(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
11 janvier 2018 (11.01.2018)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2018/007737 A1

(51) Classification internationale des brevets :
G01T 1/29 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2017/051794

(22) Date de dépôt international :
03 juillet 2017 (03.07.2017)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1656378 04 juillet 2016 (04.07.2016) FR

(71) Déposants : **UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1** [FR/FR] ; 43, Boulevard du Onze Novembre 1918, 69100 VILLEURBANNE (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE** [FR/FR] ; 3 rue Michel Ange, 75016 PARIS (FR).

(72) Inventeurs : **DAUVERGNE, Denis** ; 53 Rue Claude Jonin, 38100 GRENOBLE (FR). **KRIMMER, Jochen** ; 124 Rue Chaponnay, 69003 LYON (FR). **TESTA, Etienne** ; 45 quai Joseph Gillet, 69004 LYON (FR).

(74) Mandataire : **COLOMBO, Michel** et al. ; GIE Innovation Competence Group, 310 avenue Berthelot, 69372 LYON cedex 08 (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,

WO 2018/007737 A1

(54) **Title:** METHOD FOR DETECTING A DIFFERENCE BETWEEN A PREDICTED FEATURE AND AN ACTUAL FEATURE OF A HADRON BEAM

(54) **Titre :** PROCÉDÉ DE DÉTECTION D'UNE DIFFÉRENCE ENTRE UNE CARACTÉRISTIQUE PRÉDITE ET UNE CARACTÉRISTIQUE RÉELLE D'UN FAISCEAU D'HADRONS

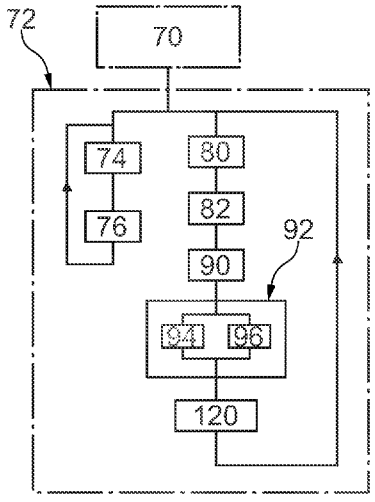


Fig. 4

(57) **Abstract:** This detection method comprises the steps of: 1) for each detector, calculating (90) a total of the number of prompt gamma rays measured using only the readings of that detector; b1) establishing (94) at least one ratio of calculated totals and a deviation between this established ratio and a predicted value for this ratio and, only if this deviation exceeds a predetermined threshold, detecting a difference between a predicted position and an actual position of the Bragg peak of the hadron beam; and/or b2) establishing (96) a physical magnitude representative of the energy deposited inside the target from a plurality of calculated totals, and establishing a deviation between this established physical magnitude and a predicted value for this physical magnitude, then, only if this deviation exceeds a predetermined threshold, detecting a difference between a predicted deposited energy and the actual deposited energy.

(57) **Abrégé :** Ce procédé de détection comporte :) pour chaque détecteur, le calcul (90) d'un cumul des nombres de rayons gamma prompts mesurés uniquement à partir des relevés de ce détecteur, b1) l'établissement (94) d'au moins un rapport des cumuls calculés et d'un écart entre ce rapport établi et une valeur prédite pour ce rapport et, uniquement si cet écart dépasse un seuil prédéterminé, la détection d'une différence entre une position prédite et une position réelle du pic de Bragg du faisceau d'hadrons, et/ou b2) l'établissement (96) d'une grandeur physique représentative de l'énergie déposée à l'intérieur de la cible à partir de plusieurs des cumuls calculés, et l'établissement d'un écart entre cette grandeur physique établie et une valeur prédite pour cette grandeur physique, puis, uniquement si cet écart dépasse un seuil prédéterminé, la détection d'une différence entre une énergie déposée prédite et l'énergie déposée réelle.

[Suite sur la page suivante]

MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

PROCÉDÉ DE DÉTECTION D'UNE DIFFÉRENCE ENTRE UNE CARACTÉRISTIQUE PRÉDITE ET UNE CARACTÉRISTIQUE RÉELLE D'UN FAISCEAU D'HADRONS

[001] La présente invention concerne un procédé et un dispositif de détection d'une différence entre une caractéristique prédite et une caractéristique réelle d'un faisceau d'hadrons, la caractéristique étant choisie dans le groupe composé de :

- la position du pic de Bragg du faisceau d'hadrons à l'intérieur de la cible, et
- l'énergie déposée par ce faisceau d'hadrons à l'intérieur de la cible.

[002] Ces procédés présentent un grand intérêt dans le cadre des traitements de patients par des hadrons, dits hadronthérapie. En effet, ils permettent de contrôler que le traitement se déroule comme cela avait été prédit.

[003] On rappelle que l'hadronthérapie a été proposée par Robert R. Wilson en 1946 et se fonde sur les caractéristiques de dépôt d'énergie des ions chargés dans la matière. Elle vise notamment à améliorer le traitement des cancers grâce à une excellente précision balistique et à une efficacité biologique optimale, proche de 1 dans les tissus sains et de l'ordre de 2 à 3 dans le volume tumoral. L'efficacité biologique d'un rayonnement est définie comme le rapport des doses délivrées avec des rayons X et avec le rayonnement considéré pour obtenir un même effet biologique, typiquement un taux de survie d'une population cellulaire de 10 %. En effet, contrairement aux rayonnements conventionnels, tels que les photons (X ou gamma) ou les électrons, dont le profil de dose délivrée aux tissus diminue progressivement avec la profondeur traversée, celui des ions permet un dépôt de dose élevé en fin de parcours, dénommé « pic de Bragg », alors que la dose déposée en amont, correspondant à une région dite « du plateau », est beaucoup plus faible. La position en profondeur du pic de Bragg est aussi appelée position de la fin du parcours du faisceau d'hadrons. C'est à cette position que se produit le maximum de l'efficacité biologique de l'irradiation. Cette position dépend de l'énergie incidente du faisceau d'hadrons chargés, de la composition chimique des matériaux traversés, et de la position relative de la cible par rapport au faisceau d'hadrons. L'énergie incidente du faisceau et sa direction sont donc réglés de manière à déposer le maximum d'énergie au sein d'une zone circonscrite, correspondant notamment à l'emplacement d'une tumeur, tout en épargnant les tissus sains en amont et en aval.

[004] De manière connue en soi les hadrons ionisés sont accélérés par un cyclotron ou un synchrotron et l'énergie de la particule à la sortie de l'accélérateur détermine la profondeur de pénétration.

[005] Grâce à ces propriétés, alliées à une faible diffusion latérale, la dose déposée dans les tissus par des hadrons chargés peut être confinée avec une précision nettement plus grande qu'en radiothérapie conventionnelle. Parmi les hadrons, on choisit de préférence des hadrons légers tels que les protons ou les ions carbone.

Les ions carbone sont particulièrement avantageux car ils présentent une balistique sensiblement meilleure que celle des protons, c'est-à-dire une moindre dispersion latérale, et une efficacité biologique optimale.

[006] L'interaction des hadrons avec les tissus peut, lorsqu'il y a collision inélastique entre les noyaux projectile et cible, créer des phénomènes de fragmentation des hadrons qui produisent notamment des noyaux instables, des rayonnements gamma prompts et des neutrons.

[007] Ainsi, des procédés connus de détection d'une différence entre une caractéristique prédite et une caractéristique réelle d'un faisceau d'hadrons, comporte :

a) la mesure d'un nombre de rayons gamma prompts reçus par intervalle de temps de vol à partir des relevés d'au moins deux détecteurs, ces détecteurs étant situés à des emplacements différents autour de la cible, et

b) la détection de cette différence à partir desdites mesures.

[008] Un tel procédé est par exemple divulgué dans la demande WO2015040225A1. Plus précisément, cette demande enseigne comment détecter une différence entre la profondeur prédite et la profondeur réelle du pic de Bragg du faisceau d'hadrons. Pour cela, cette demande enseigne qu'il faut construire une distribution des temps de vol classiquement appelée « spectre de temps de vol » à partir des relevés de chaque détecteur. Ce spectre comporte, en abscisse, l'intervalle de temps de vol entre un instant t_1 de référence et un instant t_2 où des rayons gamma prompts sont détectés par le détecteur. L'instant t_1 correspond à l'instant d'émission du faisceau d'hadrons qui provoque l'apparition du rayon gamma prompt détecté. Ainsi, l'intervalle t_2-t_1 correspond au temps écoulé entre l'instant t_1 où est émis l'impulsion d'hadrons et un instant t_2 où sont détectés des rayons gamma prompts générés par cette impulsion. Ce temps écoulé est appelé « temps de vol ». En ordonnée, pour chaque valeur de l'intervalle t_2-t_1, le spectre comporte le nombre de rayons gamma prompts détectés ou le nombre de rayons gamma prompts détectés par hadron incident.

