.

mesures de l'échantillon. L'efficacité de comptage a une valeur initiale de 74% au jour de la première mesure et augmente jusqu'à 79 % pour la troisième demi-vie. Donc, l'efficacité de comptage augmente légèrement dans le temps. Cela pourrait s'expliquer par la présence de temps mort aux activités plus hautes ce qui diminue les CPM vs. DPM et donc le facteur d'efficacité.

Afin d'obtenir une validation des résultats, la dose caractérisée de manière expérimentale par LSC a été comparée à la dose calculée de référence élaborée à partir de valeurs du manufacturiers. Cette dose de référence a été déterminée en réalisant une mise à l'échelle de la dose à l'os à partir de l'activité clinique prescrite et des valeurs de dose absorbée à la moelle rouge et aux cellules ostéogéniques du manufacturier. Concernant, le calcul de la dose à partir des données expérimentales deux méthodes d'estimation ont été choisies. La première méthode consiste à utiliser le pouvoir d'arrêt massique et la seconde méthode la masse de l'échantillon.

Spectre du Xofigo avec correction

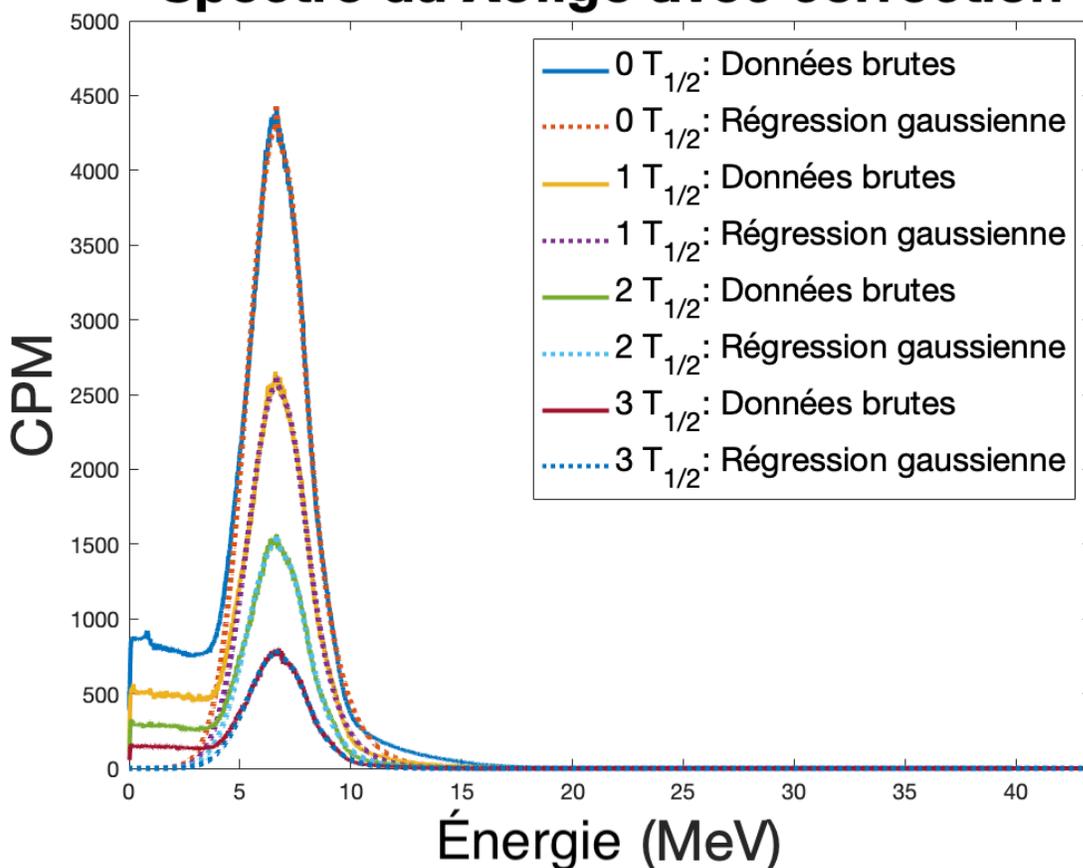


Fig. 5.4. Ensemble des régressions gaussiennes appliquées sur les 4 spectres obtenus à différents temps de mesure extrapolés à la valeur de l'énergie moyenne des particules α dans la chaîne de désintégration du ^{233}Ra .

Le graphique 5.6 montre la dose en Gy calculée en fonction de valeurs prises à différentes demi-vies. Il illustre l'estimation de la dose à l'os calculée à partir du pouvoir d'arrêt massique qui est indiqué par des étoiles bleues et pour l'estimation de la dose à l'os calculée à partir de la masse de l'échantillon par des ronds oranges. De même, la dose à l'os estimée à partir des valeurs de la littérature est représentée par un trait jaune et à une valeur de 6,8 Gy. La dose à l'os estimée par les données du MIRD est illustrée par un trait violet sur le graphique et à une valeur de 4,5 Gy (cf. 4.5.1). Les valeurs de doses sont corrigées pour la décroissance au jour de la préparation de l'échantillon.

À partir des résultats du graphique, l'estimation de la dose à l'os à partir du pouvoir d'arrêt massique au jour de la préparation de l'échantillon est de 9 Gy tandis que l'estimation à partir de la masse à l'os est de 6,8 Gy. En fonction de l'échelle de temps des demi-vies, la dose à l'os à partir du pouvoir d'arrêt massique augmente jusqu'à 12,6 Gy, contrairement

Efficacité de comptage des alphas en fonction du temps

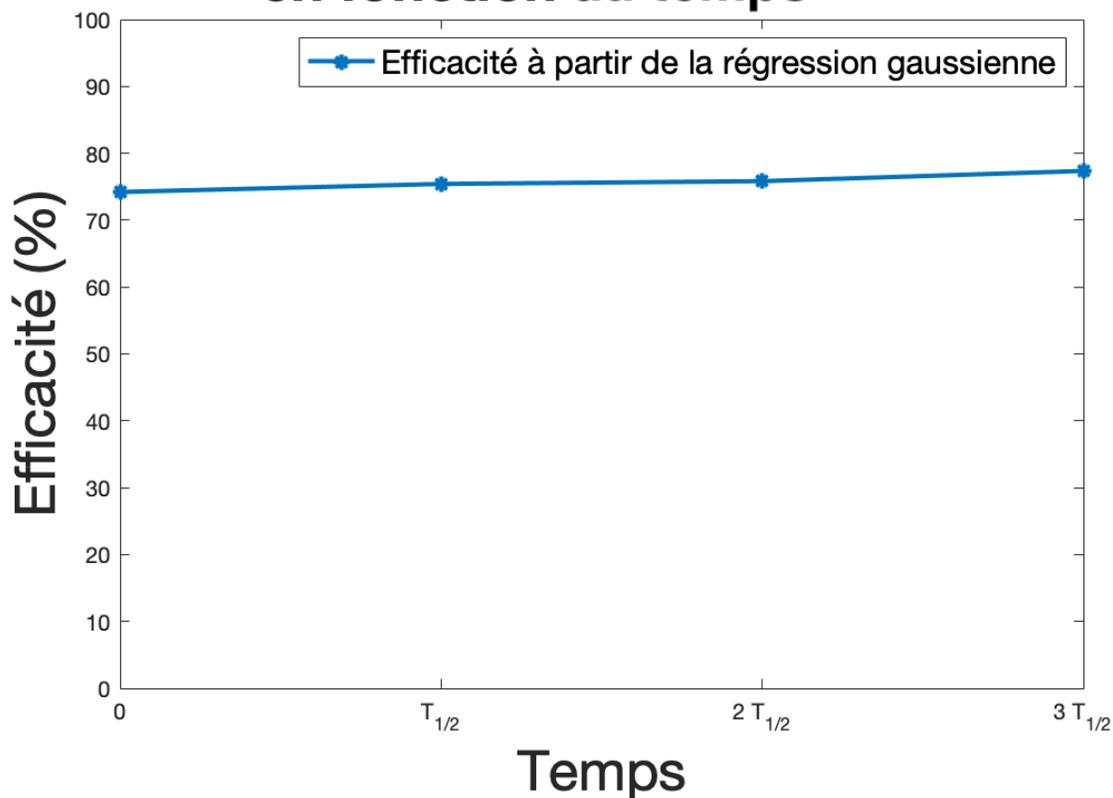


Fig. 5.5. Efficacité de comptage en fonction du temps (nombre de demi-vies).

à l'estimation à partir de la masse qui voit ses valeurs diminuer légèrement vers 6 Gy à la troisième demi-vie. Par conséquent, l'estimation à partir de la masse présente des résultats constants plus indépendants de variations d'efficacité observé à la figure 5.5. En comparant les estimations à la dose à l'os aux valeurs de références, l'estimation de la dose à l'os à partir de la masse présente des résultats plus proches des valeurs attendues que ce soit basé sur la littérature ou MIRD.

Cette première expérience a permis de démontrer la faisabilité d'acquérir un spectre d'émetteur α , de confirmer une réponse constante dans le temps du comptage du LSA, ainsi que de développer des outils d'analyse pour le calcul de l'activité et l'estimation de la dose.

5.2.2. Seconde expérience: Impact du volume de liquide scintillant

Cette seconde expérience a eu pour but de mettre en avant l'impact du volume de liquide scintillant sur l'efficacité de comptage du LSA et les paramètres indicateurs de l'affaiblissement. Le liquide scintillant Optiphase HiSafe III a été sélectionné. Le SIS et

Comparaison de la dose à l'os des alphas

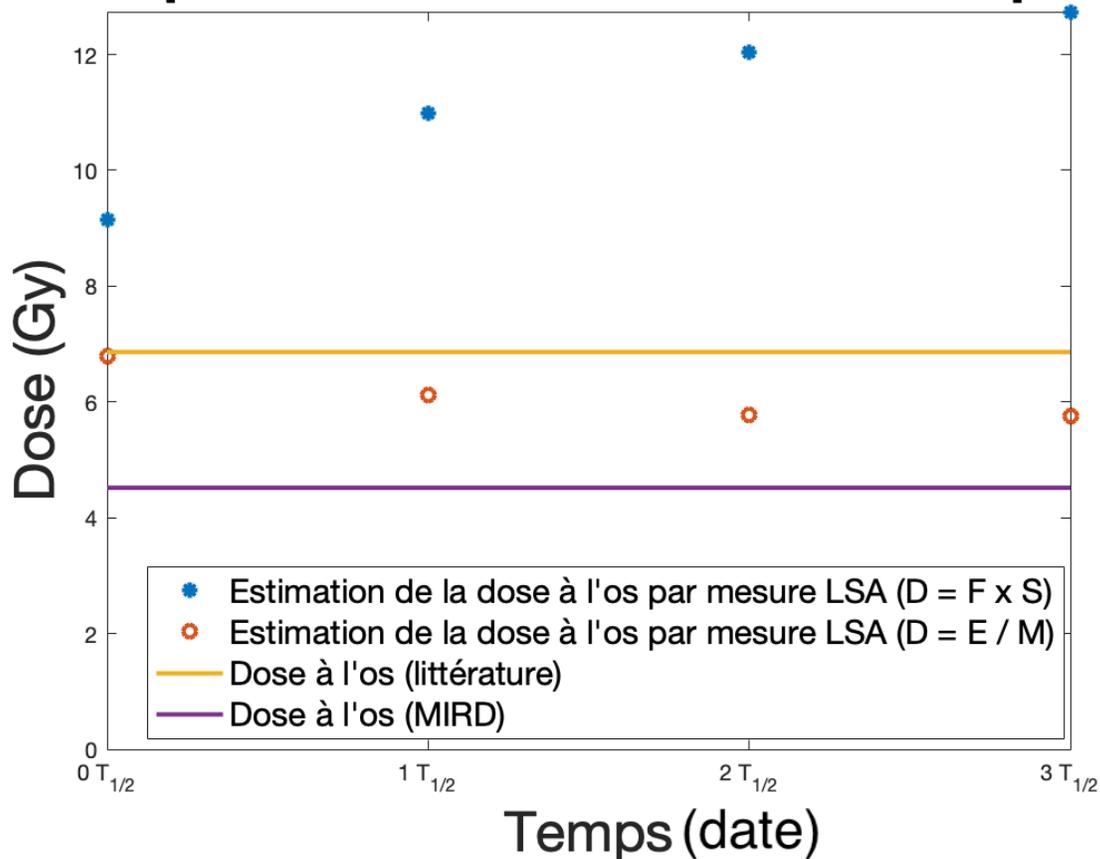


Fig. 5.6. Validation de la dose mesurée par scintillation liquide en comparaison à des doses à l'os de références pour une activité initiale de 4.8 kBq avec 13 mL de liquide scintillant Ultima Gold (Perkin Elmer).

t-SIE sont les paramètres indicateurs de l'affaiblissement lumineux qui ont été utilisés. Le SIS a été calculé dans Matlab à partir des spectres acquis et le t-SIE a été extrait des données de sortie du LSA (cf. chapitre 2).

La figure 5.7 montre l'évolution de l'efficacité pour deux solutions ayant une activité de 2,89 kBq et 1,89 kBq lorsque le volume de liquide scintillant augmente. Pour l'activité de 1,89 kBq, l'efficacité en utilisant 1 mL de liquide scintillant est de 59 % et augmente jusqu'à 63 % pour un volume de 16 mL. Pour l'activité de 2,89 kBq, l'efficacité de comptage est de 55 % avec 1 mL de liquide scintillant et augmente jusqu'à 58 % à 16 mL de liquide scintillant. Par conséquent, ce graphique permet de constater que l'efficacité est plus élevée pour un échantillon avec une plus faible activité et que l'efficacité augmente de quelques pourcents lorsque le volume de liquide scintillant augmente. La figure 5.8 représente l'efficacité en fonction d'une échelle temporelle. Il est possible de constater que l'efficacité

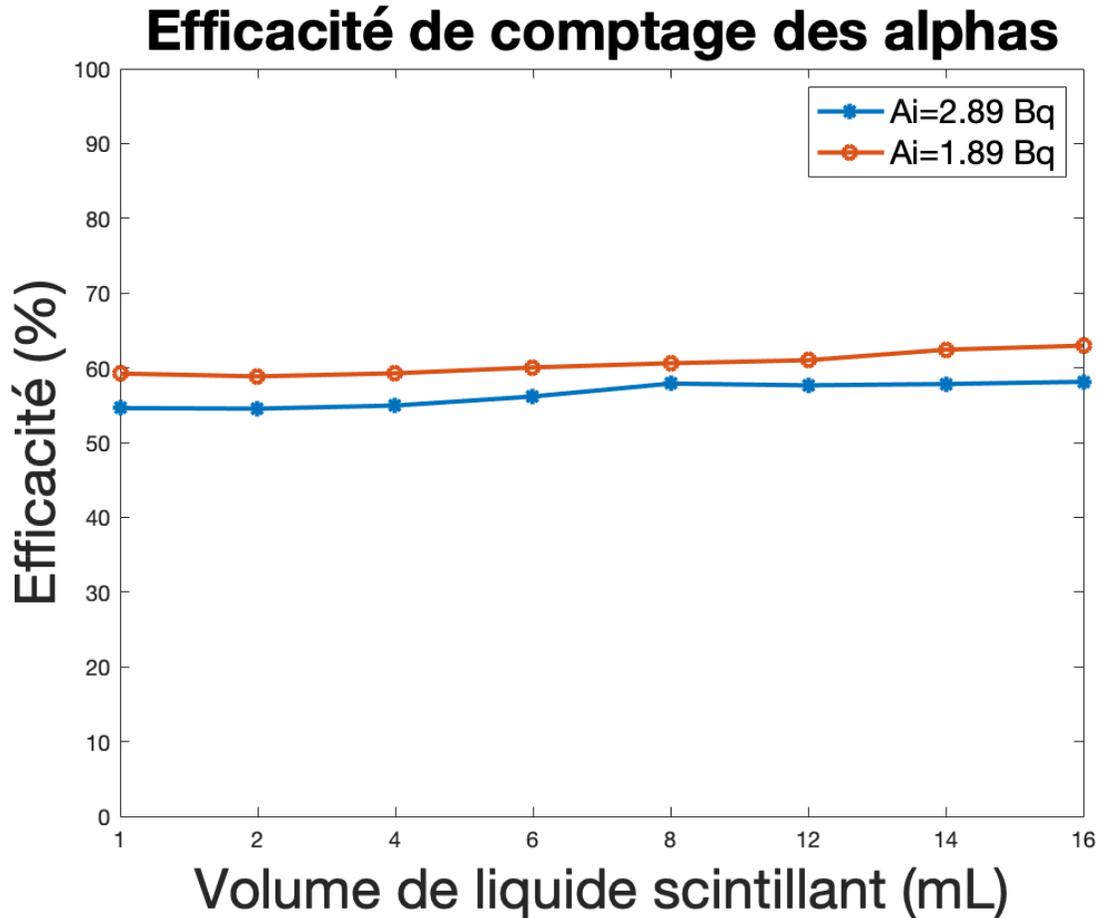


Fig. 5.7. Efficacité de comptage des α en fonction du volume de liquide scintillant.

de comptage augmente de 1-2 % avec le décroissance de l'activité des échantillons.

