

La protonthérapie laser

Gilles RIBOULET
Amplitude Technologies
Pierre BEY
Institut Curie
griboulet@amplitude-technologies.com
pierre.bey@curie.net

La radiothérapie, qui utilise des rayons X, des électrons ou des particules lourdes, telles que les protons, est, en association avec la chirurgie et la chimiothérapie, l'un des piliers du traitement des cancers. Actuellement, les systèmes produisant des protons nécessitent des installations lourdes et onéreuses. L'utilisation de lasers de très forte puissance pour générer des protons dits cliniques pourrait conduire à des installations moins contraignantes et moins coûteuses, permettant ainsi de démocratiser ce type de traitement.

L'intérêt de la protonthérapie

La radiothérapie consiste en l'administration de radiations ionisantes dans un volume de l'organisme (volume cible) renfermant les cellules cancéreuses de manière à stopper leur reproduction : elle induit la création de radicaux libres qui endommagent la structure de leur ADN, de manière définitive. Mais cette action se manifeste aussi sur les cellules normales, ce qui explique l'intérêt majeur de concentrer l'irradiation dans le volume cible. De plus, le traitement est habituellement fractionné en un certain nombre de séances pour permettre la réparation des lésions induites dans les cellules normales.

Cette technique peut se décomposer en plusieurs catégories selon le type de particules employées. On distingue la radiothérapie classique basée sur les photons X et les électrons, de celle utilisant des particules lourdes (protons, ions lourds, neutrons, etc.) appelée hadronthérapie.

La première forme est la technique la plus ancienne et donc la mieux maîtrisée. Elle offre l'avantage de pouvoir être mise en œuvre à un coût acceptable pour la plupart des pays et les installations se sont généralisées depuis 40 ans. La seconde forme regroupe autant de variantes que de particules différentes, mais celles qui, de par leurs propriétés remarquables, soulèvent actuellement le plus grand intérêt au sein de la communauté scientifique internationale, sont la radiothérapie par pro-

tons et celle par ions carbonés. En effet, à la différence des rayons X qui endommagent tous les tissus du corps à leur traversée et libèrent un maximum d'énergie sous la peau au point d'entrée du faisceau, les protons et les ions carbone transfèrent leur maximum d'énergie à une profondeur variable, fonction de leur énergie [1].

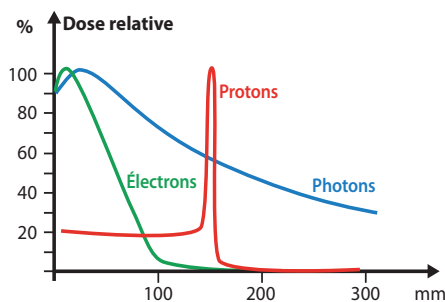


Figure 1. Graphe de principe comparant la dose de radiation délivrée par les rayons X (photons), les électrons, les protons et les ions carbonés en fonction de la profondeur de pénétration dans les tissus.

Ce phénomène physique est communément résumé sous le terme de « pic de Bragg » (figure 1). Ce « pic » peut être étalé pour créer une répartition uniforme de la dose sur une zone précise tout en épargnant les tissus sains adjacents (figure 2). Cela limite ainsi le risque d'endommager des organes vitaux et le déclenchement de cancers secondaires, problématique de toute première importance chez les très jeunes patients. Se démarquant ainsi des rayons X, protons et ions carbonés permettent de limiter les dommages collatéraux de la radiothérapie dite classique [2].

La protonthérapie est une méthode éprouvée qui a permis de traiter à ce jour plus de 55 000 patients à travers le monde en une vingtaine d'années. Elle a fait l'objet de nombreuses études scientifiques et est recommandée pour un large panel de tumeurs, tout particulièrement celles situées à proximité d'organes à risque de complications et dont les fonctions ne doivent en aucun cas être altérées par le traitement (par exemple les tumeurs du

Figure 2. Exemple de dosimétrie pour une irradiation de la fosse postérieure par des rayons X (à droite) et des protons (à gauche) pour une tumeur cérébelleuse (volume cible entouré en blanc). Source : Dr Torunn Yock, Massachusetts General Hospital.