[009] Pour détecter une différence entre la profondeur prédite et la profondeur réelle du pic de Bragg, la demande WO2015040225A1 enseigne qu'il faut comparer à une valeur prédite, dite « de référence » :

- la position t_c du centre du spectre construit, ou
- la position du maximum du spectre construit, ou
- la largeur ou la demi-largeur du spectre construit (page 10, ligne 23, à page 11, ligne 3 de la demande WO2015040225A1).

[0010] Une différence de 1 cm entre la profondeur prédite et la profondeur réelle du pic de Bragg se traduit par un décalage temporel d'environ 100 ps (picosecondes) du spectre de temps de vol. Ainsi, pour être capable de détecter un décalage temporel aussi petit, il faut que les instants t_1 et t_2 soient à chaque fois relevés avec un très

grande précision. Pour cela, en ce qui concerne l'instant t_1, la demande WO2015040225A1 propose :

- soit d'utiliser un signal de synchronisation généré, par la source du faisceau d'hadrons, au moment où le faisceau d'hadrons est émis,
- soit de mesurer, à l'aide d'un capteur indépendant, l'instant auquel le faisceau d'hadrons traverse un plan de référence.

[0011] De plus, pour que des différences de moins d'un centimètre entre les profondeurs prédite et réelle soient détectables, avec les technologies actuelles, il faut que la largeur d'un paquet d'hadrons du faisceau, c'est-à-dire sa durée d'émission, soit inférieure à 5 ns et, de préférence, inférieure à 1 ns ou moins. Un paquet d'hadrons est plus connu sous le terme anglais de « bunch ». En effet, cette contrainte permet de faire fonctionner le procédé de la demande WO2015040225A1 avec des détecteurs de rayons gamma prompts dont la résolution temporelle est supérieure à 200 ps. A l'inverse, si la largeur du paquet d'hadrons est plus longue, par exemple supérieure à 10 ns, le procédé de la demande WO2015040225A1 devient très imprécis et ne fonctionne plus correctement avec les technologies actuelles.

[0012] La demande WO2015040225A1 enseigne aussi d'utiliser simultanément plusieurs détecteurs de rayons gamma prompts situés à différents emplacements autour de la cible. Dans ce cas, les mesures de chaque détecteur sont utilisées pour construire, pour chaque détecteur, un spectre de temps de vol respectif. L'instant t_1 de référence utilisé pour construire chacun de ces spectres est le même pour tous les spectres. Dans ces conditions, à partir des différents spectres construits, il est possible d'obtenir une estimation de la profondeur réelle R, à l'intérieur de la cible, à laquelle se situe le pic de Bragg.

[0013] Le procédé décrit dans la demande WO2015040225A1 est complexe à mettre en œuvre. En effet, pour être fiable et précis, il nécessite une très grande précision sur le relevé des instants t_1 et t_2. Or le relevé précis de l'instant t_1 nécessite soit de disposer d'un signal précis de synchronisation généré à chaque fois qu'un paquet d'hadrons est émis soit d'un capteur précis qui relève l'instant de passage du faisceau d'hadrons à travers un plan de référence. Le relevé précis de l'instant t_2 nécessite l'usage de détecteur avec une très bonne résolution temporelle. Ainsi, la fiabilité du procédé de la demande WO2015040225A1 dépend de la précision temporelle avec laquelle sont relevés les instants t_1 et t_2 et donc de la précision temporelle des détecteurs. De plus, il faut que la largeur du paquet d'hadrons soit de l'ordre de la nanoseconde pour qu'il fonctionne correctement.

[0014] De l'état de la technique est également connu de :

- Krimmer J. et Al : « Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations », Journal of Instrumentation, Institute of Physics Publishing, Bristol, GB, vol. 10, n°1, 28/01/2015,

- Testa E. et Al : « Dose profile monitoring with carbon ions by means of prompt-gamma measurements », Nuclear Instruments & Methods in Physics Research, Section B : Beam interactions with amterials ans atoms, Elsevier BV, NL, Vol. 267, n°6, 1/03/2009, pages 993-996,
- George DEDES et Al : « Monte Carlo Simulation of Particle Interactions with Tissue in Carbon Ion Therapy », International Journal of Paricle Therapy, Vol. 2, N°3, 1/12/2015, pages 447-458.

[0015] L'invention vise à remédier à cet inconvénient et notamment à proposer un procédé qui permette de détecter une différence entre une caractéristique prédite et une caractéristique réelle correspondante du faisceau d'hadrons qui puisse fonctionner correctement pour des largeurs de paquets d'hadrons plus importantes. Elle a donc pour objet un tel procédé conforme à la revendication 1.

[0016] Dans le procédé revendiqué, ce sont les cumuls des nombres de rayons gamma prompts reçus pendant une fenêtre temporelle qui sont utilisés pour déterminer une différence entre les caractéristiques prédite et réelle du faisceau d'hadrons. Chaque cumul correspond à la surface d'un spectre de temps de vol. Des imprécisions sur les instants de réception par les détecteurs peuvent allonger, rétrécir ou décaler temporellement un spectre de temps de vol. Par contre, de telles imprécisions ne modifient pas sa surface et donc le cumul calculé. En effet, le cumul dépend uniquement du nombre de rayons gamma prompts reçus et non pas de l'instant auquel ils sont reçus. Les cumuls calculés sont donc peu sensibles à la précision sur les mesures des instants de réception des rayons gamma prompts par les détecteurs. Dès lors, à partir du moment où la précision sur les mesures des instants de réception des rayons gamma prompts est moins importante, la contrainte sur la largeur maximale du paquet d'hadrons peut elle aussi être relâchée. Par exemple, le procédé revendiqué fonctionne avec une largeur du paquet d'hadrons supérieure à 1 ns ou 5 ns.

[0017] De plus, l'utilisation d'une grandeur physique représentative de l'énergie déposée calculée à partir des cumuls calculés ou l'utilisation d'un rapport entre les cumuls calculés permet de faire la distinction entre :

- une différence causée par une modification accidentelle de l'énergie déposée, et
- une différence causée par un déplacement accidentel de la position du pic de Bragg.

[0018] En effet, la moyenne des cumuls calculés est sensible à l'énergie déposée dans la cible par le faisceau d'hadrons et peu sensible au déplacement accidentel du pic de Bragg à l'intérieur de la cible. A l'inverse, le rapport des cumuls calculés est sensible au déplacement accidentel du pic de Bragg et peu sensible à une modification accidentelle de l'énergie déposée à l'intérieur de la cible.

[0019] Les modes de réalisation du procédé de détection peuvent comporter une ou plusieurs des caractéristiques des revendications dépendantes.

[0020] Ces modes de réalisation du procédé de détection présentent en outre un ou plusieurs des avantages suivants :

- Utiliser la moyenne de plusieurs cumuls calculés pour établir la grandeur physique représentative de l'énergie déposée permet d'obtenir une estimation de l'énergie déposée plus fiable. En effet, cette moyenne est très peu dépendante de la position du pic de Bragg à l'intérieur de la cible.

- Utiliser un rapport entre les cumuls calculés pour détecter un déplacement accidentel du pic de Bragg accroît la fiabilité de cette détection car ce rapport est très peu dépendant de l'énergie déposée à l'intérieur de la cible.

- L'utilisation de trois détecteurs dont les axes de visée ne sont pas situés dans un même plan permet de détecter un déplacement de la position réelle du pic de Bragg par rapport à la position prédite dans toutes les directions de l'espace. De plus, cela améliore la précision sur la mesure de l'énergie déposée réelle en la rendant moins sensible vis-à-vis d'un déplacement accidentel de la cible par rapport au faisceau d'hadrons dans une direction quelconque de l'espace.

- Placer les détecteurs sur une sphère centrée sur la position prédite du pic de Bragg simplifie la mise en œuvre du procédé. En effet, dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'affecter à chaque cumul calculé un coefficient de pondération qui tienne compte du fait que certains détecteurs sont plus éloignés que d'autres de la position prédite du pic de Bragg. Cela simplifie une phase de calibration des valeurs de tels coefficients de pondération.

- Répartir uniformément les détecteurs autour de la position prédite simplifie la mise en œuvre du procédé car, pour établir une grandeur physique représentative de l'énergie déposée, il n'est pas nécessaire de corriger les cumuls pour tenir compte d'une répartition non uniforme des détecteurs autour de la position prédite du pic de Bragg. De plus, cette répartition uniforme rapproche les unes des autres la sensibilité des détecteurs au déplacement accidentel de la cible et cela quelle que soit la direction de ce déplacement dans l'espace ou dans un plan contenant tous les détecteurs. Cela permet aussi d'améliorer encore plus la fiabilité de la détection d'une différence entre les énergies déposées prédite et réelle car le produit ou la somme des cumuls calculés est alors encore moins sensible au déplacement accidentel du pic de Bragg dans ce plan ou dans cet espace contenant tous les détecteurs.

[0021] L'invention a également pour objet un support d'enregistrement d'informations comportant des instructions pour la mise en œuvre du procédé de détection revendiqué, lorsque ces instructions sont exécutées par un microprocesseur électronique.