Ensuite, deux indicateurs de l'affaiblissement lumineux ont été utilisés afin de mettre en avant un lien possible avec le volume de liquide scintillant. C'est pourquoi le SIS a été calculé. Les résultats du SIS en fonction du volume de liquide scintillant sont présentés à la figure 5.9. Les SIS pour chaque volume et pour deux activités d'intérêts ont été calculés. Sur la figure, une forte augmentation du SIS jusqu'à 12 mL de liquide scintillants puis une diminution de 12 à 16 mL et ce pour les deux activités. Cette variation est aussi constatée encore plus fortement lorsque les valeurs de t-SIE du LSA TriCarb sont utilisées. Par conséquent, l'observation réalisée avec l'efficacité de comptage en fonction du volume de liquide scintillant se confirme en s'intéressant aux paramètres de l'affaiblissement lumineux (SIS et t-SIE). Cependant, avec les paramètres de l'affaiblissement lumineux (SIS et t-SIE) ce sont les résultats avec une activité plus élevée qui présentent des valeurs plus élevées. De plus, l'augmentation du SIS et t-SIE confirme que l'affaiblissement diminue lorsque le volume de liquide scintillant augmente, mais aussi qu'il y a un volume seuil pour lequel

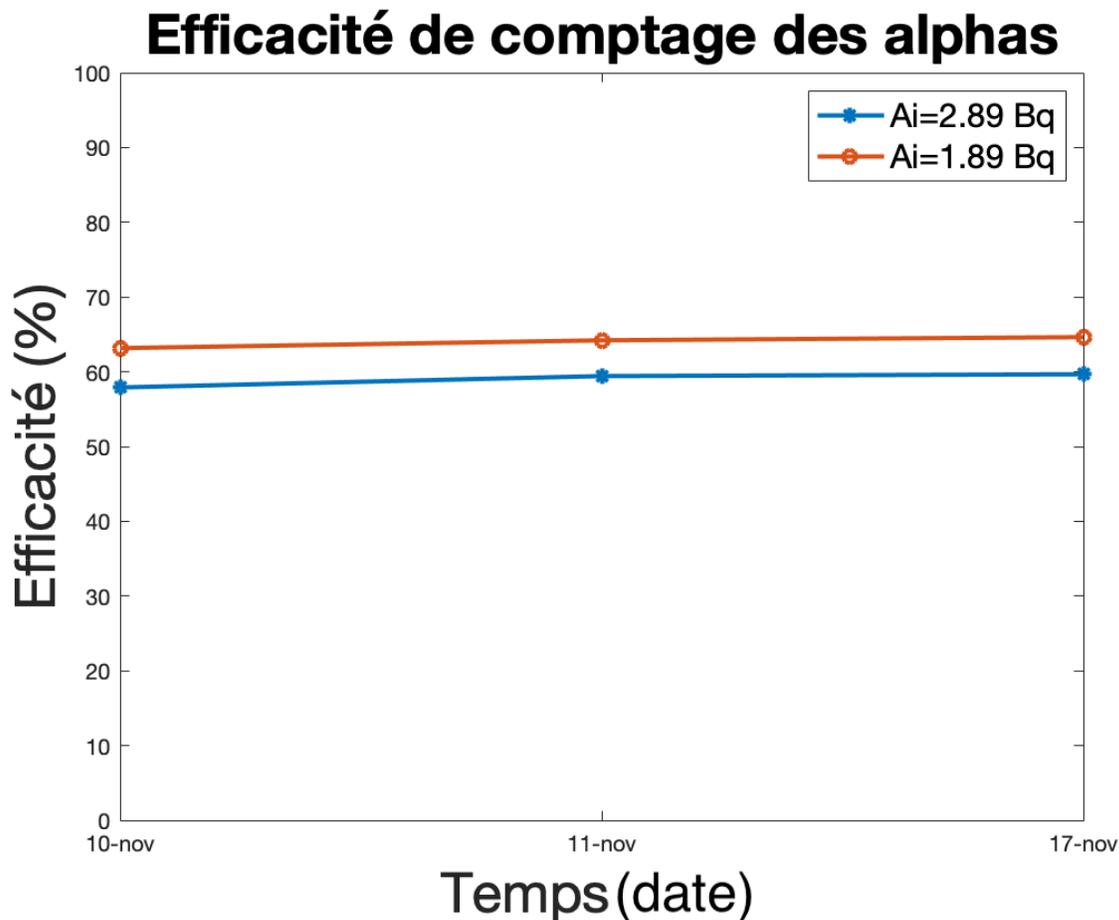


Fig. 5.8. Efficacité de comptage des α en fonction d'une échelle temporelle.

l'affaiblissement lumineux augmente de nouveau. En effet, une certaine quantité optimale de liquide scintillant est requise pour convertir complètement l'énergie des α en signal lumineux. Il semble aussi que le liquide scintillant lui-même introduit de l'affaiblissement, un effet qui devient dominant lorsqu'on dépasse cette quantité de liquide scintillant optimale.

Ensuite, pour l'échantillon ayant une activité initiale de 2,89 kBq, la dose à l'os a été estimée en fonction du volume de liquide scintillant. La figure 5.10 montre l'estimation obtenue la dose à l'os à partir du pouvoir d'arrêt massique et la dose à l'os à partir de la masse. Les valeurs de références sont les mêmes que celles calculées dans la première expérience. Pour rappel, la dose de chaque mesure est ré-échelonnée à une activité de 3,5 MBq pour coïncider avec l'activité administrée à un patient. Le graphique indique une augmentation de la dose à l'os à partir du pouvoir d'arrêt massique en fonction du volume de liquide scintillant. Cette augmentation se voit être d'un facteur 5 entre 1 et 16 mL. Dans le cas de l'estimation de la dose à l'os à partir de la masse, les valeurs varient plus

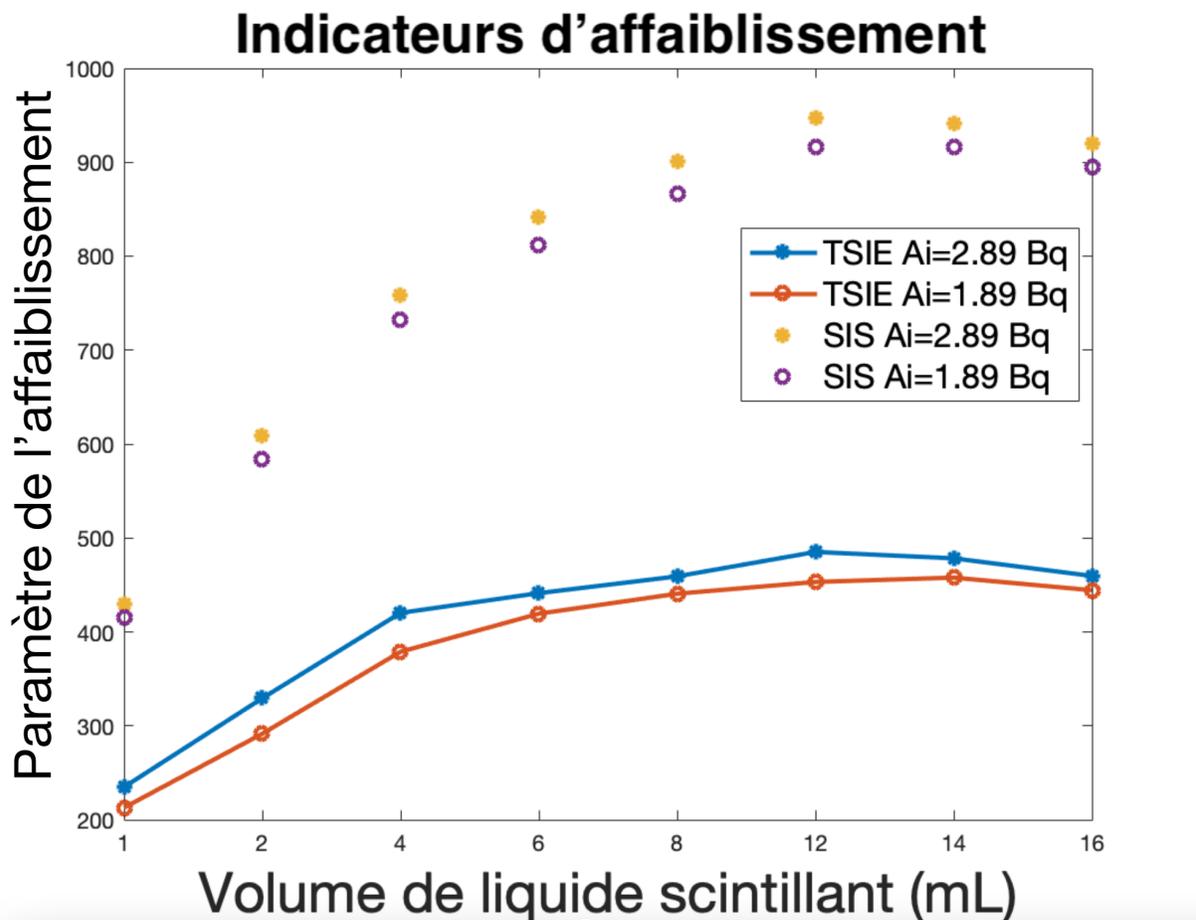


Fig. 5.9. SIS et t-SIE en fonction du volume de liquide scintillant ajouté en mL pour une activité de 2,89 kBq et 1,89 kBq.

faiblement (entre 1,8 Gy et 4 Gy) et tendent vers la valeur du MIRD.

Dans la figure 5.11, la dose en fonction du temps pour l'échantillon ayant l'activité initiale de 2.89 kBq est illustrée. Dans ce cas, la dose ne varie pas dans le temps et l'estimation de la dose à l'os en utilisant la masse se rapproche le plus de la valeur de la dose à l'os du MIRD.

Cette expérience a permis d'identifier une quantité de volume scintillant optimale à l'aide des indicateurs d'affaiblissement lumineux SIS et t-SIE qui est de 12 mL.

De plus, il est possible de constater que l'efficacité de comptage varie peu dans le temps ou avec l'augmentation du volume de liquide scintillant contrairement au facteur d'affaiblissement lumineux. Par conséquent, cela confirme que l'affaiblissement lumineux des α provoque principalement un déplacement du pic énergétique vers une énergie plus basse. En effet, le spectre énergétique est sensible au variation d'affaiblissement lumineux

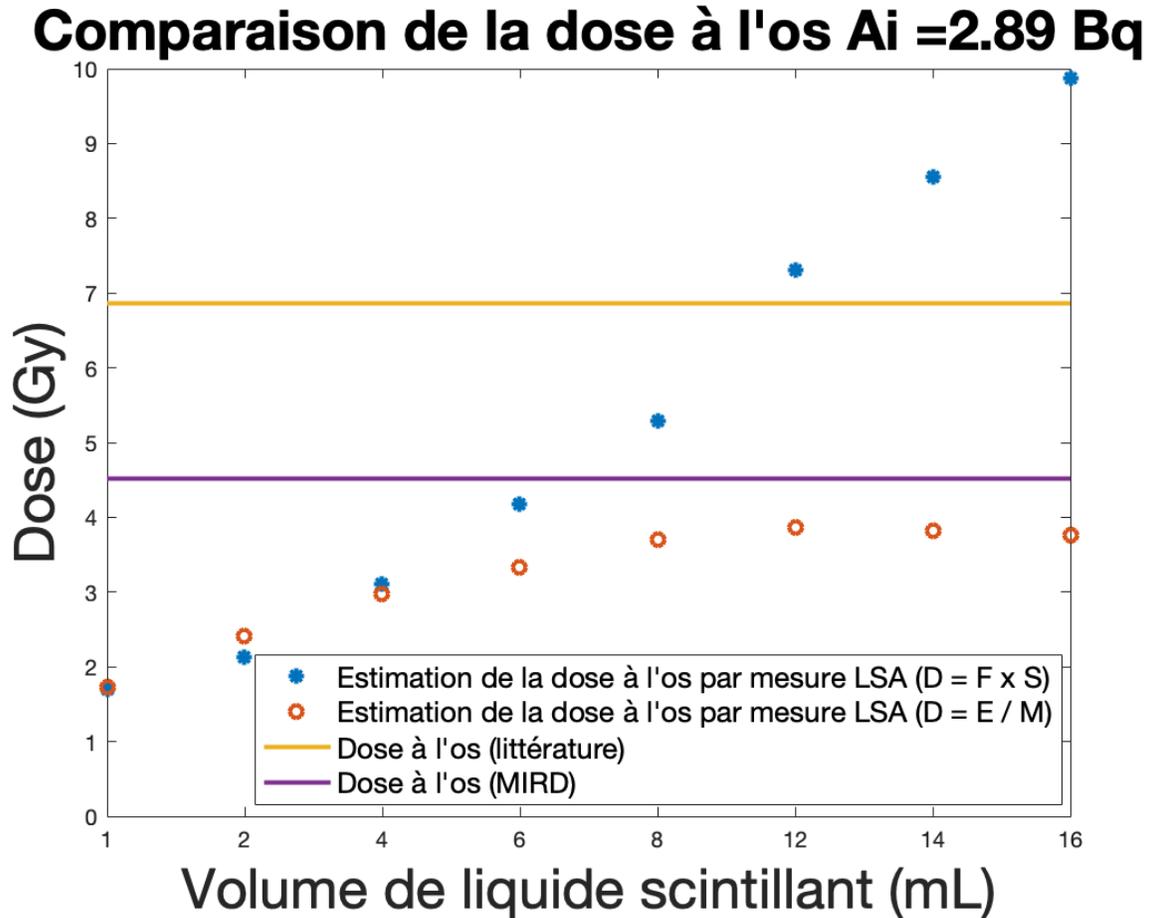


Fig. 5.10. Évolution de la dose en fonction de la quantité de volume de scintillant ajoutée dans le flacon pour une activité initiale de 2,89 kBq.

chimique et de couleur qui ne modifie pas le compte des particules α . L'efficacité mesurée est inférieure à la valeur attendue de 100%. La solution $^{223}\text{RaCl}_2$ n'est pas homogène et introduit un certain affaiblissement lumineux physique. Certains α seraient donc absorbés avant d'interagir avec les molécules du solvant du liquide scintillant et ne seraient pas comptés diminuant ainsi le facteur d'efficacité. De plus, la présence de γ et β dans la chaîne de désintégration du ^{223}Ra peut aussi entraîner une diminution de l'efficacité de comptage. De même, cela montre la limite de la séparation des particules avec une régression gaussienne qui inclut certains coups de particule β et qui ne prend pas en considération certains coups de particule α .

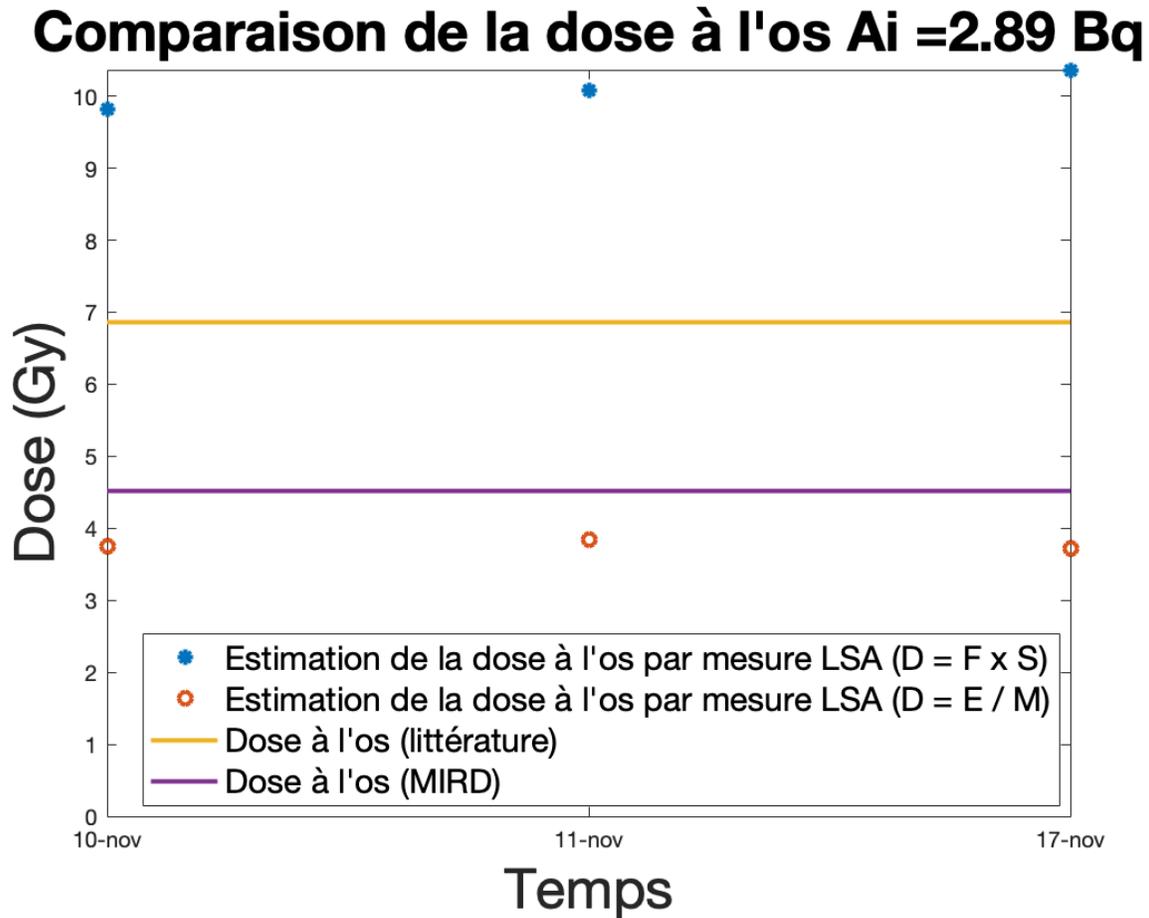


Fig. 5.11. Validation de la dose pour l'activité initiale de 2,89 kBq en fonction de l'échelle de temps avec 16 mL de liquide scintillant Optiphase HiSafe III (Perkin Elmer).