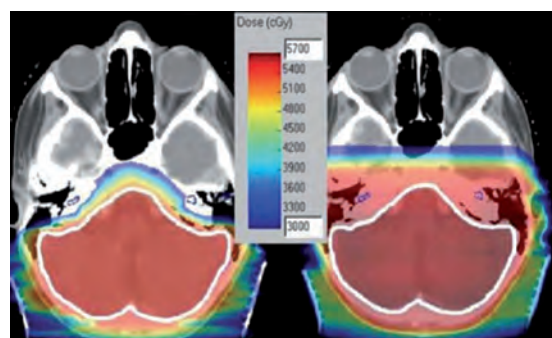




Figure 3. Plan d'un centre de protonthérapie moderne proposé par le constructeur IBA. 1 : bras isocentriques (gantries), 2 : salles de traitement, 3 : ligne de faisceau de protons, 4 : cyclotron.

cerveau, de l'œil, de la base du crâne). Son utilité est de premier ordre pour le traitement des tumeurs pédiatriques où la précision est décisive pour limiter les risques de seconds cancers, de troubles de croissance et de développement cognitif, de défaut de sécrétion endocrine, tous handicaps à long terme particulièrement pénalisants pour les jeunes patients [3].

Des infrastructures encore trop lourdes

Le principal obstacle à la mise en œuvre de la radiothérapie par protons réside dans les propriétés de l'infrastructure nécessaire, qui reste extrêmement volumineuse et onéreuse : la génération de protons est effectuée par des cyclotrons de 250 tonnes et le faisceau est mis en forme par des bras isocentriques (gantries) de 150 tonnes (figure 3). Le bâtiment doit s'étendre sur plusieurs milliers de mètres carrés, et la radioprotection impose un blindage massif des murs et des plafonds. Le coût d'un centre complet avec 3 salles de traitement représente alors des investissements de plus de 100 millions d'euros.

Ainsi la généralisation de leur implantation dans les hôpitaux est actuellement impossible. On estime aujourd'hui qu'au moins 15 % des patients irradiés dans le monde pourraient avoir un bénéfice à l'être par protons, mais que seulement un pour mille en bénéficie. Ce besoin médical explique l'intérêt des recherches de nouvelles stratégies de génération de protons dans la communauté scientifique internationale fortement soutenue par de nombreux États.

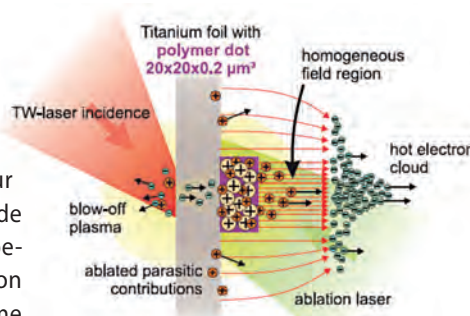


Figure 4. Schéma de principe de la génération de protons par laser.

Vers l'utilisation de lasers de très forte puissance

Or, depuis une dizaine d'années, avec l'apparition de lasers de très forte puissance, ultra-rapides, et les avancées dans la recherche de la physique des plasmas, de nouvelles techniques de génération de protons sont à l'étude : en focalisant une impulsion laser de très courte durée, et d'intensité énergétique très élevée, sur une cible spécifique, on peut générer des faisceaux de protons directs (figure 4) qui dans certaines conditions pourraient se substituer aux accélérateurs de particules classiques [4].