[0022] L'invention a aussi pour objet un dispositif de détection pour la mise en œuvre du procédé revendiqué.

[0023] L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui va suivre, donnée uniquement à titre d'exemple non limitatif et faite en se référant aux dessins sur lesquels :

- la figure 1 est une illustration schématique de l'architecture d'un système d'irradiation d'une cible ;
- les figures 2 et 3 sont, respectivement, une vue de face et une vue de côté d'un ensemble de capteurs du système de la figure 1 ;
- la figure 4 est un organigramme d'un procédé d'irradiation d'une cible à l'aide du système de la figure 1 ;
- la figure 5 est un graphe illustrant des spectres de temps de vol obtenus à l'aide du système de la figure 1 ;
- les figures 6 et 7 sont des graphes illustrant l'évolution de différents rapports de cumuls de nombres mesurés de rayons gamma prompts en fonction du déplacement de la cible par rapport au faisceau d'hadrons,
- les figures 8 et 9 sont, respectivement, une vue de devant et une vue de derrière d'un autre ensemble possible de capteurs ;
- les figures 10 à 12 sont des graphes illustrant l'évolution de différents rapports de cumuls de nombres de rayons gamma prompts mesurés à l'aide de l'ensemble des figures 8 et 9.

[0024] Dans ces figures, les mêmes références sont utilisées pour désigner les mêmes éléments. Dans la suite de cette description, les caractéristiques et fonctions bien connues de l'homme du métier ne sont pas décrites en détails.

[0025] La figure 1 représente un système 2 d'irradiation d'une cible 4 à l'aide d'un faisceau 6 d'hadrons. Ici, le système 2 est un système de traitement par hadronthérapie de la cible 4. L'architecture générale du système 2 est bien connue et seuls les détails de cette architecture nécessaires à la compréhension de l'invention sont décrits ici. Pour une description plus détaillée de l'architecture d'un tel système, le lecteur peut consulter la demande WO 2015/04/02125A1.

[0026] Pour simplifier les explications qui suivent, la cible 4 est considérée comme étant une boule sphérique remplie de matières homogènes. Par exemple, cette boule sphérique est une boule de PMMA (Polyméthacrylate de méthyle).

[0027] À titre d'illustration, les hadrons du faisceau 6 sont des ions $^{12}C^{6+}$. Le système 2 comporte une source 8 qui génère le faisceau 6. La source 8 génère un faisceau 6 rectiligne le long d'un axe 10 horizontal. La source 8 est par exemple un cyclotron ou un synchrotron ou toutes autres sources capables de générer le faisceau 6.

[0028] Le faisceau 6 est généralement généré par intermittence. Ainsi, la source 8 génère des impulsions d'hadrons plus connues sous le terme anglais de « burst » ou « bunch ». Chaque impulsion d'hadrons correspond à ce qui a précédemment été appelé un « paquet d'hadrons ». Par la suite, les termes « impulsion d'hadrons » et « paquet d'hadrons » sont utilisés comme des termes interchangeables. La durée

d'une impulsion correspond à la largeur d'un paquet d'hadrons. Entre deux impulsions, aucun hadron n'est émis. Par exemple, ces impulsions sont générées périodiquement à une fréquence comprise entre 10 MHz et 200 MHz. La durée d'une impulsion est typiquement supérieure à 1 ns ou 2 ns. Cette durée est généralement inférieure à 50 ns ou 30 ns.

[0029] La source 8 génère ici un signal 12 de synchronisation synchronisé temporellement avec le début de chaque impulsion d'hadrons. Le signal 12 permet de déduire l'instant t_1 auquel débute l'impulsion d'hadrons générée. La source 8 comporte aussi une entrée 14 qui reçoit des instructions aptes à modifier les caractéristiques du faisceau 6 généré par la source 8. Par exemple, cette entrée 14 permet de modifier l'intensité du faisceau 6 et/ou l'énergie des hadrons du faisceau 6. Typiquement, l'énergie des hadrons est comprise entre 50 MeV et 300 MeV pour les protons et entre 800 MeV et 5000 MeV pour ions carbone. L'intensité du faisceau 6, c'est-à-dire le nombre d'hadrons par unité de temps, est typiquement comprise entre 0,1 nA et 5 nA.

[0030] La cible 4 est située sur l'axe 10 de sorte que les hadrons du faisceau 6 entre en collision avec cette cible. Sur l'exemple de la figure 1, la position prédite du pic de Bragg résultant de la collision entre le faisceau 6 et la cible 4 est représentée par une croix.

[0031] Pour les explications qui suivent, on définit un repère orthogonal XYZ dont l'origine 0 est située sur l'axe 10. Ici, l'origine est en plus confondue avec la position du centre de gravité de la cible 4 avant que cette cible se déplace. La direction Z est parallèle à l'axe 10. La direction Y est la direction verticale.

[0032] Dans ce mode de réalisation, c'est la cible 4 qui se déplace et le faisceau 6 qui est immobile. À cet effet, le système comporte une table horizontale 16 et un actionneur commandable 18 apte à déplacer la table 16 dans les trois directions X, Y et Z. L'actionneur 18 comporte une entrée 20 pour recevoir des instructions de commande du déplacement de la table 16.

[0033] Le système 2 comporte une unité centrale 24 qui génère et transmet, au cours du traitement de la cible 4, des instructions à la source 8 et à l'actionneur 18 pour diriger automatiquement le déroulement du traitement de la cible 4.

[0034] À cet effet, l'unité centrale 24 comporte notamment un microprocesseur programmable 26 et une mémoire 28 raccordée à ce microprocesseur 26 par un bus 30 de transmission d'informations. Le microprocesseur 26 exécute des instructions enregistrées dans la mémoire 28. La mémoire 28 comporte les instructions et les données nécessaires à l'exécution du procédé de la figure 4. Plus précisément, le microprocesseur 26 est programmé pour appliquer à la cible 4 un plan de traitement prédéterminé. Le plan de traitement est, par exemple, préenregistré dans la mémoire 28. Le plan de traitement définit les différentes caractéristiques du traitement à appliquer et, notamment, pour chaque instant, du traitement :

- l'énergie à déposer à l'intérieur de la cible 4, et
- l'emplacement où l'énergie doit être principalement déposée, c'est-à-dire la position du pic de Bragg.

[0035] Cette énergie et cette position définies à un instant donné par le plan de traitement sont nommées, respectivement, « énergie déposée prédite » et « position prédite ».

[0036] Suite à une erreur accidentelle, c'est-à-dire non prédite, l'énergie réellement déposée à l'intérieur de la cible 4 et/ou la position réelle du pic de Bragg à l'intérieur de la cible 4, lors du déroulement du traitement, peuvent être différentes, respectivement, de l'énergie déposée prédite et de la position prédite. Par la suite, pour distinguer les caractéristiques réelles du traitement de celles prédites, l'énergie réellement déposée et la position réelle du pic de Bragg sont nommées, respectivement, « énergie déposée réelle » et « position réelle ».

[0037] Le microprocesseur 26 est programmé pour corriger automatiquement au fur et à mesure du déroulement du traitement de la cible 4 les différences entre les caractéristiques prédites et réelles. Pour cela, il implémente un procédé de détection des différences entre les caractéristiques prédites et réelles. Ce procédé de détection est décrit en référence au procédé de la figure 4. Lorsqu'une différence significative entre les caractéristiques prédite et réelle est détectée, le microprocesseur 26 génère automatiquement des instructions qu'il transmet à la source 8 et/ou à l'actionneur 18 pour corriger et diminuer l'amplitude de cette différence ou pour arrêter automatiquement le traitement. À cet effet, l'unité centrale 24 est raccordée à l'entrée 14 de la source 8 et à l'entrée 20 de l'actionneur 18.

[0038] Ici, l'unité centrale 24 est raccordée à une interface homme machine 34 qui permet à un utilisateur de suivre le déroulement du traitement, et, si nécessaire, d'intervenir manuellement sur ce déroulement. Typiquement, l'interface homme machine 34 comprend un écran, par exemple, pour afficher les différences détectées par le microprocesseur 26.

[0039] Pour mesurer les caractéristiques réelles du traitement, l'unité centrale 24 est raccordée à un ensemble 36 de capteurs qui mesurent des grandeurs physiques représentatives des caractéristiques réelles du traitement appliqué à la cible 4. Cet ensemble 36 comporte notamment des détecteurs de rayons gamma prompts et, dans ce mode de réalisation, un compteur d'hadrons. Le compteur d'hadrons dénombre le nombre d'hadrons reçu par la cible 4 à un instant donné. Un tel compteur est bien connu, par exemple, il s'agit d'un moniteur de faisceau tel qu'une chambre à ionisation.

[0040] Les détecteurs de rayons gamma prompts de l'ensemble 36 sont décrits en référence aux figures 2 et 3.