5.3. Étude des grains de curiethérapie DaRT

5.3.1. Quantification de la présence de contamination de Thorium-228

Dans la section suivante, les résultats des mesures de quantification par scintillation liquide de trace de contamination au ^{228}Th pour 6 grains DaRT ayant des activités de calibration entre 234 et 555 kBq sont présentés.

Les spectres obtenus pour les 6 grains sont représentés dans la figure 5.12. Les incertitudes présentées sur le graphique sont estimées à partir de la statique de comptage, c'est-à-dire de la variation de coup sur trois répétitions de comptage. Elles ont été calculées à l'aide de la déviation standard. Sur ces spectres, la présence de deux pics ayant un nombre de coups entre 0 et 110 est observée et ce malgré le grand délais entre la calibration du grain

Spectres du LSC des 6 sources DaRT

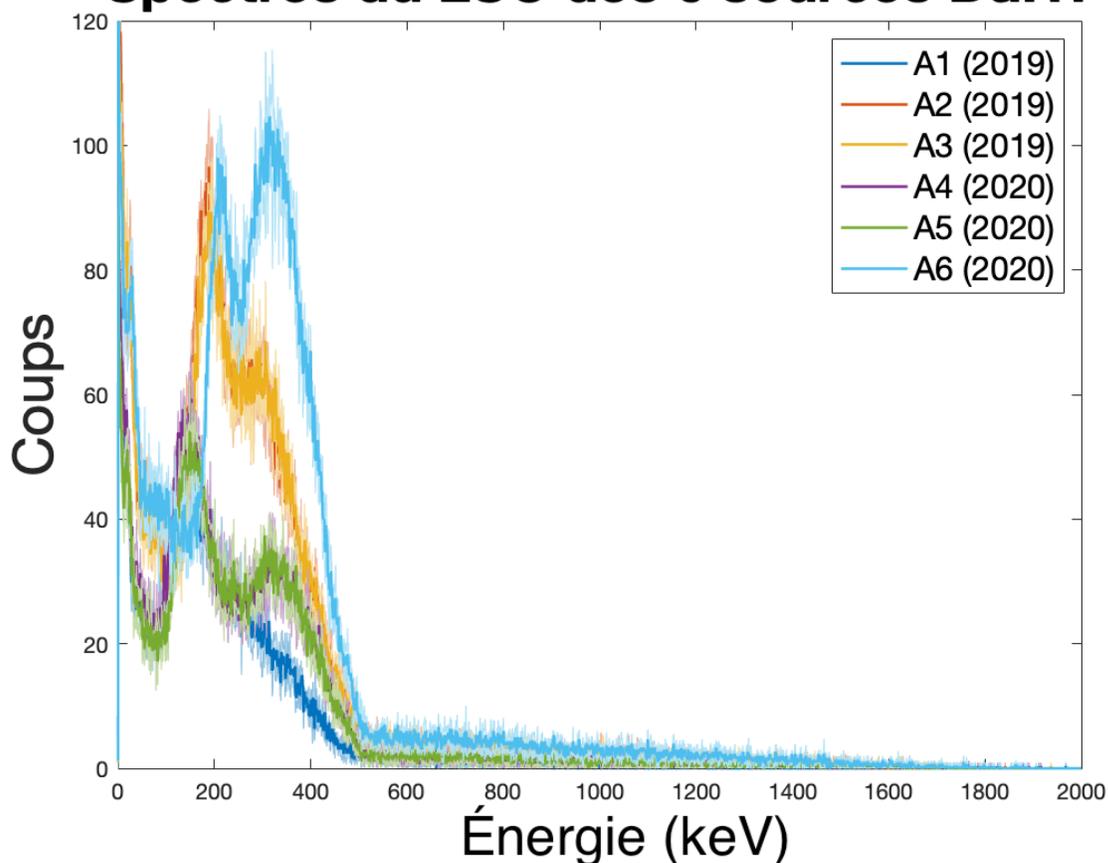


Fig. 5.12. Représentation graphique de 6 spectres des grains DaRT.

et la mesure réalisée. Les grains A-1, A-4 et A-5 ont des activités de calibrations moins élevées que A-2, A-3 et A-6. La figure 5.12 montre que les trois premiers ont des spectres avec des pics entre 40 et 60 coups sur 10 minutes tandis que les trois derniers ont des pics entre 60 et 100 coups sur la même période. De manière générale, l'allure du spectre montre que le premier pic est supérieur au second sauf pour A-6. La présence de coups supérieurs au bruit de fond permet de constater que les grains ne sont pas totalement inertes. Comme vu précédemment, le nombre de coup du bruit de fond sur une durée de 10 minutes entre 200 et 400 keV est nulle ou de un.

Une régression gaussienne bi-modale a été appliquée à chaque spectre afin de segmenter les comptes α et β et d'estimer l'activité du ^{228}Th . La représentation graphique de ces régressions est présentée dans la figure 5.13. L'activité a été estimée en calculant l'aire sous la courbe de la gaussienne bi-modale. Un facteur de division de l'aire sous la courbe de 6,8 a été utilisé en prenant compte que 5 α sont émis avec une efficacité de 100% dans la chaîne de désintégration (en comptant l'alpha de la désintégration du ^{228}Th) et que 2 β sont émis

Spectres du LSC des 6 sources DaRT

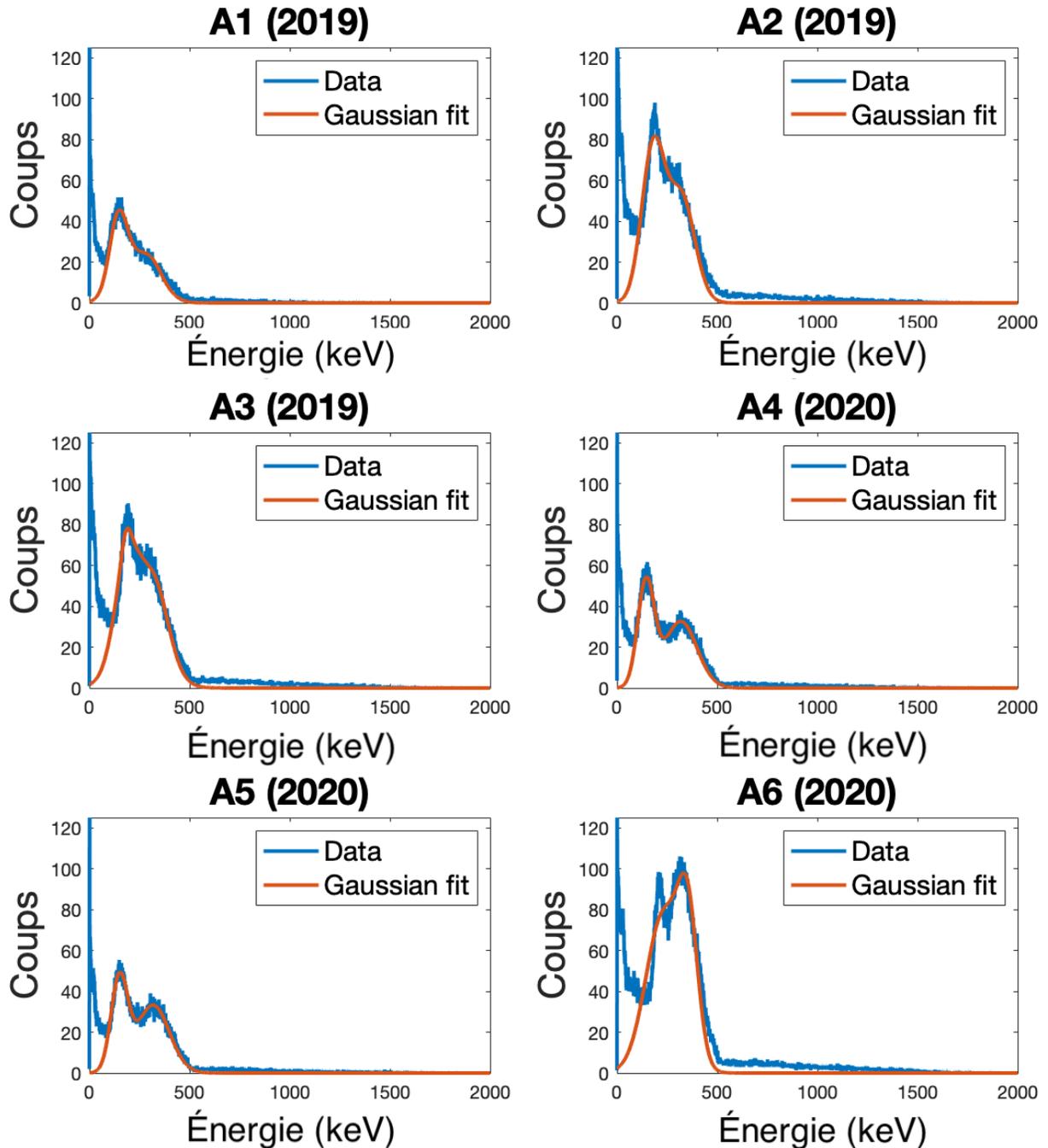


Fig. 5.13. Spectres de six sources DaRT mesurés avec le LSC.

avec une efficacité de 95%.

Les résultats de l'estimation de l'activité sont résumés dans le tableau 5.1. Les activités ont été recalculées au jour de la calibration des sources. L'activité déterminée pour les 6

grains est comprise entre 3,6 et 8,1 Bq. Le ratio entre le ^{228}Th et le ^{224}Ra a une valeur moyenne sur les 6 grains de $0,0016 \pm 0,0001\%$. Ceci représente 16 ± 1 ppm de ^{228}Th par rapport à l'activité initiale de ^{224}Ra contenu dans les grains DaRT.

Nom de la source	A-1 (2019)	A-2 (2019)	A-3 (2019)	A-4 (2020)	A-5 (2020)	A-6 (2020)
Longueur du grain [cm]	1	2	2	1	1	2
Coups (Intégrale de la régression) [CPM]	927,8	1947,5	1921,7	1197,3	1155,9	2478,6
Activité de ^{228}Th [Bq]	3,6	7,5	7,4	3,9	3,8	8,1
$^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$ [%]	0,0015	0,0017	0,0017	0,0017	0,0016	0,0015
$^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$ [ppm]	14,5	16,5	16,6	16,6	15,6	14,5
Dose de ^{228}Th à 2,5 mm [cGy]	1,71	1,80	1,77	1,87	1,80	1,93
$^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$ [% de dose]	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

Tableau 5.1. Résultats de l'estimation de l'activité et de la dose pour le ^{228}Th à partir des spectres obtenus à l'aide de la scintillation liquide

L'impact de la contamination au ^{228}Th , pour les grains qui sont placées de manière temporaire dans le patient, est négligeable. Pour les grains permanents, une estimation de la dose sur 10 ans du ^{228}Th à une distance de 2,5 mm du grain a été réalisée en utilisant le nombre total de particule α émis, l'énergie moyenne des alpha de la chaîne de désintégration et une règle de pouce que les doses en thérapie DaRT diminue d'un ordre de grandeur par mm du grain. Les valeurs se trouvent dans le tableau 5.1. La moyenne sur les 6 grains indique une augmentation de $1,81 \pm 0,08$ cGy de la dose prescrite sur 10 ans ce qui n'est pas cliniquement significatif. En calculant le ratio du ^{228}Th sur le ^{224}Ra , il est possible de constater que 0,2% de la dose total d'une source proviennent de la contamination au ^{228}Th .

5.3.2. Contrôle de qualité des grains DaRT

Dans cette section, les résultats obtenus pour l'élaboration du contrôle de qualité des grains DaRT sont présentés.

Tout d'abord, pour le contrôle de qualité des grains DaRT plusieurs tests concernant le positionnement du grain ont été élaborés. Cependant dans certains cas, il y a eu un déplacement du grain. En effet, pour les échantillons où des grains *needles* ont été collés à l'aide de la colle chaude, le grain s'est décollé du bouchon. Cela s'est produit à $t = 6$ jours et $t = 10$ jours après la préparation de l'échantillon pour les grains A-2 et A-4 respectivement. Par conséquent, seuls les grains A-1 et A-5 sont restés attachés au bouchon de la fiole pour le reste des mesures.

Concernant les grains provenant du *loading device*, seul l'échantillon A6 dont le grain était positionné dans la résine a changé de positionnement. En effet, la résine a connu une transformation de sa forme au contact avec le liquide scintillant provoquant une modification dans le temps de l'orientation du grain de verticale à horizontale.

Après chaque mesure, un spectre brut du nombre de coups en fonction de l'énergie a été obtenu. Une observation du spectre obtenu permet de constater la présence de 4 pics sur chaque spectre acquis. Du fait de la faible résolution en énergie du LSA pour les particules α , il n'est alors pas possible de discriminer les 4 α émis. De même, l'intensité lumineuse des α étant 1/10 plus faible que pour les β , les spectres des deux types de particules se chevauchent à différentes énergies rendant l'analyse du spectre complexe.

Sur la figure 5.14, le spectre en haut à gauche représente les données brutes de la mesure de l'échantillon A-1. Sur ses données brutes une régression exponentielle double a été appliquée afin de retirer le signal de fond du spectre et de faciliter son interprétation. Ensuite, une régression gaussienne est réalisée pour extraire l'information des α . En bas à gauche, les données sans signal de fond sont présentées. À droite, il s'agit d'une mesure de l'échantillon A-1 en l'absence du grain DaRT. Les mesures réalisées sans les grains présentent un nombre de coups inférieur par rapport aux spectres mesurés en leurs présences pour une même date de mesure.

Une interprétation du spectre a pu être réalisée en utilisant la chaîne de désintégration du ^{224}Ra (figure 1.2). En effet, dans la chaîne de désintégration il y a 3 β , deux ayant des énergies moyennes de 600-800 keV provenant du ^{212}Bi et ^{208}Tl et un ayant une énergie moyenne de 100 keV provenant du ^{212}Pb . Par conséquent, on peut interpréter le premier pic comme étant celui du β du ^{212}Pb et le quatrième pic celui des β du ^{212}Bi et du ^{208}Tl . Ensuite, on peut interpréter que les deux pics centraux regroupent les α où le pic de gauche représente l'ensemble des α émis ayant une énergie proche 6 MeV et celui de droite correspond principalement aux α émis par le ^{212}Po ayant une énergie de 8,79 MeV. La figure 5.15 résume cette interprétation.