Des simulations numériques indiquent que la gamme d'énergie des protons adaptée à la thérapie du cancer (70-240 MeV), à la cadence minimale requise (10 tirs par seconde), sera bientôt accessible avec l'augmentation des performances de nouvelles chaînes lasers [5] et [6]. En 2009, en utilisant des impulsions de durée 100 fs émise par un laser titane:saphir de puissance 100 TW à une cadence de 10 Hz, le centre de recherche de Dresden-Rossendorf en Allemagne (figure 5), a généré expérimentalement un faisceau de protons à 17 MeV [7].



It's all about **Stability.**



NEXT GENERATION TUNABLE DIODE LASER
The all-new Lynx-S3 Littrow Laser System.

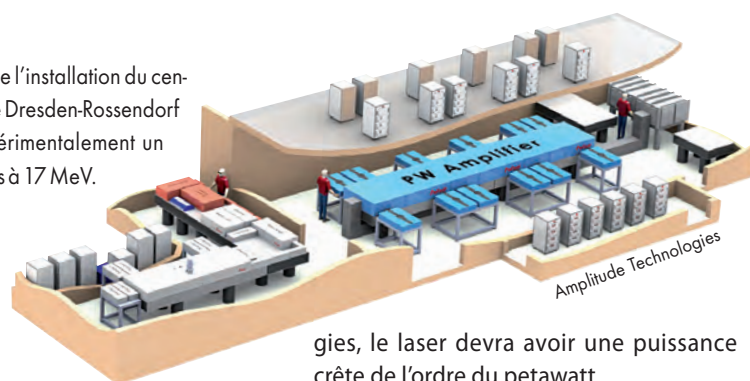
- ✓ Up to 200 mW
 - ✓ 730 nm to 1700 nm
 - ✓ Modular Design
 - ✓ Excellent Tuning Behavior
- | | | | |
|----------------|-----------------------|----------------|------------------|
| 7
Li | 85
87
Rb | 39
K | 133
Cs |
| 671 nm | 780 nm | 767 nm | 852 nm |

LASERS AND FIBRES OPTICS TECHNOLOGIES

FIBRES OPTICS & COMPONENTS	LASERS & AMPLIFIERS	PHYSICOLOGY & SYSTEMS	DIAGNOSTICS & SENSORS	INDUSTRIAL TESTS	CUSTOM & NEW PRODUCTS
IDIL	IDIL	IDIL	IDIL	IDIL	IDIL

www.idil.fr tél. 02 96 05 40 20 info@idil.fr

Figure 5. Schéma de l'installation du centre de recherche de Dresden-Rossendorf qui a généré expérimentalement un faisceau de protons à 17 MeV.



Ces résultats encourageants indiquent que le véritable enjeu n'est pas tant de produire des particules de l'énergie requise que de pouvoir fabriquer des faisceaux cliniques avec une installation ultra-compacte (en taille, puissance électrique, coût, radioprotection, etc.), seul moyen de démocratiser la protonthérapie et de l'installer dans les services hospitaliers.

De nombreux projets visant à développer une solution d'accélération de protons par laser ont ainsi vu le jour aux États-Unis, au Japon, au Canada, en Corée...

Les caractéristiques à atteindre

Aujourd'hui, de nombreux aspects du développement de cette méthode de génération de particules sont étudiés dans le cadre de la radiothérapie :

- Les caractéristiques de l'impulsion laser : la durée et l'énergie de l'impulsion ainsi que le contraste temporel paramètrent le faisceau de proton émis.
- Les propriétés de la cible, source de protons : la nature, l'épaisseur, la forme vont jouer un rôle important sur la génération du faisceau.
- La mise en forme clinique du faisceau de protons, de la cible jusqu'au patient : filtrage, blindage, transport, balayage...
- La médicalisation du faisceau de protons : la stabilité, le spectre, la divergence angulaire, l'intensité, et la fréquence du faisceau de protons doivent être adaptés aux exigences de la thérapie.

En l'état actuel des recherches, plusieurs défis restent à relever pour la mise au point de sources lasers pour l'accélération de protons.