[0041] Pour simplifier les figures 2 et 3, seuls les détecteurs de rayons gamma prompts ont été présentés. L'ensemble 36 peut aussi comporter d'autres détecteurs

ou capteurs non représentés. À titre d'illustration, dans ce mode de réalisation, l'ensemble 36 comprend cinq détecteurs de rayons gamma prompts 40 à 44 structurellement identiques les uns aux autres. Chaque détecteur 40 à 44 est capable de relever l'interaction d'un rayon gamma prompt dans le volume sensible de détection. En réponse, il génère immédiatement une impulsion électrique qui est transmise à l'unité 24. L'instant auquel l'unité 24 reçoit cette impulsion correspond à un instant t_3 de réception du rayon gamma prompt par le détecteur. Ensuite, l'unité 24 mesure le nombre d'impulsions pour lesquels l'instant t_3 est à l'intérieur d'un intervalle $[t_2-t_1-\varepsilon ; t_2-t_1+\varepsilon]$ de temps de vol, où :

- t_2 est l'instant de détection de rayons gamma prompts considéré, et
- ε est une valeur positive au moins cinq ou dix fois inférieure à t_2-t_1.

[0042] Par la suite, par intervalle de temps de vol t_2-t_1 on désigne l'intervalle $[t_2-t_1-\varepsilon ; t_2-t_1+\varepsilon]$. Par exemple, ε est une constante inférieure à 500 ps ou 100 ps ou 10 ps. Dans les simulations numériques réalisées et décrites plus loin, ε est égal à 10 ps.

[0043] Ici, comme dans la demande WO2015040225A1, les détecteurs 40 à 44 sont dépourvus de collimateur. La structure et le fonctionnement d'un détecteur de rayons gamma prompts sont bien connus et ceux-ci ne sont pas décrits ici plus en détail. Pour une description plus détaillée d'un exemple de détecteur de rayons gamma prompts non collimaté, le lecteur peut se référer à l'article suivant : G. Pausch et Al, « Scintillator-Based High-Throughput Fast Timing Spectroscopy for Real-Time Range Verification in Particle Therapy », IEEE Transaction on Nuclear Sciences, vol. 63, 2016, page 664.

[0044] Par exemple, ici, les détecteurs 40 à 44 sont les détecteurs commercialisés par la société High Technology Detection Systems (HTDS) sous la référence commerciale « Détecteur à scintillation NaI ».

[0045] Chaque détecteur comporte une face d'entrée permettant d'offrir un volume sensible optimal pour les rayons à détecter qui arrivent perpendiculairement à cette face d'entrée. Cette face d'entrée est tournée vers la région d'où sont émis les rayons gamma prompts à mesurer. On définit ici la ligne de visée d'un détecteur comme étant l'axe solidaire de ce détecteur perpendiculaire à la face d'entrée et passant par son centre. Sur les figures 2 et 3, les lignes de visé des détecteurs 40 à 44 portent, respectivement, les références numériques 50 à 54.

[0046] Ici, les détecteurs 40 à 44 sont situés exactement à la même distance de l'origine O. Autrement dit, ils sont tous situés sur une sphère 56 qui entoure la cible 4 et centrée sur l'origine O. Sur les figures 2 et 3, cette sphère est représentée par un trait continu. Toutefois, cette sphère 56 est le plus souvent seulement virtuelle et n'est pas matérialisée par une enveloppe matérielle. La distance L entre le centre de la sphère 56 et les détecteurs 40 à 44 est généralement supérieure à 40 cm ou 60 cm et peut même être supérieure à 1 m ou 2 m. En général, cette distance L est inférieure à 5 m.

[0047] La face d'entrée de chacun de ces détecteurs est tournée vers l'origine O.

[0048] Dans ce mode de réalisation, les détecteurs 40 à 42 sont situés dans un même plan vertical PT perpendiculaire à l'axe 10 et passant par l'origine O. Dans ce plan PT, les détecteurs 40 à 42 sont uniformément répartis autour de l'origine O. Par « uniformément répartis », on désigne le fait que la distance la plus courte entre le centre géométrique d'un détecteur et le centre géométrique du détecteur qui est son plus proche voisin est égale à dmin à plus ou moins 5 % près ou 2 % près quel que soit le détecteur considéré, dmin étant une constante positive. Ici, à cause de cette répartition uniforme des détecteurs 40 à 42, les lignes de visée 50 à 52 découpent le plan PT en secteurs angulaires ayant chacun pour sommet l'origine O et les angles au sommet de chacun de ces secteurs angulaires sont tous égaux à plus ou moins 1° ou 5° près. Ici, les lignes de visée 50 à 52 découpent le plan PT en six secteurs angulaires ayant tous un angle au sommet égal à 60°.

[0049] Les détecteurs 43 et 44 sont situés dans un plan vertical PL parallèle à l'axe 10 et passant par l'origine O. Ici, ces détecteurs 43 et 44 sont symétriques l'un de l'autre par rapport au plan PT. Ces détecteurs 43, 44 sont situés en dehors de la trajectoire du faisceau 6 pour ne pas l'obstruer. Par exemple, le plus petit angle entre la direction Z et, respectivement, les lignes de visée 53 et 54, est supérieur, en valeur absolue, à 10° ou 20° et, généralement, inférieur à 80° ou 70°.

[0050] L'association de l'unité centrale 24 et des détecteurs 40 à 44 forme un dispositif de détection d'une différence entre les caractéristiques prédites et réelles.

[0051] Le fonctionnement du système 2 va maintenant être décrit en référence aux figures 4 et 5.

[0052] Lors d'une phase préparatoire 70, le plan de traitement est enregistré dans la mémoire 28. Ce plan de traitement définit notamment, pour chaque instant du traitement, l'énergie déposée prédite et la position prédite.

[0053] Une fois la phase préparatoire terminée, le procédé se poursuit par une phase 72 de traitement lors de laquelle le plan de traitement est appliqué à la cible 4.

[0054] Pour cela, lors d'une étape 74, le microprocesseur commande la source 8 et l'actionneur 18 pour déposer l'énergie prédite à la position prédite à l'intérieur de la cible 4. Ces commandes déclenchent donc l'émission du faisceau 6 par la source 8.

[0055] Lors d'une étape 76, en réponse, la source 8 déclenche l'émission du faisceau 6 et, si nécessaire, l'actionneur 18 déplace la table 16 et donc la cible 6 vers la position souhaitée. En même temps que l'émission du faisceau 6 est déclenchée, le signal 12 de synchronisation est généré.

[0056] En parallèle, lors d'une étape 80, chacun des détecteurs 40 à 44 génère une impulsion électrique à chaque fois que son volume sensible et touché par un rayon gamma prompt et transmet cette impulsion à l'unité 24. En réponse, le microprocesseur 26 mesure le nombre de rayons gamma prompts reçus par intervalle de temps de vol pour chacun des détecteurs 40 à 44.

[0057] Lors d'une étape 82, le microprocesseur 26 filtre les mesures pour ne retenir que celles représentatives du nombre de rayons gamma prompts généré par la collision des hadrons du faisceau 6 avec la cible 4. Par exemple, à cet effet, le microprocesseur 26 détermine une fenêtre temporelle dt qui s'étend sur tout l'intervalle de temps pendant lequel chaque détecteur 40 à 44 reçoit les rayons gamma prompts générés par la collision du faisceau 6 avec la cible 4. Par exemple, le microprocesseur 26 détermine la largeur de la fenêtre dt en fonction, notamment, de la durée de l'impulsion du faisceau 6. La largeur de la fenêtre dt est supérieure ou égale à la durée d'une impulsion. Typiquement, la largeur de la fenêtre dt est comprise entre 1 ns et 15 ns et souvent comprise entre 6 ns et 8 ns.

[0058] La largeur de la fenêtre dt est aussi fixée de façon suffisamment étroite pour éliminer les mesures des rayons gamma prompts générés par d'autres sources que la collision du faisceau 6 avec la cible 4 et pour empêcher des mesures de particules parasites comme des neutrons.

[0059] Ensuite, le microprocesseur 26 détermine un temps de vol moyen à partir des différentes caractéristiques prédites et de la configuration connue du système 2. Ce temps de vol moyen est notamment déterminé à partir de l'instant t_1 d'émission du faisceau 6 par la source 8, de la durée d'une impulsion du faisceau 6, de l'énergie du faisceau 6, de la position prédite et de la distance connue entre chaque détecteur et l'origine O. L'instant t_1 peut être déduit du signal 12 de synchronisation.

[0060] Ensuite, le microprocesseur 26 retient pour les étapes suivantes uniquement les relevés des détecteurs 40 à 44 réalisées à l'intérieur de la fenêtre dt centrée sur le temps de vol moyen déterminé.

[0061] Lors de cette étape 82, de préférence, le microprocesseur 26 filtre les relevés pour ne retenir que les rayons gamma prompts dont l'énergie est supérieure à un seuil E_s. Le seuil E_s est par exemple supérieur ou égal à 500 keV et généralement inférieur à 5 MeV ou à 2 MeV. Ici, dans les simulations décrites par la suite, le seuil E_s est fixé à 1 MeV. L'énergie d'un rayon gamma prompt peut être déduite de l'amplitude de l'impulsion électrique générée par le détecteur de rayons gamma prompts.