En comparant le spectre obtenu avec le grain à la mesure sans grain, il est possible de constater des différences au niveau de la hauteur des pics. En effet, seuls les pics 2 et 3 augmentent significativement en la présence du grain (d'un facteur 10), les pics 1 et 4 restent relativement constants. En effet, en l'absence du grain, la demi-vie de 10 heures du ^{212}Pb fait en sorte qu'il ne reste que les β correspondant à la section de la chaîne de désintégration du ^{212}Pb et les α du ^{212}Bi et ^{212}Po . De plus, en observant les pics 2 et 3, le pic 2 est supérieur en la présence du grain supportant la présence de l'ensemble des α dans

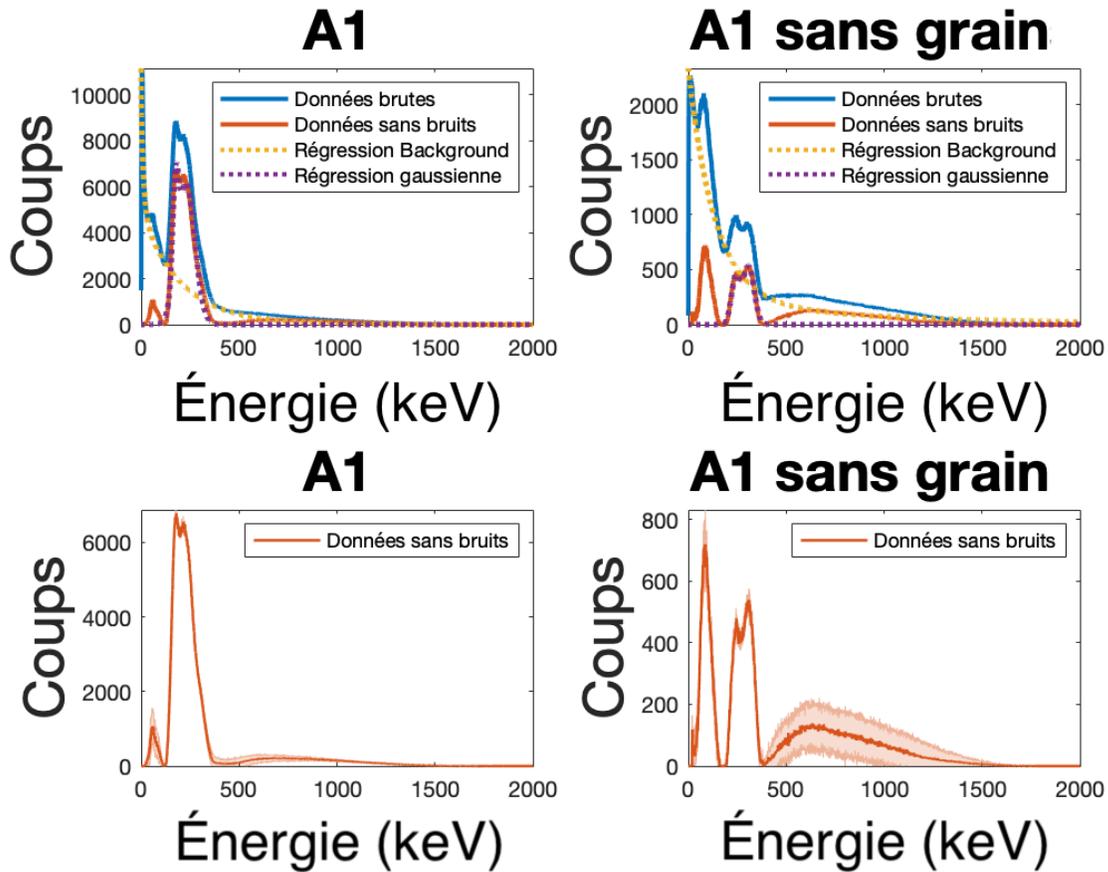


Fig. 5.14. Données brutes et régressions des spectres A1 et de la mesure A1 sans grains.

ce spectre.

Les formes des spectres obtenues étaient différentes de celles obtenus pour les grains de ^{228}Th . Cependant, la forme générale du spectre se décomposant toujours en deux pics. De ce fait, une régression bi-modale après l'application d'un filtre médian sur les spectres est approprié dans la majorité des cas. Néanmoins pour pour certaines mesures des échantillons A-1 à A-5 pour lesquels le grain avait été retiré, une régression tri-modale est nécessaire à cause de la complexité de la forme du spectre.

Les grains positionnés verticalement n'étant pas totalement centrés et droits, l'impact du positionnement des flacons et de l'orientation des fioles dans le LSA sur les résultats a été étudié. Par conséquent, quatre mesures ont été réalisées en positionnant la fiole correspond à "A7: Éponge bleue" et "A6: Résine » pour chaque mesure à un angle différent ($0^\circ, 90^\circ, 180^\circ, 270^\circ$).

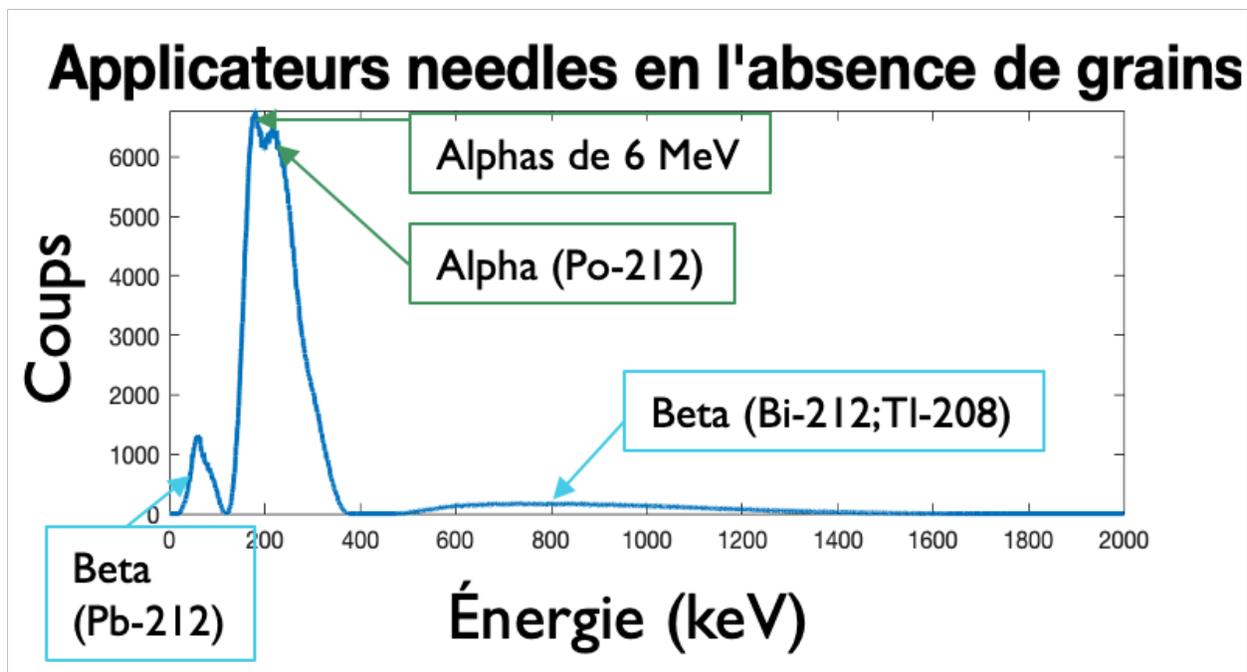


Fig. 5.15. Interprétation des pics de la mesure de l'échantillon A1 sans grains.

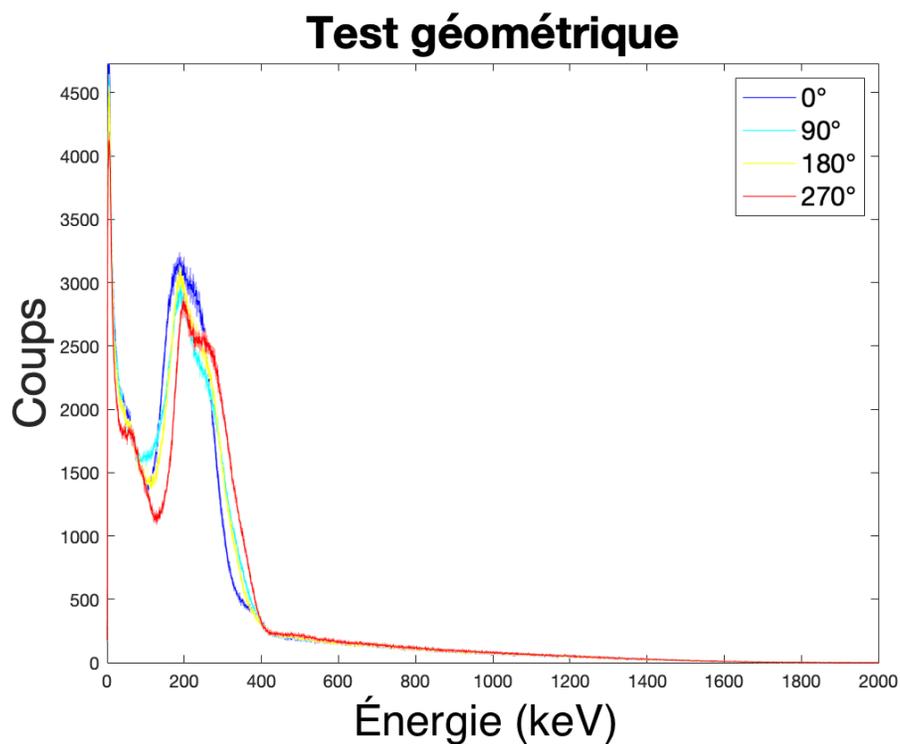


Fig. 5.16. Spectre pour chaque différent positionnement de l'échantillon dans le LSA en fonction de l'angle.

Variation du DBB et temps de coïncidence

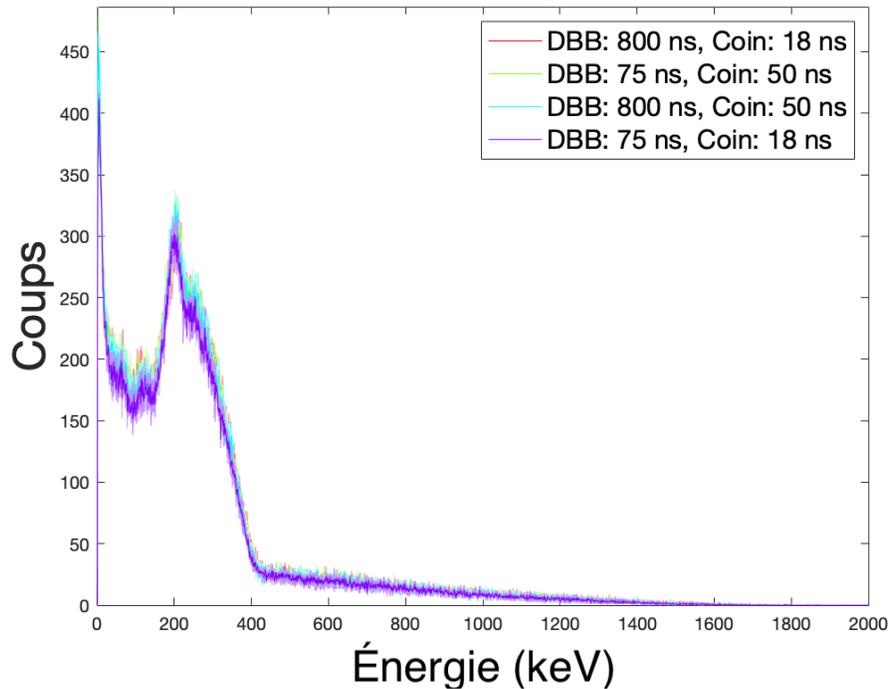


Fig. 5.17. Étude de la variation du DBB et du temps de coïncidence sur les spectres.

Position	0°	90°	180°	270°	Moyenne
A6: Résine	83,17 ($\pm 2,54$)	85,64 ($\pm 1,87$)	84,22 ($\pm 2,15$)	85,07 ($\pm 0,28$)	84,52 ($\pm 1,90$)
A7: Éponge bleue	84,22 ($\pm 0,96$)	85,01 ($\pm 2,03$)	85,43 ($\pm 2,01$)	82,89 ($\pm 1,89$)	84,38 ($\pm 1,82$)

Tableau 5.2. Résultats des efficacités obtenues à partir des spectres en fonction des angles de positionnement dans lesquels les flacons ont été placés dans le lecteur

Sur la figure 5.16, il est possible de voir les quatre spectres acquis en fonction de l'angle. Une faible variation est constatée. Pour aider à la comparaison des résultats entre A6 et A7, l'estimation de l'efficacité de comptage pour chaque spectre a été calculée. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.2. Il est possible de constater que la variation de l'efficacité est similaire d'un angle à l'autre comme la moyenne sur l'ensemble des angles le confirme. Ce constat est valide pour les deux échantillons mesurés. Par conséquent, la géométrie du grain dans la fiole ou l'angle de positionnement de la fiole dans le lecteur ne semble pas

Spectres du LSC de 3 applicateurs needles DaRT en l'absence du grain

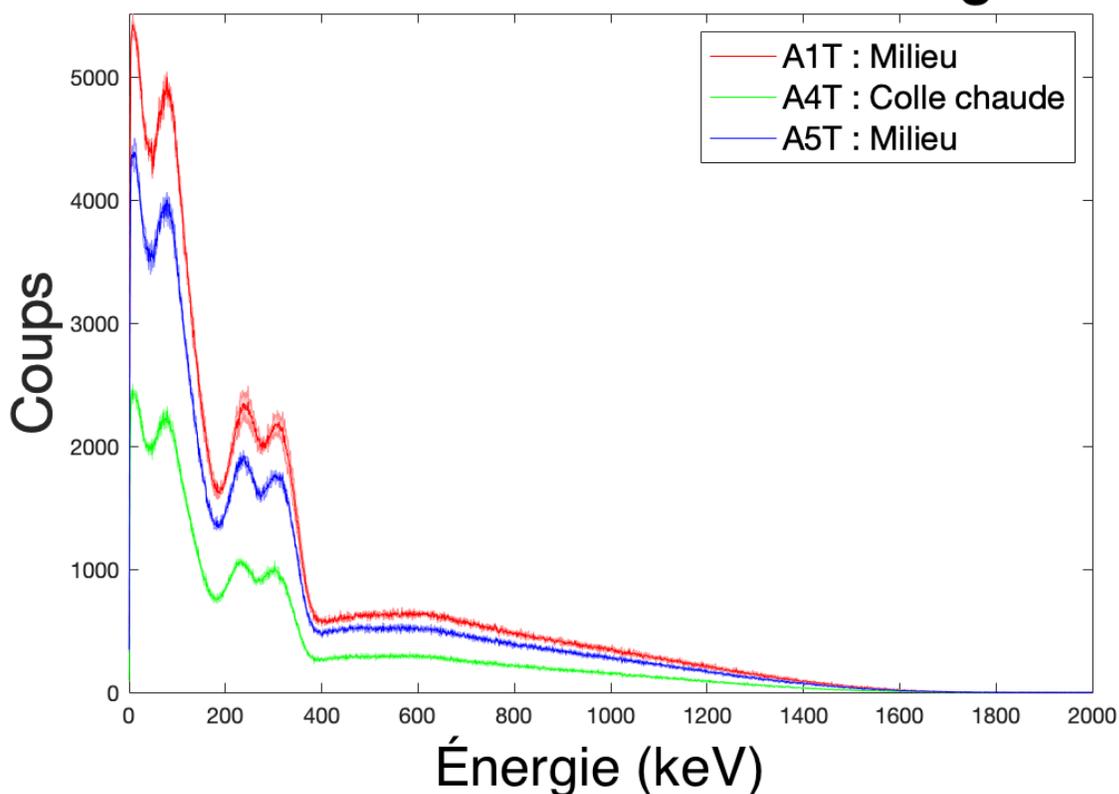


Fig. 5.18. Mesures sans grain des échantillons A1, A4 et A5. Le temps de comptage est de 10 minutes ($n=3$).

modifier l'efficacité de comptage estimée.

La figure 5.18 représente les échantillons sans les grains de A-1, A-4 et A-5. Comme mentionné précédemment, A-4 a été trempé dans la colle chaude pour modifier le facteur de désorption du ^{220}Rn . Sur le graphique, les spectres de A-1 et -5 ont un nombre de coups similaire contrairement au spectre de A-4 qui voit son nombre de coups divisé d'un facteur 2. Ceci confirme que l'application de la colle chaude bloque l'émission de particules du ^{220}Rn à la surface du grain et confirme la faisabilité d'utiliser la scintillation liquide pour faire un contrôle de qualité de la propriété de désorption du ^{220}Rn des grains DaRT.

Test de radioprotection

Les résultats présentés sont les mesures des différents tests de radioprotection qui ont montrées un nombre de coups supérieur à celui du bruit de fond. Chaque graphique présente

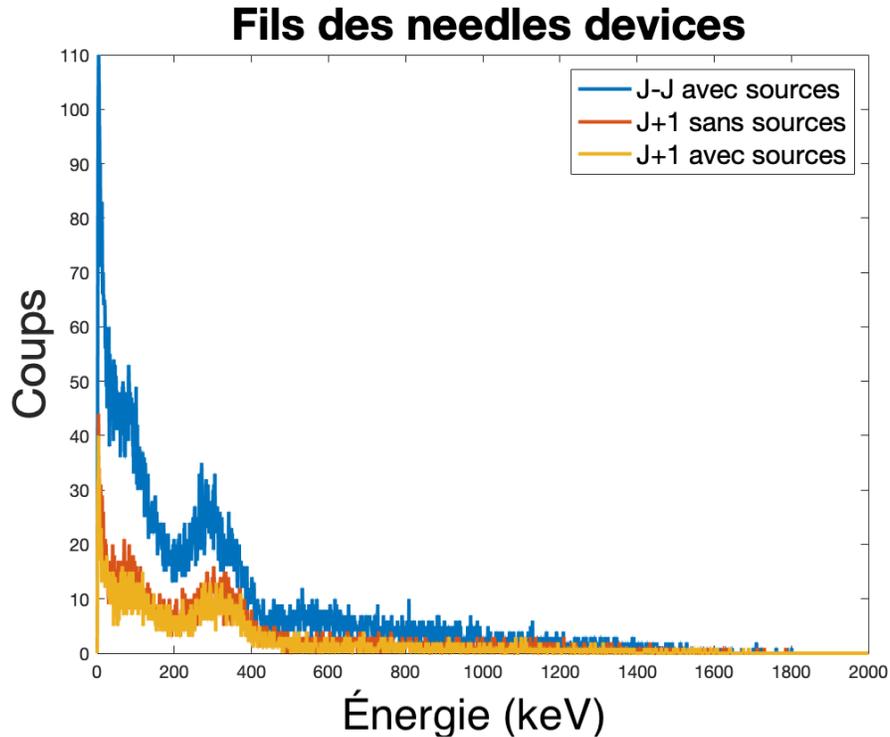


Fig. 5.19. Mesure des fils coupés de grains utilisés dans les expériences. Le temps de comptage est de 10 minutes. Deux mesures ont été réalisées un jour après la réalisation de l'échantillon, une en présence des échantillons ayant les grains (sources) et une autre sans.

un spectre le jour du test en présence de l'ensemble des échantillons, un spectre le jour suivant en l'absence de l'ensemble des échantillons et un spectre le jour suivant en présence de l'ensemble des échantillons. Les mesures avec et sans l'ensemble des échantillons ont démontrées que le blindage du LSC permet bien l'isolation du comptage de l'échantillon lors de son comptage.