- Énergie maximale des protons : > 65 MeV pour les yeux, > 200 MeV minimum pour les autres organes. Pour atteindre ces éner-

gies, le laser devra avoir une puissance crête de l'ordre du petawatt.

- Optimisation du spectre en énergie des protons. Pour l'atteindre, le travail porte sur l'optimisation de la structure géométrique de la cible.
- Garantie de stabilité et reproductibilité des performances. Le laser devra avoir des caractéristiques uniques en termes de contraste temporel et durée temporelle. En plus l'ingénierie des lasers de pompe sera critique pour préserver ces performances.
- Intensité du faisceau (protons utiles/seconde). Le laser devra avoir un taux de répétition le plus élevé possible, et par conséquent devra gérer les problématiques de refroidissement cryogénique des amplificateurs et d'optimisation des lasers de pompe.

Le projet SAPHIR

En France, un projet collaboratif d'innovation stratégique industrielle sur la protonthérapie par laser a été initié en 2008, appelé SAPHIR (source accélérée de protons par laser haute intensité pour la radiothérapie). Ce projet vise à démontrer sur 5 ans la faisabilité d'une installation compacte de protonthérapie basée sur des lasers. La recherche de la viabilité technico-économique en est la pierre angulaire : l'objectif concret est de développer un démonstrateur d'un équipement de protonthérapie par laser, préfiguration d'un prototype, avec un coût d'installation de l'ordre de 10 M€ pour une superficie inférieure à 1000 m².

Amplitude Technologies est chargé de la direction de ce projet, assure le développement de la source laser et coordonne les actions des différents partenaires :

- L'institut IRAMIS du CEA Saclay, une des toutes premières équipes au monde dans le domaine de la physique des particules et l'accélération de protons par laser ;

- Le Laboratoire d'optique appliqué (LOA), reconnu pour ses compétences dans l'accélération de particules, électrons et protons ;

- L'équipe LIRM du CEA DEAM pour ses moyens de calcul pour les simulations d'accélération de protons ;

- Le centre de protonthérapie d'Orsay, de l'Institut Curie, premier centre de protonthérapie européen réalisera la médicalisation du système et étudiera la radioprotection nécessaire ;

- L'institut de cancérologie Gustave Roussy réalisera l'expérimentation in vivo et in vitro de détermination de la distribution de dose et de la micro-dosimétrie, et évaluera l'efficacité biologique relative ;

- Imagine Optic, en charge de la mise en forme du faisceau ;

- Dosisoft, spécialisée dans la modélisation et le calcul de dose en protonthérapie ;

- La société Propulse, créée pour assurer par la suite sa valorisation pour la phase d'industrialisation et de commercialisation.

L'objectif de la phase 1 (2009-2012) est d'obtenir par laser des faisceaux de protons propres à des applications cliniques, c'est-à-dire avec une énergie jusqu'à 150 MeV.

En phase 2 (après 2012), des efforts importants seront consacrés aux phases d'industrialisation nécessaires, préalables à la commercialisation de ces nouveaux outils.

Références

- [1] Brown A, Suit H. The centenary of the discovery of the Bragg peak. *Radiother Oncol.* 2004
- [2] Bolsi A, Fogliata A, Cozzi L. Radiotherapy of small intracranial tumours with different advanced techniques using photon and proton beams: a treatment planning study. *Radiother Oncol.* 2003
- [3] Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002
- [4] Malka V et al. Practicability of protontherapy using compact laser systems. *Medical Physics.* 2004
- [5] Fuchs J et al. Laser-driven proton scaling laws and new paths towards energy increase. *Nature Physics.* 2005
- [6] Robson L et al. Scaling of proton acceleration driven by petawatt-laser-plasma interactions. *Nature Physics.* 2006
- [7] Zeil K et al. The scaling of proton energies in ultrashort pulse laser plasma acceleration. *New Journal of Physics.* 2010