[0062] Pour une description plus détaillée d'un tel filtrage des mesures d'un détecteur de rayons gamma prompts, le lecteur peut se référer à la demande WO2009/141570A1.

[0063] Enfin, dans ce mode de réalisation, le nombre de rayons gamma prompts par intervalle t_2-t_1 de temps de vol est ensuite divisé par le nombre d'hadrons détectés par le compteur d'hadrons pendant ce même intervalle de temps de vol. Ainsi, par la suite chaque spectre représente le nombre de rayons gamma prompts reçu par intervalle de temps de vol et par hadron incident.

[0064] Le graphe de la figure 5 représente un exemple d'un spectre 84 de temps de vol obtenu à partir des relevés du détecteur 40 après application du filtrage de l'étape 82. Dans ce premier cas, la position prédite et la position réelle du pic de Bragg sont

confondues. Il est intéressant de remarquer que la surface 85 située sous le spectre 84 est représentative, et généralement proportionnelle, au nombre de rayons gamma prompts reçus pendant toute la durée de la fenêtre dt. La surface 85 est donc une mesure du nombre de rayons gamma prompts générés par la collision du faisceau 6 avec la cible 4. Cette surface 85 est égale au cumul, pendant toute la fenêtre dt, des nombres de rayons gamma prompts mesurés.

[0065] Sur le même graphe, un autre spectre 86 de temps de vol est également représenté. Le spectre 86 est aussi obtenu à partir des relevés du détecteur 40 après filtrage mais dans un second cas. Ce second cas est identique au premier cas sauf que la position réelle est décalée de 2 cm vers le bas, c'est-à-dire en s'éloignant du détecteur 40 dans la direction Y. Une telle différence entre la position prédite et la position réelle est par exemple causée par un déplacement accidentel de la cible 4 sur la table 16.

[0066] Dans ce second cas, les rayons gamma prompts sont émis à une distance plus importante du détecteur 40, ce qui diminue son efficacité. De plus, les rayons gamma prompts doivent traverser une épaisseur plus importante de la cible 4 avant d'atteindre le détecteur 40. À cause de cela, pendant la même fenêtre dt, le nombre de rayons gamma prompts relevé par le détecteur 40 est plus faible. Cela se traduit par le fait que la surface 87 du spectre 86 est plus petite que la surface 85. Ceci montre que la surface du spectre de temps de vol, et donc le cumul des nombres de rayon gamma prompts mesurés, dépend de la position réelle du pic de Bragg à l'intérieur de la cible 4. Ce cumul dépend aussi de l'énergie déposée réelle dans la cible 4. En effet, plus l'énergie déposée réelle est importante, plus le nombre de rayons gamma prompts générés est important et plus le cumul est grand. Ce cumul dépend aussi de l'intensité du faisceau 6 et de la composition des matériaux traversés par les hadrons dans la cible 4. Enfin, certains matériaux laissent passer plus ou moins facilement les rayons gamma prompts lors de leur transport vers les détecteurs. Par contre, ce cumul est peu sensible à la précision temporelle sur la mesure du temps de vol. En effet, qu'un nombre K de rayons gamma prompts soit mesuré comme étant reçu à 23,7 ns après l'instant t_1 d'émission ou à 24,3 ns après l'instant t_1 change la forme du spectre du temps de vol et, éventuellement sa largeur. Par contre cela ne change pas sa surface et donc le cumul du nombre de rayons gamma prompts.

[0067] Les étapes qui suivent mettent à profit la dépendance de ce cumul vis-à-vis de la position réelle du pic de Bragg et de l'énergie déposée réelle pour détecter des différences entre les caractéristiques prédites et réelles et sans que la fiabilité de cette détection soit affectée par la durée de l'impulsion ou par la précision temporelle des relevés des instants t_1 et t_2.

[0068] Ainsi, lors d'une étape 90, le microprocesseur 26 calcule pour chaque détecteur le cumul des nombres de rayons gamma prompts mesurés, uniquement par

ce détecteur, pendant la fenêtre dt. Ce cumul est calculé à partir des mesures filtrées lors de l'étape 82. Par la suite, les cinq cumuls calculés lors de cette étape pour les détecteurs 40 à 44 sont notés, respectivement, C_{40} à C_{44}.

[0069] Ensuite, lors d'une étape 92, le microprocesseur 26 procède à la détection d'une différence entre les caractéristiques prédites et réelles du faisceau 6 à partir des cumuls C_{40} à C_{44}. Dans ce mode de réalisation, lors de l'étape 92, le microprocesseur 26 procède :

- à une opération 94 de détection d'une différence entre la position prédite et la position réelle du pic de Bragg, et
- à une opération 96 de détection d'une différence entre l'énergie déposée prédite et l'énergie déposée réelle.

[0070] Lors de l'opération 94, le microprocesseur 26 détecte une différence entre les positions prédite et réelle à partir des rapports deux à deux des cumuls C_{40} à C_{44}. Par exemple, pour détecter un déplacement de la position réelle dans la direction Z, le microprocesseur 26 établit le rapport $R_z = C_{43}/C_{44}$. En effet, les détecteurs 43 et 44 sont symétriques l'un de l'autre par rapport au plan PT. Donc, si la position réelle se déplace de 2 cm dans la direction Z en se rapprochant du détecteur 44, alors, la position réelle est plus proche du détecteur 44 que du détecteur 43. Dans ce cas, d'un côté, le nombre de rayons gamma prompts mesuré par le détecteur 44 croît d'une quantité Δn et, de façon correspondante, le nombre de rayons gamma prompts mesuré par le détecteur 43 diminue de la même quantité Δn. Ainsi, le rapport R_z est égal à $(n_{43} - \Delta n)/(n_{44} + \Delta n)$, où n_{43} et n_{44} sont les valeurs prédites des cumuls, respectivement, C_{43} et C_{44} dans le cas où la position réelle était confondue avec la position prédite. Ces valeurs prédites n_{43} et n_{44} sont, par exemple, déterminées par simulation numérique lors de la phase 70.

[0071] Il existe de nombreux logiciels qui permettent de calculer les valeurs prédites utilisées pour la mise en œuvre du procédé de la figure 4. A titre d'illustration, les logiciels suivants de simulation peuvent être utilisé à cet effet :

- le logiciel de simulation Monte Carlo Geant4 décrit dans l'article suivant : J. Allison et Al, « *Geant4 developments and applications* », IEEE Transactions on Nuclear Science, Volume:53 , Issue: 1, pages 270-278, 27/03/2006, ou
- le logiciel de prédiction analytique développé par IBA et décrit dans l'article suivant : E. Sterpin et Al, « *Analytical computation of prompt gamma ray emission and detection for proton range* », Physics in medecine & biology, 60 (2015), pages 4915-4946.

[0072] Les courbes 100 et 102 du graphe de la figure 6 montrent l'évolution, respectivement, des cumuls C_{43} et C_{44} au fur et à mesure que la position réelle est déplacée dans la direction Z de -2 cm à +2 cm par rapport à la position prédite. Ces courbes 100 et 102, comme celles de tous les graphes illustrés ici, ont été obtenues par simulation numérique. Comme le montre ces courbes 100, 102, le cumul 43

décroît et le cumul 44 croît quand la position réelle se rapproche du détecteur 44. Inversement, le cumul 43 croît et le cumul 44 décroît quand la position réelle se rapproche du détecteur 43.

[0073] Après avoir établi le rapport R_z à partir des cumuls C_{43} et C_{44}, le microprocesseur 26 établit un écart d_z entre le rapport R_z et sa valeur prédite R_{zp}. La valeur R_{zp} est égale à n_{43}/n_{44} et l'écart d_z est égal à R_z-R_{zp}. Ensuite, il compare la valeur absolue de cet écart d_z à un seuil prédéterminé S_z. Si cette valeur absolue dépasse ce seuil S_z, le microprocesseur 26 détecte une différence entre la position prédite et la position réelle. Il indique alors que la position réelle s'est déplacée dans la direction Z et aussi le sens de ce déplacement ainsi qu'une estimation de l'amplitude de ce déplacement. En effet, le signe de l'écart d_z donne le sens du déplacement. L'amplitude de l'écart d_z donne une indication sur l'amplitude du déplacement de la position réelle par rapport à la position prédite dans la direction Z.

[0074] De façon similaire à ce qui a été décrit ci-dessus pour un déplacement de la position réelle dans la direction Z, lors de l'opération 94, le microprocesseur détecte aussi :

- un déplacement de la position réelle dans la direction X à partir du rapport $R_x = C_{41}/C_{42}$, et
- un déplacement de la position réelle dans la direction Y à partir du rapport $R_{y1} = C_{40}/C_{41}$ et/ou du rapport $R_{y2} = C_{40}/C_{42}$.