Test de radioprotection: Appicateurs *needles*

Deux tests de radioprotection ont été réalisés pour les applicateurs *needles*.

Le spectre de la mesure de l'ensemble des fils coupés aux extrémités des grains est illustré à la figure 5.19. Elle montre la présence de deux pics un premier vers une énergie de 100 keV ayant un maximum de 50 coups et un second vers 300 keV avec un maximum de coup à 30 keV. Par conséquent, les fils ne sont pas totalement inertes et doivent être manipulés avec précaution.

A8 mouchoir essuyant la pince de glycérine

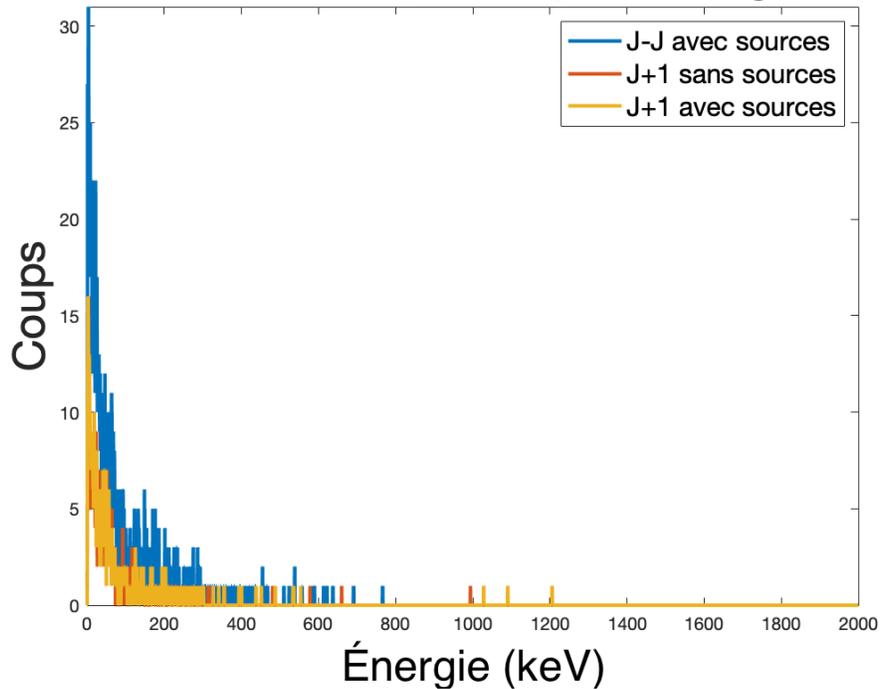


Fig. 5.20. Spectre mesuré du mouchoir ayant servi à essuyer de la glycérine sur une pince. Le temps de comptage est de 10 minutes. Deux mesures ont été réalisées un jour après la réalisation de l'échantillon, une en présence des échantillons ayant les grains (sources) et une autre sans.

La figure 5.20 représente le spectre obtenu pour un mouchoir ayant servi à essuyer la pince ayant été en contact avec de la glycérine. Un pic ne dépassant 5 coups est observable vers 200 keV indiquant une contamination de la glycérine suite à son contact avec le grain.

La figure 5.21 présente un graphique des 7 couches de mouchoir qui ont été positionnées sur un support afin de couper les fils des applicateurs *needles*. Sur ce graphique, il est possible de constater que les couches 1 et 5 qui ont été directement en contact avec les grains présentent un nombre de coups significatif, la couche 2 présente un nombre de coups bien moindre et les autres couches ont des spectres similaires au bruit de fond. Par conséquent, une seule couche de mouchoir absorbe la grande partie de l'activité du grain et permet ainsi de protéger le support d'une possible contamination.

En s'intéressant, plus particulièrement à la couche 1 et 5, deux pics sont observés où le premier est supérieur au second. Pour la couche 1 le premier pic indique un nombre de coups de 1000 et de 750 pour le second pic. Pour la couche 5, le nombre de coups est de 500 sur le premier pic et de 250 sur le second pic. Cette différence relative entre les paires de pics (75% vs 50%) peut s'expliquer par le fait que la couche 1 a été en contact avec plus

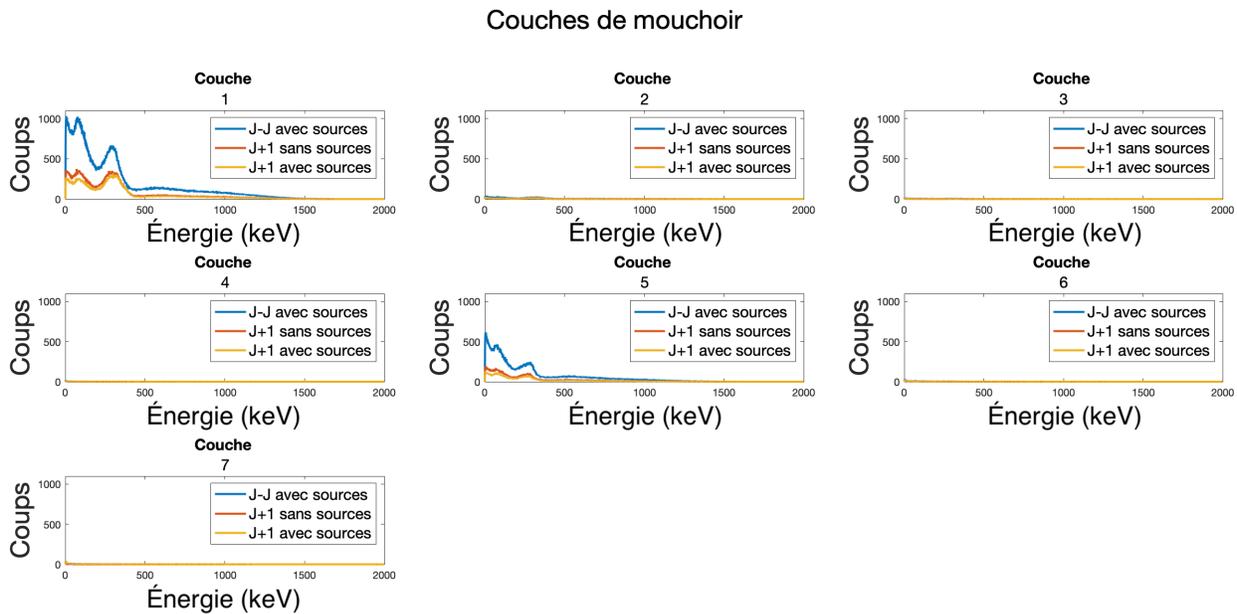


Fig. 5.21. Mesures des 7 couches de mouchoir. Les couches 1 et 5 ont été en contact avec les grains A-1, A-3, A-5 et A-4 respectivement. Le temps de comptage est de 10 minutes. Deux mesures ont été réalisées un jour après la réalisation de l'échantillon, une en présence des échantillons ayant les grains (sources) et une autre sans.

de grain que la couche 5, donc que l'absorption de glycérine par le mouchoir de la première couche a été plus importante par rapport à la couche 5.

Le mouchoir en contact direct avec le grain doit être jeté dans une poubelle adaptée aux éléments radioactifs et il est prudent d'utiliser 1 ou 2 couches supplémentaires afin de limiter les risques de contamination lors de la coupe des fils.

Test de radioprotection: Applicateurs *loading devices*

Pour les tests de radioprotection concernant les applicateurs loading seuls les résultats montrant une différence avec le bruit de fond sont présentés.

La figure 5.22 montre le résultat obtenu de la mesure du mouchoir en contact avec la glycérine. La présence des deux pics est toujours observée. Le premier pic a 1700 coups et le second 1000 coups. Un nombre de coups similaire est constatée à la figure 5.23 dans les résultats d'un autre mouchoir ayant servi à essuyer de la glycérine. Cependant, dans le cas où un mouchoir a été utilisé pour essuyer une pince ayant été en contact avec de la glycérine le nombre de coups est beaucoup plus faible. Le spectre est présenté à la figure 5.20. En effet, les deux pics ne sont pas distinguables et le nombre de coups maximal ne dépasse pas

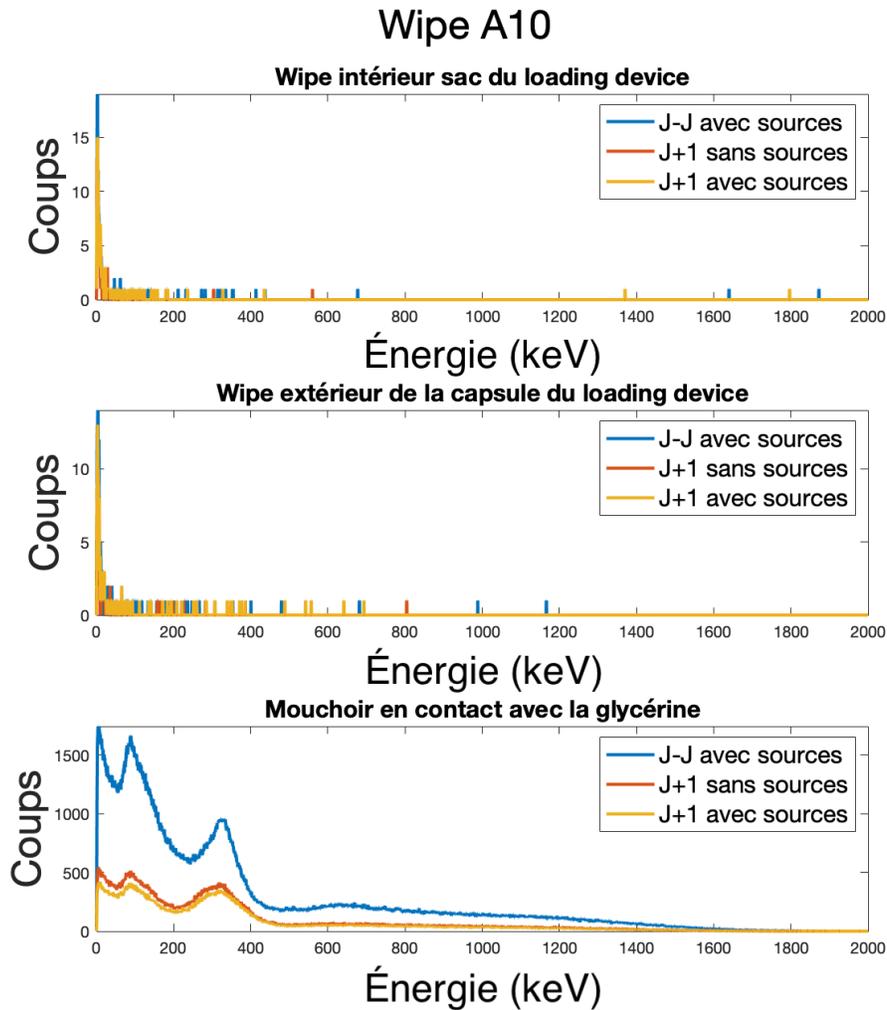


Fig. 5.22. Résultats du mouchoir en contact avec la glycérine. Le temps de comptage est de 10 minutes. Deux mesures ont été réalisées un jour après la réalisation de l'échantillon, une en présence des échantillons ayant les grains (sources) et une autre sans.

30 coups.

La figure 5.24 montre les résultats de la mesure de la pellicule de plastique qui était en contact avec de la glycérine contaminé par un grain DaRT. Deux pics sont toujours observés, mais les pics ne dépassent pas 15 coups.

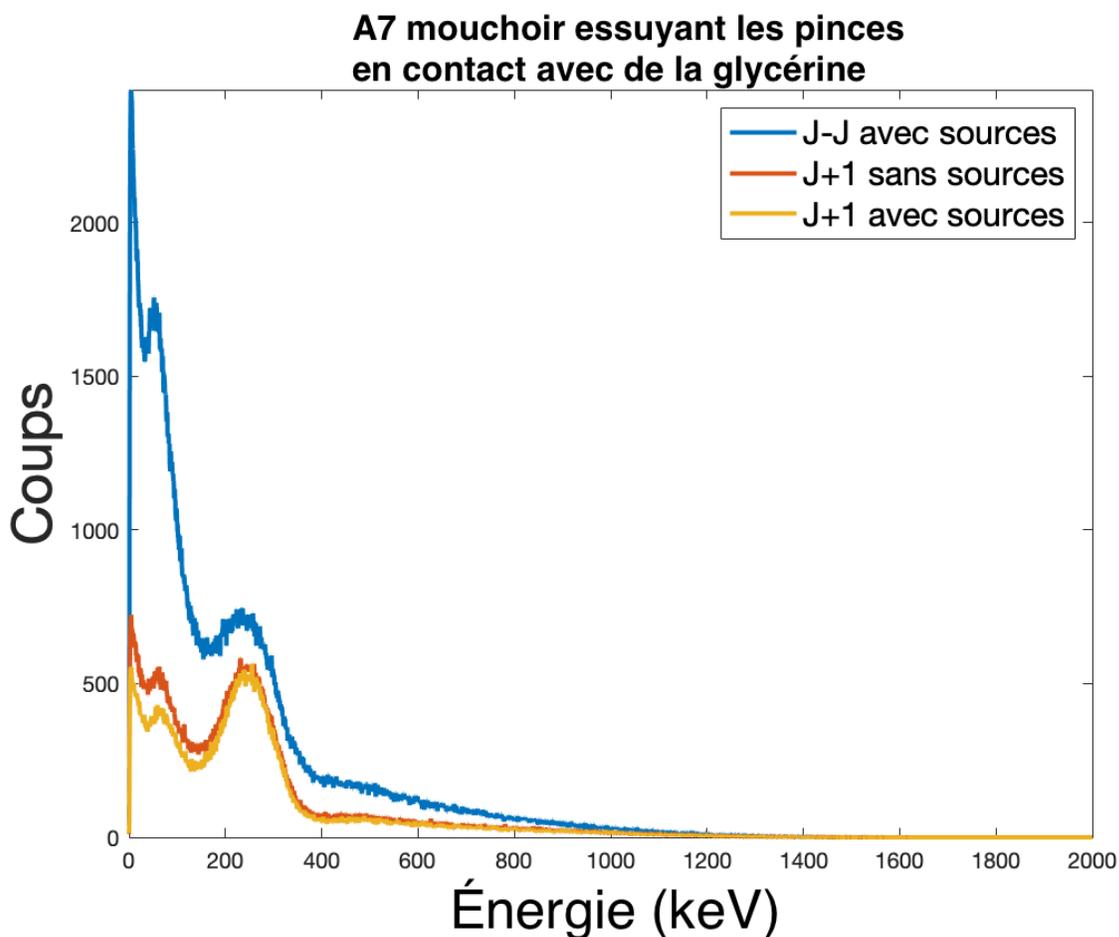


Fig. 5.23. Résultats du mouchoir ayant essuyé les pincers en contact avec de la glycérine. Le temps de comptage est de 10 minutes. Deux mesures ont été réalisées un jour après la réalisation de l'échantillon, une en présence des échantillons ayant les grains (sources) et une autre sans.

Une fois qu'une estimation de l'activité est réalisée à partir de l'aire des spectres, l'efficacité peut être déterminée. Pour l'ensemble des grains, l'efficacité moyenne de comptage estimée est inférieure à $20 \pm 1 \%$ pour les applicateurs *needles* et *loading devices*. Ce résultat est en accord avec la valeur maximale correspondant à la désorption du grain qui est d'environ 30-40 % [21]. L'efficacité augmente lorsque l'activité approche zéro à cause de la contamination liée au ^{228}Th . Pour les mesures sans grains, l'efficacité de comptage ne dépasse pas 5 %.

Suivant la méthodologie de la section 4.5.2, une estimation de dose par scintillation liquide a été faite et une carte de dose a été estimée pour être comparée avec des valeurs théoriques.