[0075] Lors de l'opération 96, le microprocesseur 26 détecte une différence entre l'énergie déposée prédite et l'énergie déposée réelle à partir d'une moyenne d'au moins deux des cumuls calculés et, de préférence, à partir d'une moyenne de tous les cumuls C_{40} à C_{44}. Dans cette description, par « moyenne » on désigne aussi bien une moyenne pondérée des cumuls qu'une moyenne non pondérée. Par « moyenne pondérée », on désigne une moyenne dans laquelle des coefficients de pondérations différents sont affectés à chacun des cumuls. A l'inverse, par « moyenne non pondérée » on désigne une moyenne dans laquelle le même coefficient de pondération est affecté à chacun des cumuls. Par la suite, le procédé de la figure 4 est décrit dans le cas particulier d'une moyenne non pondérée.

[0076] Par exemple, lors de l'opération 96, le microprocesseur 26 établit la valeur d'une grandeur physique M_m. Ici, la grandeur physique M_m est égale à la moyenne non pondérée de tous les cumuls C_{40} à C_{44}. Par exemple, cette grandeur physique M_m est la moyenne arithmétique ou géométrique des cumuls C_{40} à C_{44}. On rappelle que la moyenne géométrique est définie par la relation suivante : $M_m = (C_{40} \times C_{41} \times C_{42} \times C_{43} \times C_{44})^{1/5}$.

[0077] Les moyennes arithmétique ou géométrique sont proportionnelles à l'énergie déposée réelle et peu sensibles au déplacement du pic de Bragg à l'intérieur de la cible 4 par rapport à sa position prédite. Pour illustrer cette propriété, le graphe de la figure 7 représente les conséquences d'un déplacement accidentel de la cible 4 dans

la direction Y par rapport au faisceau 6. Sur ce graphe, les courbes 106 à 108 représentent, respectivement, l'évolution des cumuls C_{40}, C_{41} et C_{42}. L'axe des abscisses indique l'amplitude du déplacement de la cible 4 le long de l'axe de direction Y. Ici, des déplacements compris entre -2 cm et +2 cm ont été simulés. Quand la cible 4 s'éloigne du détecteur 40, le cumul C_{40} augmente car l'épaisseur de la cible 4 qui doit être traversée par les rayons gamma prompts générés pour atteindre le détecteur 40 diminue. À l'inverse, cela accroît l'épaisseur de la cible 4 qui doit être traversée par les rayons gamma prompts pour atteindre les détecteurs 41 et 42 et donc diminue les cumuls C_{41} et C_{42}. Ce déplacement de la cible 4 simule un déplacement accidentel de la position réelle dans la direction Y. Sur ce graphe, la courbe 110 représente la valeur de la grandeur physique M_m établie pour chaque position de la cible 4. Dans ce cas particulier, les moyennes arithmétique et géométrique sont pratiquement confondues. Contrairement aux cumuls C_{40} à C_{42} qui varient de façon importante en fonction du déplacement de la cible 4, la grandeur physique M_m établie est beaucoup moins sensible à ce déplacement dans la direction Y.

[0078] La courbe 112 sur le graphe de la figure 6 présente l'évolution de la grandeur physique M_m en réponse à un déplacement de la cible 4 dans la direction Z. Comme précédemment, cette simulation montre que la grandeur physique M_m est beaucoup moins sensible au déplacement dans la direction Z que les cumuls C_{43} et C_{44} également représentés sur ce même graphe.

[0079] Ainsi, la grandeur physique M_m est une mesure de l'énergie déposée réelle robuste vis-à-vis des déplacements accidentels de la position réelle dans chaque direction contenant une paire de détecteurs. Ici, étant donné qu'il n'existe aucun plan contenant tous les détecteurs 40 et 44, la grandeur physique M_m est peu sensible au déplacement accidentel de la cible 4 dans les trois directions X, Y et Z. Cela permet donc d'avoir une mesure de l'énergie déposée réelle plus précise.

[0080] Ensuite, le microprocesseur 26 établit un écart $d_{m\text{-}e}$ entre la grandeur physique M_m établie et une valeur prédite M_e pour cette même grandeur physique M_m. Typiquement, l'écart $d_{m\text{-}e}$ est égal à M_m-M_e. Comme pour l'opération 94, la valeur prédite M_e est déterminée par simulation ou de façon expérimentale à partir du nombre de rayons gamma prompts qui devrait être mesuré par chacun des détecteurs 40 à 44 en absence de différence entre les positions prédite et réelle et entre les énergies déposées prédite et réelle.

[0081] Enfin, l'écart $d_{m\text{-}e}$ est comparé à un seuil prédéterminé S_e. Si la valeur absolue de l'écart $d_{m\text{-}e}$ dépasse ce seuil S_e, le microprocesseur 26 détecte une différence entre les énergies déposées prédite et réelle. Dans le cas contraire, aucune différence n'est détectée.

[0082] On remarque qu'en mettant en œuvre à la fois les opérations 94 et 96, le procédé permet de discriminer entre une différence causée par un déplacement

accidentel du pic de Bragg à l'intérieur de la cible 4 et une différence causée par une modification accidentelle de l'énergie déposée réelle.

[0083] Enfin, lors d'une étape 120, si une différence entre une caractéristique prédite et réelle est détectée, le microprocesseur 26 génère automatiquement des instructions destinées à corriger cette différence et les transmet à la source 8 et/ou à l'actionneur 18. Par exemple, si un déplacement accidentel du pic de Bragg dans la direction Z est détecté, le microprocesseur 26 commande la source 8 pour modifier l'énergie du faisceau 6 et donc la profondeur à laquelle il pénètre à l'intérieur de cette cible 4. Si un déplacement accidentel du pic de Bragg dans la direction X ou Y est détecté, le microprocesseur 26 commande l'actionneur 18 pour déplacer la cible 4 dans la direction X ou Y afin de limiter, voire d'annuler, cette différence. Enfin, si l'énergie déposée réelle est différente de l'énergie déposée prédite, le microprocesseur 26 commande la source 8 pour modifier l'intensité du faisceau 6 de manière à diminuer cette différence.

[0084] Les figures 8 et 9 représentent un ensemble 130 de détecteurs susceptibles d'être utilisés à la place de l'ensemble 36. L'ensemble 130 est identique à l'ensemble 36 sauf qu'il comporte huit détecteurs 132 à 139. Les détecteurs 132 à 139 sont identiques aux détecteurs 40 à 44. De façon similaire, ils sont situés sur la sphère 56 et uniformément répartis dans l'espace autour de la cible 4. Ici, à cause de cette répartition uniforme des détecteurs 132 à 139, les lignes de visée, des détecteurs contenus dans cet espace tridimensionnel, découpent cet espace en secteurs angulaires tridimensionnels ayant chacun un sommet sur l'origine O et les angles solides au sommet de chacun de ces secteurs angulaires tridimensionnels sont tous égaux. Ici, chaque secteur angulaire est défini par quatre arêtes qui se coupent au niveau de l'origine O, chacune de ces arêtes s'étendant le long de la ligne de visée d'un détecteur respectif.

[0085] A cet effet, dans l'ensemble 130, chaque détecteur 132 à 139 est situé sur un sommet respectif d'un cube dont le centre est confondu avec l'origine O. Ici, une arête de ce cube est parallèle à la direction X.

[0086] Le fonctionnement du système 2 dans lequel l'ensemble 36 est remplacé par l'ensemble 130 se déduit des explications précédentes. Toutefois, l'augmentation du nombre de détecteurs améliore encore plus la fiabilité du procédé comme l'illustrent les graphes des figures 10 à 12.

[0087] Le graphe de la figure 10 illustre le fonctionnement du système 2 avec l'ensemble 130 dans le cas d'un déplacement de la cible 4 dans la direction X. L'axe des abscisses de ce graphe représente l'amplitude du déplacement en millimètre dans la direction X par rapport à la position prédite. Les courbes 144 à 151 représentent les cumuls C_{132} à C_{139} calculés pour, respectivement, les détecteurs 132 à 139 par le microprocesseur 26 pour chaque position de la cible 4. Les courbes 154 à 156 représentent, respectivement, les moyennes arithmétique et géométrique des

cumuls C_{132} à C_{139}. Chacune de ces moyennes est une grandeur physique M_m proportionnelle à l'énergie déposée réelle et très peu sensible au déplacement de la cible 4 dans l'une quelconque des directions X, Y et Z.

[0088] Les courbes 160, 161 et 162 des graphes des figures 11 et 12 représentent, respectivement, l'évolution des rapports suivants en fonction d'un déplacement de la cible 4 par rapport au faisceau 6 :

- le rapport $R_z = (C_{132} + C_{135} + C_{136} + C_{139})/(C_{133} + C_{134} + C_{137} + C_{138})$(courbe 160),
- le rapport $R_x = (C_{132} + C_{133} + C_{134} + C_{135})/(C_{136} + C_{137} + C_{138} + C_{139})$(courbe 161), et
- le rapport $R_y = (C_{132} + C_{133} + C_{136} + C_{137})/(C_{134} + C_{135} + C_{138} + C_{139})$(courbe 162).