A9 pellicule de plastique

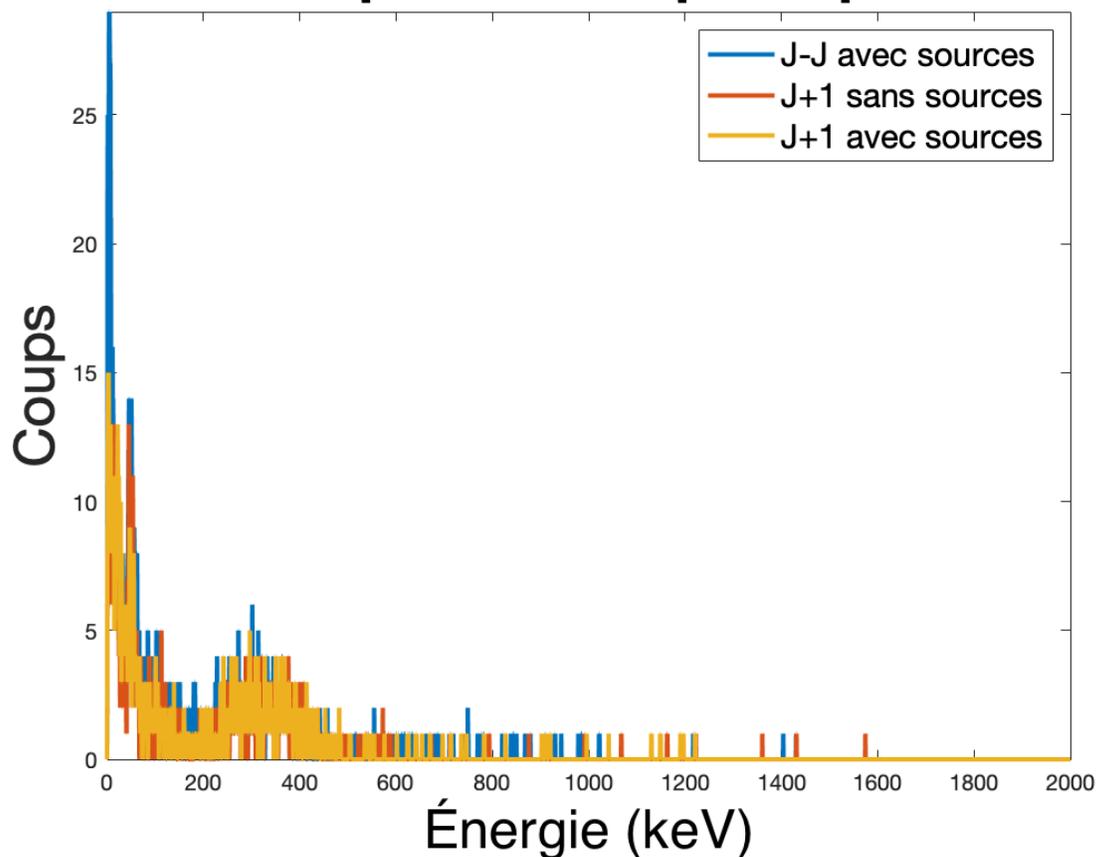


Fig. 5.24. Spectre mesuré de la pellicule de plastique du *loading device* en contact avec la glycérine contaminée par la source de curiethérapie. Le temps de comptage est de 10 minutes. Deux mesures ont été réalisées un jour après la réalisation de l'échantillon, une en présence des échantillons ayant les grains (sources) et une autre sans.

L'estimation de la dose a été réalisée à partir des spectres acquis toujours à partir de la masse et du pouvoir d'arrêt massique. Les valeurs ont été recalculées à une activité clinique de $2 \mu\text{Ci}$ correspondant à 74 kBq . Ensuite, une distribution théorique de la dose relative a pu être estimée à partir du profil de dose simulé à partir des équations de diffusion-fuites par méthodes de volumes finis des α en fonction du rayon en coordonnées cylindrique après un temps de simulation de 504 heures soit 21 jours dans un milieu sans "fuite" (voir annexe A pour le détail des résultats) [21]. Les détails de ces simulations sortent du cadre de ce mémoire.

La figure 5.25 montre la distribution de la dose en deux dimensions de la dose théorique et des estimations à partir des mesures. La distribution de l'estimation se basant sur la masse (en haut à droite) est la plus semblable à la distribution théorique en comparaison avec l'estimation se basant sur le pouvoir d'arrêt massique. Le graphique en bas à droite

Distribution relative de dose

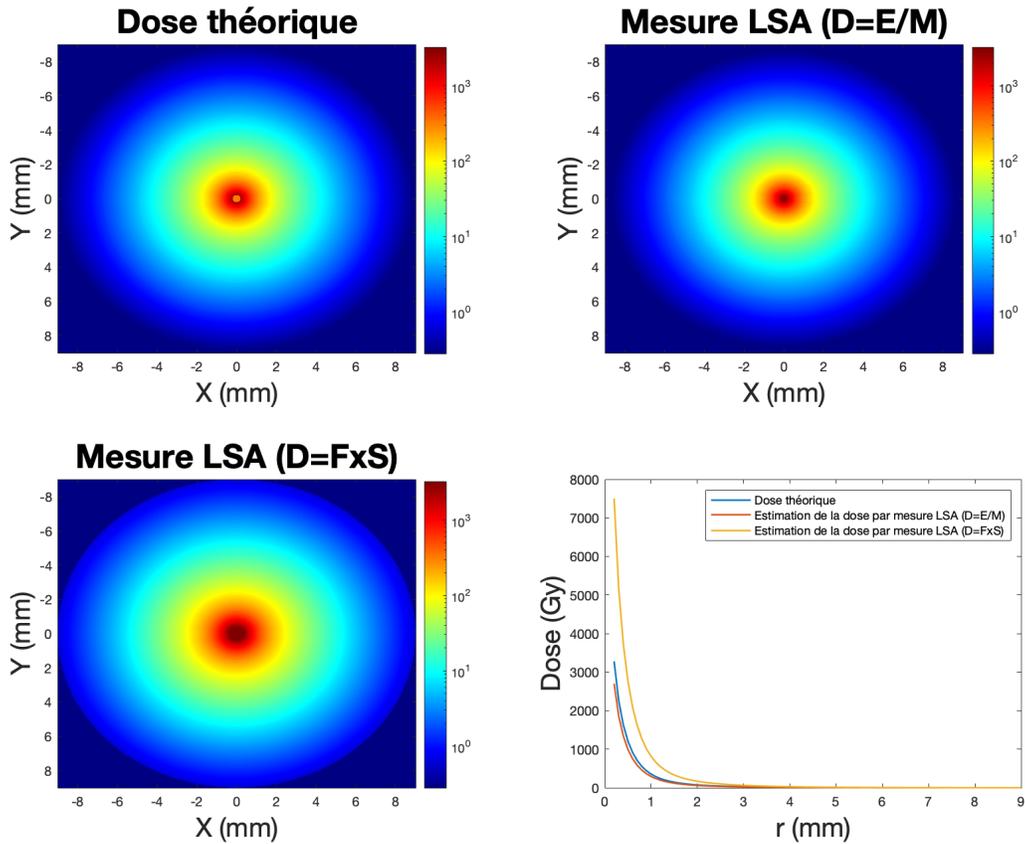


Fig. 5.25. Représentation graphique de la distribution de dose relative pour la dose théorique et les estimations de la dose à partir des données expérimentales par scintillation liquide.

représente la distribution relative de la dose en fonction de la distance radiale en millimètre et confirme l'interprétation en deux dimensions. Ce résultat est en accord avec les observations sur l'estimation de la dose du Xofigo.

Chapitre 6

Discussion

Le développement d'une méthode de l'estimation de la dose à partir des spectres a pour but d'éventuellement établir une ou des méthodes de dosimétrie in vivo. En effet, dans les études précliniques futures pour l'amélioration de la compréhension radiobiologique des grains DaRT sur les tissus, des biopsies de tissus de tumeurs ou de tissus environnants issus de petits animaux ou d'humains pourrait être étudiées. Avec la scintillation liquide il est possible d'utiliser des solubilisateurs afin de dissoudre ces tissus pour ensuite les étudier avec le LSA [76]. À partir des résultats obtenus, il serait alors possible de réaliser une estimation de la dose de ses tissus prélevés.

Les expériences réalisées avec le Xofigo ont permis de quantifier l'efficacité de comptage pour deux liquides scintillants différents. L'échantillon avec l'Ultima Gold présente une efficacité de 74% tandis que les échantillons avec l'Optiphase HiSafe III présentent une efficacité de comptage entre 55 % et 63 %. Optiphase HiSafe III est utilisé pour les autres expériences bien qu'il présente une efficacité de comptage plus faible. Dans le temps l'efficacité de comptage tend vers une légère augmentation lorsque l'activité décroît. La présence de temps mort avec le LSC pour des hautes activités diminuant le CPM par rapport au DPM et par conséquent l'efficacité peut expliquer pourquoi la mesure de l'échantillon dans le temps permet une amélioration de l'efficacité. Cependant, Optiphase HiSafe III montre une meilleure stabilité dans le temps de l'échantillon, c'est pourquoi il a été choisi pour les autres expériences.

Pour l'expérience sur le Xofigo, on obtient une meilleure estimation de la dose à l'os à partir de du calcul avec la masse par rapport au pouvoir d'arrêt massique. Le meilleur résultat avec l'utilisation de la masse peut s'expliquer par l'utilisation de l'énergie centrale du spectre LSC qui est plus faible que celle attendue. En effet, si l'énergie moyenne des α est corrigée selon la chaîne de désintégration les valeurs de dose mesurées ont alors une

erreur relative plus petite par rapport à celle attendue. En comparant aux valeurs de la littérature et du MIRD, l'erreur relative de la dose à partir de la masse par rapport à la valeur de la dose à l'os dans la littérature est de 1.32% pour la mesure le jour de la préparation de l'échantillon et de 16.33% pour la mesure à la troisième demi-vie après la préparation de l'échantillon pour le liquide scintillant Ultima Gold. Pour les erreurs relatives par rapport au MIRD, les valeurs correspondantes sont de 27.48 % et de 51.06%. Avec le liquide scintillant Optiphase HiSafe III, l'erreur relative est de 45.23 % par rapport à la valeur de la littérature et de 16.86 % par rapport à la valeur du MIRD. Cette différence peut s'expliquer par l'efficacité de comptage qui est plus faible avec l'Optiphase HiSafe III.

La contamination des grains DaRT par le ^{228}Th provient d'émission non-désirées du générateur de ^{228}Th durant le processus de production des grains. En effet, durant le traitement thermique, le générateur en entier et le grain sont chauffés ce qui entraîne qu'une partie du ^{228}Th est éjecté sur le grain. Les estimations ont permis de montrer que la contamination du ^{228}Th correspond à $0.0016 \pm 0.0001\%$ de l'activité de ^{224}Ra du grain DaRT. D'un point de vue de radioprotection, la demi-vie du ^{228}Th étant bien supérieure à celle ^{224}Ra (1.91 ans et 3.66 jours respectivement), il est important de se rappeler que les grains DaRT pour une utilisation temporaire ou permanente en décroissance ne sont pas entièrement inerte.

Une nouvelle méthode de caractérisation des grains DaRT a été instaurée en utilisant la scintillation liquide. Cela s'inscrit dans la volonté de mettre en place une autre technique de contrôle de qualité par rapport à l'utilisation actuelle avec un compteur Geiger ou une chambre à puit [69]. Les spectres mesurés sans grains ont démontré une diminution d'un facteur d'environ 10 par rapport aux mesures avec grains. Le calcul de l'activité a permis d'évaluer un facteur d'efficacité par rapport à la valeur attendue pour les applicateurs *needles* et *loading devices*. La désorption du ^{220}Rn a été observés avec les mesures sans grains. Les estimations de la dose permettent de valider l'utilisation de la méthode du calcul de la dose par la masse comme étant plus précise.

D'un point de vue de la radioprotection, les différents tests réalisés ont permis de démontré l'étanchéité des applicateurs. Cependant, dès lors qu'un élément est en contact avec la glycérine (elle-même en contact direct avec le grain) ou directement avec le grain, les risques de contamination sont plus élevés. En effet, si un élément (pince ou paille) est en contact avec de la glycérine ou le grain, il est conseillé d'enlever le résidu de glycérine et de jeter l'élément contaminé dans les déchets radioactifs.

L'affaiblissement lumineux n'a pas été corrigé lors des expériences avec les grains DaRT. Il aurait été possible d'utiliser une source émettrice α calibrée ayant une longue période radioactive comme l'américium. Ceci permettrait de développer un standard interne pour corriger les variations d'affaiblissement lumineux dans les échantillons. Présentement, l'affaiblissement lumineux est pris en compte dans l'incertitude du facteur d'efficacité.

L'une des plus grosses incertitudes de cette étude réside dans le compteur de scintillation liquide lui-même et son incapacité de discriminer les α des β . La réalisation de cette discrimination à posteriori sur les spectres en utilisant des régressions gaussiennes entraîne une sous- ou sur-estimation des α ou des β et donc cela impacte l'efficacité ainsi que les estimations de l'activité et de la dose.

L'amélioration de la précision des résultats réside dans l'utilisation d'un compteur de scintillation liquide plus récent et plus performant. En effet, l'absence de discrimination α/β du détecteur constitue une limitation des expériences présentées. Le discriminateur de pulse α/β est disponible en option avec les compteurs à scintillation liquide récent de Hidex et Perkin Elmer [77] [39]. De nouveaux compteurs de scintillation liquide utilisent la méthode de ratio de coïncidence triple-à-double (TDCR) qui utilise trois PMTs pour son fonctionnement. Cette méthode permet d'obtenir une efficacité de comptage sans avoir besoin de standard interne ou de courbe de l'affaiblissement lumineux. Elle est disponible avec les compteurs de scintillation liquide de Hidex [77].

Finalement, l'installation des grains en position verticale pourrait être améliorée en utilisant des bouchons spéciaux où il serait possible d'insérer un grain au lieu de les coller au bouchon avec de la colle chaude. Cela permettrait de diminuer les incertitudes de manipulation rencontrées, parce que les grains seraient ainsi tous placés de manière identique. Pour cela, un bouchon contenant une ouverture sur le dessus et un tube suffisant grand pour que le grain puisse y être inséré pourrait être produit par impression 3D. Cependant, pour s'assurer que les grains ne bougent pas, il est nécessaire de créer une paroi qui peut engendrer une diminution du nombre de coups.

Chapitre 7

Conclusion

En résumé, ce projet a mené à l'élaboration d'une méthode de caractérisation de sources radioactives liquides et solides en utilisant la scintillation liquide, ainsi que le développement d'outils numériques permettant l'analyse des spectres obtenus afin de déterminer l'activité, le débit de dose et la dose de l'échantillon. Le fonctionnement de la scintillation liquide, les étapes du processus de détection, le fonctionnement de l'analyse du LSC ainsi que les différentes interférences existantes ont été présentés. L'interférence la plus fréquemment rencontrée est le phénomène d'affaiblissement lumineux qui provoque une modification du spectre de l'échantillon pouvant entraîner une mauvaise interprétation des résultats. Par la suite, la quantification d'une solution radioactive, le Xofigo, en utilisant la scintillation liquide a été possible à partir des spectres obtenus par le LSC. Les expériences avec le Xofigo ont permis de développer une méthode afin de quantifier l'activité d'un échantillon à partir de son spectre en énergie ainsi que de montrer la linéarité de la réponse de comptage du LSC. La quantification de l'activité a été utilisée pour réaliser une estimation de la dose déposée permettant une comparaison de cette dose estimée à des valeurs de références de la dose (MIRD et littérature). Pour les grains DaRT, des protocoles d'extraction et de manipulations des grains contenus dans les applicateurs *loading devices* et *needles* ont pu être établis afin de les quantifier avec la scintillation liquide dans le but d'utiliser cette méthode de détection pour le contrôle de qualité des grains en clinique ou en recherche. La répétition des mesures a permis de montrer une faible variance des résultats obtenus avec le LSC. La mesure de grains DaRT à l'aide de la scintillation liquide, et dont l'activité de ^{224}Ra des grains était nulle, a permis de confirmer la présence de trace de contamination de ^{228}Th . Cette contamination provient du processus de production des grains avec le générateur de ^{228}Th . Pour les grains DaRT implantés de manière permanente, l'estimation de la dose sur 10 ans a permis d'établir que l'augmentation par rapport à la dose prescrite n'est pas significative. Néanmoins, d'un point de vue de radioprotection, il est important de prendre en considération que les grains DaRT (pour des implantations temporaires ou

permanentes) ne sont pas totalement inertes même après une grande période. L'étude des grains a consisté à étudier différentes installations des grains dans les fioles en verre à partir de deux applicateurs utilisés en clinique pour l'implantation des grains DaRT. Ces études ont permis de montrer que le positionnement du grain dans la fiole ne modifiait pas le résultat des spectres tout comme l'orientation de la fiole dans le LSC. Une comparaison des mesures avec et sans grains a permis de mettre en évidence une interprétation des spectres LSC des grains DaRT en identifiant les contributions des particules α et β émises. En parallèle des expériences, plusieurs tests de radioprotection ont été faits afin de déterminer les parties radioactives des applicateurs *needle* et *loading device* afin d'avoir une meilleure compréhension de la provenance de risques de contamination en manipulant les applicateurs. Ces tests de radioprotection ont eu pour but d'améliorer les pratiques de manipulation des applicateurs et grains DaRT en identifiant la provenance des risques de contamination. Ils ont montré un risque de contamination provenant de la glycérine au contact du grain. Par conséquent, la partie centrale de l'applicateur en contact avec la glycérine et le grain doit être jetée dans les déchets radioactifs après l'extraction du grains et les contacts des gants avec la glycérine doivent être réduit au maximum. Les autres parties de l'applicateur et la capsule n'ont pas présentés de signe de contamination permettant de les jeter avec les déchets réguliers.