[0089] Les graphes des figures 11 et 12 représentent l'évolution de ces rapports en réponse à un déplacement de la cible 4, respectivement, dans les directions X et Y.

[0090] Les courbes 161 et 162 varient quasiment linéairement en fonction de l'amplitude du déplacement, respectivement, dans les directions X et Y. Ceci permet d'estimer précisément l'amplitude du déplacement dans ces directions. Cette propriété est en grande partie due au fait qu'il s'agit de rapport entre des sommes de cumuls. Par exemple, les sommes $C_{132} + C_{133} + C_{134} + C_{135}$ et $C_{136} + C_{137} + C_{138} + C_{139}$ sont peu sensibles au déplacement dans les directions Y et Z. De plus, il a été vérifié par simulation que la courbe 161 reste quasiment inchangée même lorsque l'énergie des hadrons varient entre 63 MeV et 160 MeV. Dès lors, le rapport de ces deux sommes est surtout fonction du déplacement dans la direction X d'où la bonne linéarité de la courbe 161 dans le graphe de la figure 11.

[0091] De nombreux autres modes de réalisation sont possibles. Par exemple, d'autres types de détecteurs de rayons gamma prompts peuvent être utilisés. Par exemple, le détecteur décrit dans l'article suivant peut être utilisé : Chul-Hee-Min et al. : « prompts gamma measurements for locating the dose falloff in the proton therapy » Applied Physics Lettres 89, 183517 (2006). Il peut aussi s'agir d'un des détecteurs possibles cités dans la demande WO 2015/040225A1.Même si cela n'est pas nécessaire pour la mise en œuvre du procédé de détection décrit ci-dessus, les détecteurs peuvent être pourvus d'un collimateur comme celui décrit dans la demande WO2009141570A2.

[0092] En variante, certains détecteurs peuvent être plus éloignés de l'origine O que d'autres détecteurs. Autrement dit, il n'est pas nécessaire que tous les détecteurs soient situés sur une sphère centrée sur l'origine O. Dans ce cas, les détecteurs les plus éloignés relèvent un nombre de rayons gamma prompts plus petit que les détecteurs les plus proches de l'origine O. Pour compenser ce phénomène qui n'est pas provoqué par une différence entre les caractéristiques prédites et réelles, chaque cumul peut être pondéré par un coefficient de pondération. Ces coefficients de pondération sont déterminés lors d'une phase de calibration préalable. Par exemple, lors de cette phase de calibration, une cible connue située à une position connue par rapport au faisceau d'hadrons est irradiée par un faisceau d'hadrons dont toutes les

caractéristiques sont connues. Les valeurs des coefficients de pondération sont alors déterminées à partir des cumuls des mesures des détecteurs réalisées dans ces conditions expérimentales connues. De préférence, la phase de calibration est réitérée pour plusieurs positions différentes connues de la cible par rapport au faisceau d'hadrons afin de déterminer la valeur des coefficients de pondération qui, en moyenne, limitent au maximum l'écart entre les énergies déposées réelles et prédites.

[0093] Les coefficients de pondération peuvent aussi être déterminés à l'aide de simulations numériques plutôt qu'à partir de mesures réelles des détecteurs. Pour ces simulations numériques, la position des détecteurs par rapport au pic de Bragg est un paramètre connu. Plutôt que de pondérer les cumuls établis avec ces coefficients de pondération, il est aussi possible de tenir compte des éloignements différents des détecteurs dans le calcul des valeurs prédites des rapports et de la grandeur physique M_m représentative de l'énergie déposée. Par exemple, les coefficients de pondération déterminés lors de la phase de calibration sont alors utilisés pour corriger ces valeurs prédites plutôt que les cumuls calculés.

[0094] Dans une autre variante, les détecteurs ne sont pas uniformément répartis autour de l'origine O. Dans ce cas, le dispositif est plus sensible au déplacement du pic de Bragg dans certaines directions que dans d'autres. De même, la grandeur physique représentative de l'énergie déposée doit être corrigée en la multipliant par un coefficient de correction pour retrouver l'énergie déposée totale. Comme pour les coefficients de pondération de la variante précédente, ce coefficient de correction est par exemple déterminé lors de la phase de calibration préalable pendant laquelle une cible connue située à une position connue est irradiée avec un faisceau d'hadrons dont toutes les caractéristiques sont connues. Le coefficient de correction de la grandeur physique M_m est ensuite déterminé à partir des cumuls des nombres de rayons gamma prompts mesurés dans ces conditions expérimentales connues. Comme précédemment, le coefficient de correction peut aussi être déterminé à l'aide de simulations numériques plutôt qu'à partir de mesures expérimentales. Il est aussi possible, plutôt que de corriger la grandeur physique M_m, de corriger la valeur prédite M_e, par exemple, à l'aide du coefficient de correction déterminé lors de la phase calibration.

[0095] Les deux variantes précédentes peuvent être combinées, c'est-à-dire que les détecteurs ne sont pas situés sur une sphère centrée sur la cible 4 et ne sont pas tous uniformément répartis dans l'espace.

[0096] Le nombre de détecteurs de l'ensemble 36 ou 130 peut être réduit à deux ou trois détecteurs ou quatre détecteurs. Dans une autre variante, le nombre de détecteurs est supérieur à cinq ou huit ou dix.

[0097] L'ensemble 36 peut comporter des capteurs supplémentaires. Par exemple, dans une variante, l'ensemble 36 comporte en plus un détecteur supplémentaire

d'hadrons apte à générer une impulsion à chaque fois qu'un hadron est détecté. Typiquement, ce détecteur est placé à proximité du point d'entrée du faisceau 6 à l'intérieur de la cible. L'impulsion générée est alors utilisée pour déduire l'instant t_1 d'une impulsion d'hadrons. Dans ce cas, le signal de synchronisation peut être omis. Un tel détecteur supplémentaire est aussi nécessaire si l'énergie des hadrons est modifiée entre la source 8 et la cible 4. Par exemple, l'énergie des hadrons est modifiée s'ils traversent un ralentisseur avant d'atteindre la cible 4.

[0098] A l'inverse, l'ensemble 36 peut comporter moins de capteurs. Par exemple, dans une variante simplifiée le compteur d'hadrons est omis. Dans ce cas, dans chaque spectre de temps de vol, le nombre de rayons gamma prompts relevés par intervalle de temps de vol n'est pas divisé par le nombre d'hadrons reçus. Même si le nombre de rayons gamma prompts relevés n'est pas ramené au nombre d'hadrons incidents, tout ce qui est décrit ici fonctionne encore.

[0099] En variante, la cible 4 est immobile et c'est le faisceau 6 qui se déplace. À cet effet, le système 2 comporte alors en plus un dispositif commandable apte à dévier le faisceau 6 et à le diriger dans une direction souhaitée en réponse à une commande. Par exemple, le faisceau 6 peut être dévié par des champs magnétiques générés par des aimants permanents ou des bobines. Dans ce cas, l'actionneur 18 peut être omis. Dans un autre mode de réalisation, le système comporte à la fois l'actionneur 18 et le dispositif commandable apte à dévier le faisceau 6. Lorsque le faisceau 6 est dévié, par exemple, l'ensemble 36 ou 130 est déplacé de façon correspondante pour que les détecteurs restent situés sur une sphère centrée sur la position prédite du pic de Bragg.

[00100] Les valeurs prédites M_e de la grandeur physique M_m ou d'un des rapports peuvent aussi être obtenues à partir des précédentes valeurs établies pour cette grandeur physique M_m ou ce rapport. Par exemple, si le plan de traitement indique que l'énergie déposée est constante pendant une période ΔT s'étendant d'un instant t_x à un instant t_y, alors il est possible d'utiliser comme valeur prédite M_e pendant cette période ΔT, la grandeur physique M_m établie à partir des mesures des détecteurs à l'instant t_x. En effet, pendant la période ΔT, s'il n'y a aucune dérive des caractéristiques du faisceau 6, la grandeur physique M_m reste constante et donc égale à la grandeur M_m établie à l'instant t_x. À l'inverse, si l'énergie déposée réelle dérive, la grandeur physique M_m change au cours de la période ΔT par rapport à sa valeur initiale à l'instant t_x. Dès lors, l'écart entre la valeur initiale et la valeur courante de la grandeur physique M_m peut dépasser le seuil S_e au-delà duquel une différence est détectée. De façon similaire, les valeurs prédites des rapports R_x, R_y et R_z peuvent être estimées à partir des rapports R_x, R_y et R_z établis à l'instant t_x.

[00101] Dans une variante simplifiée, le microprocesseur 26 détecte uniquement un déplacement de la position réelle par rapport à la position prédite ou uniquement une

différence entre les énergies prédite et réelle. Autrement dit, en variante, le procédé met uniquement en œuvre soit l'opération 94 soit l'opération 96.

[00102] Dans une autre variante simplifiée, le microprocesseur 26 ne détecte qu'un déplacement de la position réelle dans seulement une ou deux directions de l'espace, telles que les directions X et Y, et non pas dans les trois directions comme décrit en référence à la figure 4.