Cette étude a donc permis d'établir des protocoles et des manipulations pour extraire et insérer les grains DaRT de la manière la plus sécuritaire et précise dans des fioles. Ce protocole d'extraction était nécessaire et novateur afin de pouvoir étudier les grains avec la scintillation liquide et plus spécifiquement le LSC. De plus, à partir des résultats obtenus, l'extraction des données ainsi que leur analyse ont été réalisées. L'analyse a consisté à modéliser les spectres mesurés à l'aide d'une gaussienne et d'une exponentielle afin de dissocier les α des β . De ce fait, l'une des plus grandes limites des résultats de projet réside dans l'approximation des pics obtenus par le LSC en supposant un pic pour les α ou un ou deux pics pour les β . Cette approximation apporte une incertitude sur l'exactitude des résultats. L'utilisation d'un LSC ayant la capacité de discriminer les α des β pourrait augmenter l'exactitude des résultats, car cette étape de modélisation ne serait plus nécessaire. Une amélioration des résultats de quantification et de contrôle de qualité des grains DaRT pourrait être alors obtenue. L'efficacité de comptage est relativement faible ce qui provoque une sous-estimation des résultats, l'utilisation d'un LSC plus performant pourrait permettre d'améliorer l'efficacité. Pour les expériences des grains DaRT un seul liquide scintillant a été utilisé, l'usage d'un autre liquide scintillant pourrait aussi améliorer l'efficacité de comptage.

Ce projet s'installe dans les prémices du développement de la caractérisation des grains DaRT et principalement dans l'utilisation d'une autre méthode pour leur caractérisation. Les méthodes actuellement utilisées pour le contrôle des grains est la spectrométrie α , la chambre à puits et le compteur Geiger-Muller. Par conséquent, la scintillation propose une nouvelle approche de la quantification des grains DaRT. Les travaux futurs de l'étude des grains DaRT avec la scintillation liquide sont diverses. Un travail sur la diminution des incertitudes liées aux manipulations pourrait être réalisé. De même, de la dosimétrie in vivo par LSC pourrait être développée. En effet, il est possible de récupérer à l'aide de biopsie du tissu ayant été en contact avec un ou plusieurs grains. Ces tissus pourraient provenir d'études réalisées sur les petits animaux (souris) ou sur les humains. Ensuite, ces tissus peuvent être dissout en utilisant des réactifs solubisants [78]. Une fois que ces tissus sont dissous, la préparation de l'échantillon pour le LSC est identique à celle présentée dans ce mémoire pour une solution de radionucléide.

Références bibliographiques

- [1] Statistique Canada . Tableau 13-10-0394-01 Les principales causes de décès, population totale, selon le groupe d'âge;.
- [2] Statistique Canada . Tableau 13-10-0747-01 Nombre de nouveaux cas et taux normalisés selon l'âge de cancer primitif, selon le type de cancer et le sexe;.
- [3] CHUM Tdr. CHUM | Traitements de cancer - radio-oncologie. CHUM; 2021. Available from: <https://www.chumontreal.qc.ca/patients/cicc/traitements-contre-le-cancer/radio-oncologie>.
- [4] Attix FH. Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry. Wiley; 1986. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527617135>.
- [5] Miachael G S. Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry. New York, NY: Springer New York; 2008. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-74579-4>.
- [6] Béliveau-nadeau D, David S. Enseignement de la physique aux résidents: Curiethérapie. CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL; 2006.
- [7] Benhalouche S. Dosimétrie. Université des Sciences et de la Technologie d'Oran USTO Mohamed Bou-diaf; 2018.
- [8] Faiz M Khan JPG. The Physics of Radiation Therapy, 5^a Edition, ISBN 978-1-4511-8245-3, pp.70. Wolters Kluwer - Health; 2014.
- [9] Benedict SH. Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. Journal of Applied Clinical Medical Physics. 2004;5(3):91–92.
- [10] Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC, editors. Handbook of Radiotherapy Physics. CRC Press; 2007. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781420012026>.
- [11] Arazi L, Cooks T, Schmidt M, Keisari Y, Kelson I. Treatment of solid tumors by interstitial release of recoiling short-lived alpha emitters. Physics in Medicine and Biology. 2007;52(16):5025–5042.
- [12] Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, Morris MJ, Lewis JS. α -emitters for radiotherapy: From basic radiochemistry to clinical studies—part 1. Journal of Nuclear Medicine. 2018;59(6):878–884.
- [13] Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-11666-7>.
- [14] Stabin MG, editor. Radiation Protection and Dosimetry. New York, NY: Springer New York; 2003. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-49983-3>.
- [15] Cooks T, Arazi L, Schmidt M, Marshak G, Kelson I, Keisari Y. Growth retardation and destruction of experimental squamous cell carcinoma by interstitial radioactive wires releasing diffusing alpha-emitting atoms. International Journal of Cancer. 2008;122(7):1657–1664.
- [16] Bushberg JT. The Essential Physics of Medical Imaging. 3. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2012.
- [17] Hall EJ. The bystander effect. Health Physics. 2003;85(1):31–35.

- [18] Schlaff CD, Krauze A, Belard A, O'Connell JJ, Camphausen KA. Bringing the heavy: Carbon ion therapy in the radiobiological and clinical context. *Radiation Oncology*. 2014;9(1):1–19. Available from: [RadiationOncology](#).
- [19] Keisari Y, Popovtzer A, Kelson I. Effective treatment of metastatic cancer by an innovative intratumoral alpha particle-mediated radiotherapy in combination with immunotherapy: A short review. *Journal of Physics: Conference Series*. 2020;1662(1).
- [20] Arazi L. Diffusing alpha-emitters radiation therapy: approximate modeling of the macroscopic alpha particle dose of a point source. *Physics in Medicine and Biology*. 2020;65(1).
- [21] Azari L. Diffusing alpha-emitters radiation therapy : theoretical and experimental dosimetry; 2008.
- [22] Cooks T, Schmidt M, Bittan H, Lazarov E, Arazi L, Kelson I, et al. Local Control of Lung Derived Tumors by Diffusing Alpha-Emitting Atoms Released From Intratumoral Wires Loaded With Radium-224. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2009;74(3):966–973.
- [23] Arazi L, Cooks T, Schmidt M, Keisari Y, Kelson I. The treatment of solid tumors by alpha emitters released from 224Ra-loaded sources - Internal dosimetry analysis. *Physics in Medicine and Biology*. 2010;55(4):1203–1218.
- [24] Cooks T, Arazi L, Efrati M, Schmidt M, Marshak G, Kelson I, et al. Interstitial wires releasing diffusing alpha emitters combined with chemotherapy improved local tumor control and survival in squamous cell carcinoma-bearing mice. *Cancer*. 2009;115(8):1791–1801.
- [25] Horev-Drori G, Cooks T, Bittan H, Lazarov E, Schmidt M, Arazi L, et al. Local control of experimental malignant pancreatic tumors by treatment with a combination of chemotherapy and intratumoral 224Radium-loaded wires releasing alpha-emitting atoms. *Translational Research*. 2012;159(1):32–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2011.08.009>.
- [26] Milrot E, Jackman A, Flescher E, Gonen P, Kelson I, Keisari Y, et al. Enhanced killing of cervical cancer cells by combinations of methyl jasmonate with cisplatin, X or alpha radiation. *Investigational New Drugs*. 2013;31(2):333–344.
- [27] Cooks T, Tal M, Raab S, Efrati M, Reitkopf S, Lazarov E, et al. Intratumoral 224Ra-Loaded Wires Spread Alpha-Emitters Inside Solid Human Tumors in Athymic Mice Achieving Tumor Control. *ANTI-CANCER RESEARCH*. 2012;5322:5315–5321.
- [28] Confino H, Hochman I, Efrati M, Schmidt M, Umansky V, Kelson I, et al. Tumor ablation by intratumoral Ra-224-loaded wires induces anti-tumor immunity against experimental metastatic tumors. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2015;64(2):191–199.
- [29] Reitkopf-Brodutch S, Confino H, Schmidt M, Cooks T, Efrati M, Arazi L, et al. Ablation of experimental colon cancer by intratumoral 224Radium-loaded wires is mediated by alpha particles released from atoms which spread in the tumor and can be augmented by chemotherapy. *International Journal of Radiation Biology*. 2015;91(2):179–186.
- [30] Confino H, Schmidt M, Efrati M, Hochman I, Umansky V, Kelson I, et al. Inhibition of mouse breast adenocarcinoma growth by ablation with intratumoral alpha-irradiation combined with inhibitors of immunosuppression and CpG. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2016;65(10):1149–1158.
- [31] Keisari Y, Kelson I. The Potentiation of Anti-Tumor Immunity by Tumor Abolition with Alpha Particles, Protons, or Carbon Ion Radiation and Its Enforcement by Combination with Immunoadjuvants or Inhibitors of Immune Suppressor Cells and Checkpoint Molecules. *Cells*. 2021;10(2):1–13.
- [32] Domankevich V, Cohen A, Efrati M, Schmidt M, Rammensee HG, Nair SS, et al. Combining alpha radiation-based brachytherapy with immunomodulators promotes complete tumor regression in mice

- via tumor-specific long-term immune response. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2019;68(12):1949–1958. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02418-5>.
- [33] Lazarov E, Arazi L, Efrati M, Cooks T, Schmidt M, Keisari Y, et al. Comparative in vitro microdosimetric study of murine-and human-derived cancer cells exposed to alpha particles. *Radiation Research*. 2012;177(3):280–287.
- [34] Popovtzer A, Rosenfeld E, Mizrahi A, Bellia SR, Ben-Hur R, Feliciani G, et al. Initial Safety and Tumor Control Results From a “First-in-Human” Multicenter Prospective Trial Evaluating a Novel Alpha-Emitting Radionuclide for the Treatment of Locally Advanced Recurrent Squamous Cell Carcinomas of the Skin and Head and Neck. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2020;106(3):571–578. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.048>.
- [35] Domankevich V, Efrati M, Schmidt M, Glikson E, Mansour F, Shai A, et al. RIG-1-Like Receptor Activation Synergizes With Intratumoral Alpha Radiation to Induce Pancreatic Tumor Rejection, Triple-Negative Breast Metastases Clearance, and Antitumor Immune Memory in Mice. *Frontiers in Oncology*. 2020;10(July).
- [36] Yang GQ, Harrison LB. A Hard Target Needs a Sharper DaRT. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2020;107(1):152–153. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.019>.
- [37] National Diagnostics Laboratory Staff. *Principles and Applications of Liquid Scintillation Counting*. National Diagnostics; 2004.
- [38] Scarpitta SC, Fisenne IM. *CALIBRATION OF A LIQUID SCINTILLATION COUNTER FOR ALPHA, BETA AND CERENKOV COUNTING*; 1998. July 1996.
- [39] Hou X. Liquid scintillation counting for determination of radionuclides in environmental and nuclear application. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2018;318(3):1597–1628. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10967-018-6258-6>.
- [40] Kessler MJ. *Applied Spectrum Analysis. Liquid Scintillation Analysis*. 2015:1–17.
- [41] L’Annunziata MF, Tarancón A, Bagán H, García JF. *Liquid scintillation analysis: principles and practice*. vol. 1. Elsevier Inc. All; 2020.
- [42] PerkinElmer I. *Tri-Carb Family of Liquid Scintillation Analyzers Environmental or Drug Discovery Applications Count on PerkinElmer for all*; 2008.
- [43] University of Wisconsin - Milwaukee. *Liquid Scintillation Counting*; 1998. 15.
- [44] Kamiyanagi H. *Liquid scintillation counting*. *Saishin-Igaku*. 1970;25(11):2401–2408.
- [45] Edler R. *Available Quench Parameters in TriCarb LSC’s*; 2015.
- [46] Thakkar A, Fern M, Kupka T, Harvey J, Thomson J. *Gross Alpha Measurements in Aqueous Samples Using Extraction Chromatography and Liquid Scintillation Counting Author*; 2011.
- [47] Btr M, Sl BTR. *QuantaSmart Reference Manual for Tri-Carb Models 2810TR, 2910TR, 3110TR, and 3180TR/SL*; 2009. 1694329.
- [48] Medley P. *Pb-210 determination using liquid scintillation counting (LSC)*; 2016. November.
- [49] Hou X, Dai X. *Environmental liquid scintillation analysis*. vol. 2. Elsevier Inc.; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-814395-7.00002-7>.
- [50] L Horrocks D. *Measurement of low levels of normal uranium in water and urine by liquid scintillation alpha counting*. *Nuclear Instruments and Methods*. 1974;117(2):589–595.
- [51] Edler R, Passo C. *Basics of α/β -Discrimination for Liquid Scintillation Counting*; 2010. 6. Available from: http://www.perkinelmer.co.jp/Portals/0/resource/data/pdf/ApplicationNotes/LS_AN_009379_01.pdf.

- [52] Thomson J, Temple S. Sample preparation techniques for liquid scintillation analysis. vol. 1. Elsevier Inc.; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-814397-1.00007-8>.
- [53] Carles G, Gunther E, García G, Malonda AG. Ionization quenching in LSC. *Applied Radiation and Isotopes*. 2004;60(2-4):447–451.
- [54] PerkinElmer I. High Performance Liquid Scintillation Analyzers. For Any Research, Discovery or Environmental Application Challenging Your Lab; 2005.
- [55] Thomson J. Use and Preparation of Quench Curves in Liquid Scintillation Counting. Packard BioScience Company, Meriden, Connecticut. 2001:1–6. Available from: http://www.scar.utoronto.ca/~gurd/BgyC23/quench_curves.pdf.
- [56] PerkinElmer I. QuantaSmart Reference Manual for Tri-Carb Models 2810TR, 2910TR, 3110TR, and 3180TR/SL; 2009. 1694329.
- [57] PerkinElmer I. QuantaSmart™ for Tri-Carb Liquide Scintillation Analysers; 2009. 1694316.
- [58] Verrezen F, Loots H, Hurtgen C. A performance comparison of nine selected liquid scintillation cocktails. *Applied Radiation and Isotopes*. 2008;66(6-7):1038–1042.
- [59] Perkin Elmer. Scintillation Cocktails & Consumables; 2007.
- [60] Jakonić I, Nikolov J, Todorović N, Tenjović B, Vesković M. Study on quench effects in liquid scintillation counting during tritium measurements. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2014;302(1):253–259.
- [61] Edler R. Cocktails for Liquid Scintillation Counting; 2015.
- [62] Komosa A, Ślepecka K. Effect of liquid scintillating cocktail volume on 3H and 14C measurement parameters using a Quantulus spectrometer. *Nukleonika*. 2010;55(2):155–161.
- [63] Bhade SPD, Reddy PJ, Anilkumar S, Kolekar RV, Singhal RK, Singh R. Study of liquid scintillation alpha spectral properties. *Applied Radiation and Isotopes*. 2017;122(August 2016):121–126. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2017.01.017>.
- [64] Zhilin C, Shixiong X, Heyi W, ruimin C, guanyin W, Yinhang Z. The effect of vial type and cocktail quantity on tritium measurement in LSC. *Applied Radiation and Isotopes*. 2010;68(9):1855–1858. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2010.04.015>.
- [65] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(3):213–223.
- [66] Du Y, Carrio I, De Vincentis G, Fanti S, Ilhan H, Mommsen C, et al. Practical recommendations for radium-223 treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;44(10):1671–1678.
- [67] PerkinElmer I. PerkinElmer Tri-Carb LSA: Investigator Guide. Liquid Scintillation Counting at any level using patented TR-LSC Technology; 2005.
- [68] Wahl M, Carrier JF, Kamio Y. Quantification of trace amounts of Th-228 found on Ra-224 DaRT alpha-emitters brachytherapy seeds using NaI(Tl) γ -ray spectrometry and liquid scintillation counting. COMP annual meeting, Virtual; 2021.
- [69] Kamio Y, Carrier JC, Bedwani S. Development of a 3D Printed Geiger Mueller Calibration Geometry to Verify the Activity of a Novel Endoscopic Alpha Emitters Brachytherapy Loading Device for Pancreatic Cancer. Joint AAPM-COMP annual meeting, Virtual; 2020.
- [70] von Krosigk B, Chen M, Hans S, Junghans AR, Kögler T, Kraus C, et al. Measurement of α -particle quenching in LAB based scintillator in independent small-scale experiments. *European Physical Journal C*. 2016;76(3):1–13.
- [71] On LZ. Liquid scintillation Status. Karlsruhe Institute of Technology – Campus North. 2014.

- [72] Zarris G, Georgakilas AG, Sakelliou L, Sarigiannis K, Sideris EG. α -and γ -irradiation of aqueous DNA solutions. *Radiation Measurements*. 1998;29(6):611–617.
- [73] Menzel HG. Key Data for Ionizing-Radiation Dosimetry: Measurement Standards and Applications. *Journal of the ICRU*. 2014;14(1):1–118.
- [74] Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc . FULL PRESCRIBING INFORMATION. Bayer; 2013.
- [75] Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc . Product monograph: XOFIGO®. Radium Ra 223 dichloride solution for injection; 2019. Available from: https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201908/Lipitor_PM_E_228225_14Aug2019.pdf.
- [76] Thompson J, Burns DA. LSC Sample Preparation and Counting of Biological Samples; 2014.
- [77] Hidex. Hidex Liquid Scintillation Counters; 2021.
- [78] PerkinElmer I. LSC in Practice: LSC Sample Preparation by Solubilization; 2008.

Annexe A

Simulation de la dose des alphas

Les résultats de la simulation réalisée par Patrick Chevé de la dose des α en fonction du rayon en coordonnées cylindriques après un temps de simulation de 504 heures dans un milieu sans "fuite" sont présenté ci-dessous:

r [mm]	dose alpha [Gy]
2.000000000000000e-04	1.60173758328335e+03
3.000000000000000e-04	1.09169455952041e+03
4.000000000000000e-04	7.78457079001839e+02
5.000000000000000e-04	5.71445037886788e+02
6.000000000000000e-04	4.28614069002421e+02
7.000000000000000e-04	3.27183664771027e+02
8.000000000000000e-04	2.53611918271077e+02
9.000000000000000e-04	1.99346679431034e+02
1.000000000000000e-03	1.58755721978789e+02
1.100000000000000e-03	1.28015203688803e+02
1.200000000000000e-03	1.04468779829699e+02
1.300000000000000e-03	8.62378413715651e+01
1.400000000000000e-03	7.19745801368968e+01
1.500000000000000e-03	6.07004632021005e+01
1.600000000000000e-03	5.16978617555402e+01
1.700000000000000e-03	4.44358421006827e+01
1.800000000000000e-03	3.85184950469309e+01
1.900000000000000e-03	3.36484583940283e+01
2.000000000000000e-03	2.96008654722927e+01
2.100000000000000e-03	2.62045560615985e+01
2.200000000000000e-03	2.33284101637634e+01

2.3000000000000000e-03 2.08713344145911e+01
2.4000000000000000e-03 1.87548769920662e+01
2.5000000000000000e-03 1.69177492190254e+01
2.6000000000000000e-03 1.53117399856262e+01
2.7000000000000000e-03 1.38986539263245e+01
2.8000000000000000e-03 1.26480062493418e+01
2.9000000000000000e-03 1.15352796015620e+01
3.0000000000000000e-03 1.05406003155422e+01
3.1000000000000000e-03 9.64772891440531e+00
3.2000000000000000e-03 8.84328703274017e+00
3.3000000000000000e-03 8.11616286120035e+00
3.4000000000000000e-03 7.45705188651080e+00
3.5000000000000000e-03 6.85810052834396e+00
3.6000000000000000e-03 6.31262830678943e+00
3.7000000000000000e-03 5.81491015479317e+00
3.8000000000000000e-03 5.36000495896965e+00
3.9000000000000000e-03 4.94361976282817e+00
4.0000000000000000e-03 4.56200158630632e+00
4.1000000000000000e-03 4.21185071622831e+00
4.2000000000000000e-03 3.89025075992953e+00
4.3000000000000000e-03 3.59461184466278e+00
4.4000000000000000e-03 3.32262417450158e+00
4.5000000000000000e-03 3.07221978856838e+00
4.6000000000000000e-03 2.84154084755132e+00
4.7000000000000000e-03 2.62891314570550e+00
4.8000000000000000e-03 2.43282383001279e+00
4.9000000000000000e-03 2.25190252731845e+00
5.0000000000000000e-03 2.08490524959235e+00
5.1000000000000000e-03 1.93070057864415e+00
5.2000000000000000e-03 1.78825773359650e+00
5.3000000000000000e-03 1.65663620392519e+00
5.4000000000000000e-03 1.53497669308920e+00
5.5000000000000000e-03 1.42249316663261e+00
5.6000000000000000e-03 1.31846583715563e+00
5.7000000000000000e-03 1.22223494905269e+00
5.8000000000000000e-03 1.13319525016021e+00
5.9000000000000000e-03 1.05079105683392e+00
6.0000000000000000e-03 9.74511834528504e-01

6.100000000000000e-03 9.03888228506874e-01
6.200000000000000e-03 8.38488489493007e-01
6.300000000000000e-03 7.77915247394541e-01
6.400000000000000e-03 7.21802593042000e-01
6.500000000000000e-03 6.69813433529681e-01
6.600000000000000e-03 6.21637091414098e-01
6.700000000000000e-03 5.76987121941595e-01
6.800000000000000e-03 5.35599325758529e-01
6.900000000000000e-03 4.97229937339000e-01
7.000000000000000e-03 4.61653971724932e-01
7.100000000000000e-03 4.28663714197504e-01
7.200000000000000e-03 3.98067339233575e-01
7.300000000000000e-03 3.69687646604279e-01
7.400000000000000e-03 3.43360903776416e-01
7.500000000000000e-03 3.18935784914658e-01
7.600000000000000e-03 2.96272397780211e-01
7.700000000000000e-03 2.75241390697165e-01
7.800000000000000e-03 2.55723132533284e-01
7.900000000000000e-03 2.37606959326253e-01
8.000000000000000e-03 2.20790481796852e-01
8.100000000000000e-03 2.05178948533044e-01
8.200000000000000e-03 1.90684660114121e-01
8.300000000000000e-03 1.77226429878994e-01
8.400000000000000e-03 1.64729087432132e-01
8.500000000000000e-03 1.53123021332304e-01
8.600000000000000e-03 1.42343757724609e-01
8.700000000000000e-03 1.32331571961884e-01
8.800000000000000e-03 1.23031130519695e-01
8.900000000000000e-03 1.14391160741962e-01
9.000000000000000e-03 1.06364146166537e-01
9.100000000000000e-03 9.89060453713156e-02
9.200000000000000e-03 9.19760324564947e-02
9.300000000000000e-03 8.55362574367622e-02
9.400000000000000e-03 7.95516249617735e-02
9.500000000000000e-03 7.39895899147010e-02
9.600000000000000e-03 6.88199685584647e-02
9.700000000000000e-03 6.40147640088628e-02
9.800000000000000e-03 5.95480049135100e-02

9.900000000000000e-03 5.53955963068672e-02
1.000000000000000e-02 5.15351816950055e-02
1.010000000000000e-02 4.79460155003283e-02
1.020000000000000e-02 4.46088450660255e-02
1.030000000000000e-02 4.15058014843146e-02
1.040000000000000e-02 3.86202985709835e-02
1.050000000000000e-02 3.59369393626860e-02
1.060000000000000e-02 3.34414295626080e-02
1.070000000000000e-02 3.11204974054511e-02
1.080000000000000e-02 2.89618194542212e-02
1.090000000000000e-02 2.69539518794528e-02
1.100000000000000e-02 2.50862668064966e-02
1.110000000000000e-02 2.33488933488613e-02
1.120000000000000e-02 2.17326629749997e-02
1.130000000000000e-02 2.02290588834125e-02
1.140000000000000e-02 1.88301690857892e-02
1.150000000000000e-02 1.75286429211499e-02
1.160000000000000e-02 1.63176507450546e-02
1.170000000000000e-02 1.51908465575947e-02
1.180000000000000e-02 1.41423333518538e-02
1.190000000000000e-02 1.31666309811173e-02
1.200000000000000e-02 1.22586463584763e-02
1.210000000000000e-02 1.14136458164738e-02
1.220000000000000e-02 1.06272294675445e-02
1.230000000000000e-02 9.89530741796878e-03
1.240000000000000e-02 9.21407769908596e-03
1.250000000000000e-02 8.58000578981255e-03
1.260000000000000e-02 7.98980561387947e-03
1.270000000000000e-02 7.44042190392822e-03
1.280000000000000e-02 6.92901383265463e-03
1.290000000000000e-02 6.45293981861199e-03
1.300000000000000e-02 6.00974342113368e-03
1.310000000000000e-02 5.59714024520120e-03
1.320000000000000e-02 5.21300578291809e-03
1.330000000000000e-02 4.85536412368302e-03
1.340000000000000e-02 4.52237747015428e-03
1.350000000000000e-02 4.21233640173791e-03
1.360000000000000e-02 3.92365083160132e-03

1.3700000000000000e-02 3.65484160719332e-03
1.3800000000000000e-02 3.40453270789519e-03
1.3900000000000000e-02 3.17144399684545e-03
1.4000000000000000e-02 2.95438448709152e-03
1.4100000000000000e-02 2.75224608515166e-03
1.4200000000000000e-02 2.56399777774320e-03
1.4300000000000000e-02 2.38868022992967e-03
1.4400000000000000e-02 2.22540076525085e-03
1.4500000000000000e-02 2.07332870051995e-03
1.4600000000000000e-02 1.93169100996842e-03
1.4700000000000000e-02 1.79976829523745e-03
1.4800000000000000e-02 1.67689103942214e-03
1.4900000000000000e-02 1.56243612493866e-03
1.5000000000000000e-02 1.45582359645333e-03
1.5100000000000000e-02 1.35651365145283e-03
1.5200000000000000e-02 1.26400384229506e-03
1.5300000000000000e-02 1.17782647473838e-03
1.5400000000000000e-02 1.09754618902179e-03
1.5500000000000000e-02 1.02275771057082e-03
1.5600000000000000e-02 9.53083758324846e-04
1.5700000000000000e-02 8.88173099544427e-04
1.5800000000000000e-02 8.27698740750073e-04
1.5900000000000000e-02 7.71356245184011e-04
1.6000000000000000e-02 7.18862167872883e-04
1.6100000000000000e-02 6.69952600001498e-04
1.6200000000000000e-02 6.24381814901144e-04
1.6300000000000000e-02 5.81921008502668e-04
1.6400000000000000e-02 5.42357127610367e-04
1.6500000000000000e-02 5.05491779827139e-04
1.6600000000000000e-02 4.71140219396668e-04
1.6700000000000000e-02 4.39130403636711e-04
1.6800000000000000e-02 4.09302115012791e-04
1.6900000000000000e-02 3.81506144252520e-04
1.7000000000000000e-02 3.55603530227131e-04
1.7100000000000000e-02 3.31464852626391e-04
1.7200000000000000e-02 3.08969573735030e-04
1.7300000000000000e-02 2.88005425879030e-04
1.7400000000000000e-02 2.68467841351347e-04

1.7500000000000000e-02 2.50259421851550e-04
1.7600000000000000e-02 2.33289444683163e-04
1.7700000000000000e-02 2.17473403144896e-04
1.7800000000000000e-02 2.02732578733543e-04
1.7900000000000000e-02 1.88993642942683e-04
1.8000000000000000e-02 1.76188286597012e-04
1.8100000000000000e-02 1.64252874806798e-04
1.8200000000000000e-02 1.53128125760858e-04
1.8300000000000000e-02 1.42758811701530e-04
1.8400000000000000e-02 1.33093480540698e-04
1.8500000000000000e-02 1.24084196684051e-04
1.8600000000000000e-02 1.15686299730583e-04
1.8700000000000000e-02 1.07858179807762e-04
1.8800000000000000e-02 1.00561068389002e-04
1.8900000000000000e-02 9.37588435208709e-05
1.9000000000000000e-02 8.74178484620472e-05
1.9100000000000000e-02 8.15067228055579e-05
1.9200000000000000e-02 7.59962452207289e-05
1.9300000000000000e-02 7.08591870111373e-05
1.9400000000000000e-02 6.60701757409760e-05
1.9500000000000000e-02 6.16055682340358e-05
1.9600000000000000e-02 5.74433322980801e-05
1.9700000000000000e-02 5.35629365721410e-05
1.9800000000000000e-02 4.99452479362821e-05
1.9900000000000000e-02 4.65724359620945e-05
2.0000000000000000e-02 4.34278839185289e-05
2.0100000000000000e-02 4.04961058811940e-05
2.0200000000000000e-02 3.77626695247103e-05
2.0300000000000000e-02 3.52141242066194e-05
2.0400000000000000e-02 3.28379339786828e-05
2.0500000000000000e-02 3.06224151864204e-05
2.0600000000000000e-02 2.85566783413054e-05
2.0700000000000000e-02 2.66305739718021e-05
2.0800000000000000e-02 2.48346421797414e-05
2.0900000000000000e-02 2.31600656474503e-05
2.1000000000000000e-02 2.15986258585901e-05
2.1100000000000000e-02 2.01426623120399e-05
2.1200000000000000e-02 1.87850345233997e-05

2.13000000000000e-02 1.75190866228022e-05
2.14000000000000e-02 1.63386143709769e-05
2.15000000000000e-02 1.52378344277343e-05
2.16000000000000e-02 1.42113557184651e-05
2.17000000000000e-02 1.32541527548986e-05
2.18000000000000e-02 1.23615407762400e-05
2.19000000000000e-02 1.15291525860278e-05
2.20000000000000e-02 1.07529169686316e-05
2.21000000000000e-02 1.00290385772644e-05
2.22000000000000e-02 9.35397919284329e-06
2.23000000000000e-02 8.72444025994527e-06
2.24000000000000e-02 8.13734661251828e-06
2.25000000000000e-02 7.58983130803757e-06
2.26000000000000e-02 7.07922149434749e-06
2.27000000000000e-02 6.60302523865500e-06
2.28000000000000e-02 6.15891925295113e-06
2.29000000000000e-02 5.74473745466606e-06
2.30000000000000e-02 5.35846030554071e-06
2.31000000000000e-02 4.99820487561663e-06
2.32000000000000e-02 4.66221558287397e-06
2.33000000000000e-02 4.34885556244338e-06
2.34000000000000e-02 4.05659862246079e-06
2.35000000000000e-02 3.78402174658821e-06
2.36000000000000e-02 3.52979810593977e-06
2.37000000000000e-02 3.29269054571731e-06
2.38000000000000e-02 3.07154551422008e-06
2.39000000000000e-02 2.86528740411576e-06
2.40000000000000e-02 2.67291327790322e-06
2.41000000000000e-02 2.49348795143091e-06
2.42000000000000e-02 2.32613941110664e-06
2.43000000000000e-02 2.17005454210915e-06
2.44000000000000e-02 2.02447514645418e-06
2.45000000000000e-02 1.88869423121255e-06
2.46000000000000e-02 1.76205254852767e-06
2.47000000000000e-02 1.64393537032394e-06
2.48000000000000e-02 1.53376948177166e-06
2.49000000000000e-02 1.43102037865666e-06
2.50000000000000e-02 1.33518965481986e-06

2.5100000000000000e-02 1.24581256677117e-06
2.5200000000000000e-02 1.16245576346415e-06
2.5300000000000000e-02 1.08471517003735e-06
2.5400000000000000e-02 1.01221401508868e-06
2.5500000000000000e-02 9.44600991765430e-07
2.5600000000000000e-02 8.81548543608158e-07
2.5700000000000000e-02 8.22751266712523e-07
2.5800000000000000e-02 7.67924420341282e-07
2.5900000000000000e-02 7.16802538660669e-07
2.6000000000000000e-02 6.69138136771505e-07
2.6100000000000000e-02 6.24700504673152e-07
2.6200000000000000e-02 5.83274583232983e-07
2.6300000000000000e-02 5.44659916637495e-07
2.6400000000000000e-02 5.08669676179813e-07
2.6500000000000000e-02 4.75129750589263e-07
2.6600000000000000e-02 4.43877898438033e-07
2.6700000000000000e-02 4.14762958463928e-07
2.6800000000000000e-02 3.87644113935379e-07
2.6900000000000000e-02 3.62390207449652e-07
2.7000000000000000e-02 3.38879102803778e-07
2.7100000000000000e-02 3.16997090809068e-07
2.7200000000000000e-02 2.96638336136556e-07
2.7300000000000000e-02 2.77704362481436e-07
2.7400000000000000e-02 2.60103573523552e-07
2.7500000000000000e-02 2.43750807335923e-07
2.7600000000000000e-02 2.28566922057996e-07
2.7700000000000000e-02 2.14478410802978e-07
2.7800000000000000e-02 2.01417043911984e-07
2.7900000000000000e-02 1.89319536801899e-07
2.8000000000000000e-02 1.78127241778525e-07
2.8100000000000000e-02 1.67785862303859e-07
2.8200000000000000e-02 1.58245188316353e-07
2.8300000000000000e-02 1.49458851305142e-07
2.8400000000000000e-02 1.41384097935890e-07
2.8500000000000000e-02 1.33981581116181e-07
2.8600000000000000e-02 1.27215167473069e-07
2.8700000000000000e-02 1.21051760295238e-07
2.8800000000000000e-02 1.15461137067167e-07

2.8900000000000000e-02	1.10415800793461e-07
2.9000000000000000e-02	1.05890844378186e-07
2.9100000000000000e-02	1.01863827386969e-07
2.9200000000000000e-02	9.83146645794959e-08
2.9300000000000000e-02	9.52255256565245e-08
2.9400000000000000e-02	9.25807457193442e-08
2.9500000000000000e-02	9.03667459910964e-08
2.9600000000000000e-02	8.85719643980698e-08
2.9700000000000000e-02	8.71867956563321e-08
2.9800000000000000e-02	8.62035405542136e-08
2.9900000000000000e-02	8.56163641644065e-08
3.0000000000000000e-02	8.54212627620456e-08