[00103] D'autres méthodes d'établissement de la grandeur physique M_m à partir des cumuls calculés peuvent être implémentées à la place ou en plus des méthodes déjà précédemment décrites. Par exemple, la grandeur physique M_m peut être égale à la moyenne harmonique ou quadratique des cumuls. De plus, la grandeur physique M_m n'est pas nécessairement obtenue à partir d'une simple moyenne des cumuls calculés. Il peut aussi s'agir comme évoqué précédemment d'une moyenne pondérée mais aussi de toute autre fonction qui permet d'obtenir une grandeur physique proportionnelle à l'énergie déposée réelle à partir des cumuls calculés. Par exemple, en variante, un ou plusieurs détecteurs supplémentaires dont les lignes de visée ne sont pas dirigées vers la cible 4 sont ajoutés. Ces détecteurs supplémentaires mesurent alors le bruit de fond. Ensuite, pour chacun de ces détecteurs supplémentaires, le microprocesseur calcule un cumul supplémentaire C_s du nombre de rayons gamma prompts mesuré par ces détecteurs supplémentaires. Pour cela, typiquement, le microprocesseur 26 procède comme décrit pour les détecteurs 40 à 44. Ce ou ces cumuls supplémentaires C_s, éventuellement affectés ou non d'un coefficient de pondération, sont ensuite soustraits aux cumuls C_{40} à C_{44} pour réduire l'influence du bruit de fond. De façon similaire, la grandeur physique M_m établie peut être différente d'une simple moyenne pour corriger, par exemple, les conséquences d'une répartition non uniforme des détecteurs autour de la cible.

[00104] De même, il existe d'autres méthodes de calcul d'un rapport entre les cumuls que celles précédemment présentées. Par exemple, en variante, le rapport est un rapport entre un premier produit de cumuls sur un second produit de cumuls. Pour illustrer cette variante, dans le cas de l'ensemble 130, le rapport R_z peut aussi être établi à l'aide de la relation suivante : $R_z = (C_{132} \times C_{135} \times C_{136} \times C_{139})^{1/4}/(C_{133} \times C_{134} \times C_{137} \times C_{138})^{1/4}$.

[00105] En pratique, la cible ne peut pas toujours être approximée par une sphère remplie d'un matériau homogène dans toutes les directions de l'espace. Par exemple, la cible peut être une partie aplatie d'un corps humain ou une partie du corps humain qui n'est pas homogène. Dans ce cas, pour appliquer le procédé ci-dessus, le calcul des valeurs prédites des rapports et de la grandeur physique M_m peut être différent. Par exemple, si la matière n'est pas répartie de façon homogène autour de la position prédite, les cumuls C_{43} et C_{44} calculés à partir des mesures des détecteurs 43 et 44 ne sont pas nécessairement égaux même si les positions prédite et réelle sont confondues. La valeur prédite du rapport R_z est donc différente de 1. Cette valeur

prédite du rapport R_z peut cependant être estimée par des simulations numériques prenant en compte l'inhomogénéité de la matière autour de la position prédite. La valeur prédite du rapport R_z peut aussi être obtenue de façon expérimentale. Ce qui vient d'être expliqué dans le cas particulier du rapport R_z peut être mis en œuvre pour tous les autres rapports de cumuls et pour la grandeur physique M_m. Ainsi, même dans le cas où la matière n'est pas uniformément répartie autour de la position prédite, il est quand même possible de mettre en œuvre le procédé décrit ci-dessus en procédant préalablement à une phase de détermination des différentes valeurs prédites. Par exemple, cette phase de détermination est mise en œuvre en utilisant l'un des logiciels de simulation précédemment cités.

[00106] Le procédé décrit ci-dessus fonctionne avec tout type d'hadrons, comme par exemple, des protons ou des ions carbone $^{12}C^{6+}$.

REVENDICATIONS

1. Procédé de détection d'une différence entre une caractéristique prédite et une caractéristique réelle d'un faisceau d'hadrons, la caractéristique étant choisie dans le groupe composé de :

- la position du pic de Bragg du faisceau d'hadrons à l'intérieur de la cible, et
- l'énergie déposée par ce faisceau d'hadrons à l'intérieur de la cible, ce procédé comportant :

a) la mesure (80) d'un nombre de rayons gamma prompts reçus par intervalle de temps de vol à partir des relevés d'au moins deux détecteurs, ces détecteurs étant situés à des emplacements différents autour de la cible, et

b) la détection (92) de cette différence à partir desdites mesures,

caractérisé en ce que :

1) pour chaque détecteur, le procédé comporte le calcul (90) d'un cumul des nombres de rayons gamma prompts, mesurés uniquement à partir des relevés de ce détecteur, pendant une fenêtre temporelle s'étendant sur tout l'intervalle de temps pendant lequel les rayons gamma prompts générés par les collisions entre les hadrons du faisceau et la cible sont reçus par ce détecteur,

2) l'étape b) comporte :

- b1) l'établissement (94) d'au moins un rapport des cumuls calculés et d'un écart entre ce rapport établi et une valeur prédite pour ce rapport et, uniquement si cet écart dépasse un seuil prédéterminé, la détection d'une différence entre la position prédite et la position réelle du pic de Bragg du faisceau d'hadrons, et/ou
- b2) l'établissement (96) d'une grandeur physique représentative de l'énergie déposée à l'intérieur de la cible à partir de plusieurs des cumuls calculés, et l'établissement d'un écart entre cette grandeur physique établie et une valeur prédite pour cette grandeur physique, puis, uniquement si cet écart dépasse un seuil prédéterminé, la détection d'une différence entre l'énergie déposée prédite et l'énergie déposée réelle.

2. Procédé selon la revendication 1 dans lequel l'étape b) comporte au moins l'opération b1).

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape b) comporte au moins l'opération b2).

4. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'étape b) comporte à la fois les opérations b1) et b2).

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape a) (80) comporte la mesure du nombre de rayons gamma prompts reçus par intervalle de temps de vol à partir des relevés d'au moins trois détecteurs qui ne sont pas situés dans un même plan passant par une position prédite du pic de Bragg à l'intérieur de la cible.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape a) (80) comporte la mesure du nombre de rayons gamma prompts reçus par intervalle de temps de vol uniquement à partir des relevés des détecteurs situés sur une sphère qui entoure la cible.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape a) (80) comporte la mesure du nombre de rayons gamma prompts reçus par intervalle de temps de vol uniquement à partir des détecteurs uniformément répartis, dans un plan ou dans l'espace, autour de la cible.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape a) (80) comporte la mesure des nombres de rayons gamma prompts reçus par intervalle de temps de vol à partir des relevés d'un groupe d'au moins huit détecteurs situés chacun sur un sommet respectif d'un cube qui entoure la cible.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel lors de l'opération b2) (96), la grandeur physique représentative de l'énergie déposée réelle est établie à partir d'une moyenne de plusieurs des cumuls calculés.

10. Support d'enregistrement d'informations, caractérisé en ce qu'il comporte des instructions pour la mise en œuvre d'un procédé conforme à l'une quelconque des revendications précédentes, lorsque ces instructions sont exécutées par un microprocesseur électronique.

11. Dispositif de détection d'une différence entre une caractéristique prédite et une caractéristique réelle d'un faisceau d'hadrons, la caractéristique étant choisie dans le groupe composé de :
- la position du pic de Bragg du faisceau d'hadrons à l'intérieur de la cible, et
- l'énergie déposée par ce faisceau d'hadrons à l'intérieur de la cible, ce dispositif comportant :

- au moins deux détecteurs (40-44 ; 132-139) de rayons gamma prompts situés à des emplacements différents autour de la cible, et
- une unité centrale (24) électronique apte :
  - à mesurer un nombre de rayons gamma prompts reçus par intervalle de temps de vol à partir des relevés desdits au moins deux détecteurs, et
  - à détecter la différence à partir desdits mesures,

caractérisé en ce que l'unité centrale comporte un microprocesseur (26) programmé pour :

1) calculer, pour chaque détecteur, un cumul des nombres de rayons gamma prompts, mesurés uniquement à partir des relevés de ce détecteur, pendant une fenêtre temporelle s'étendant sur tout l'intervalle de temps pendant lequel les rayons gamma prompts générés par les collisions entre les hadrons du faisceau et la cible sont reçus par ce détecteur,

2) détecter la différence :

- b1) en établissant au moins un rapport des cumuls calculés et un écart entre ce rapport établi et une valeur prédite pour ce rapport et, uniquement si cet écart dépasse un seuil prédéterminé, la détection d'une différence entre la position prédite et la position réelle du pic de Bragg du faisceau d'hadrons, et/ou
- b2) en établissant une grandeur physique représentative de l'énergie déposée à l'intérieur de la cible à partir de plusieurs des cumuls calculés, puis en établissant un écart entre cette grandeur physique établie et une valeur prédite pour cette grandeur physique, puis en détectant une différence entre l'énergie déposée prédite et l'énergie déposée réelle uniquement si cet écart dépasse un seuil prédéterminé.

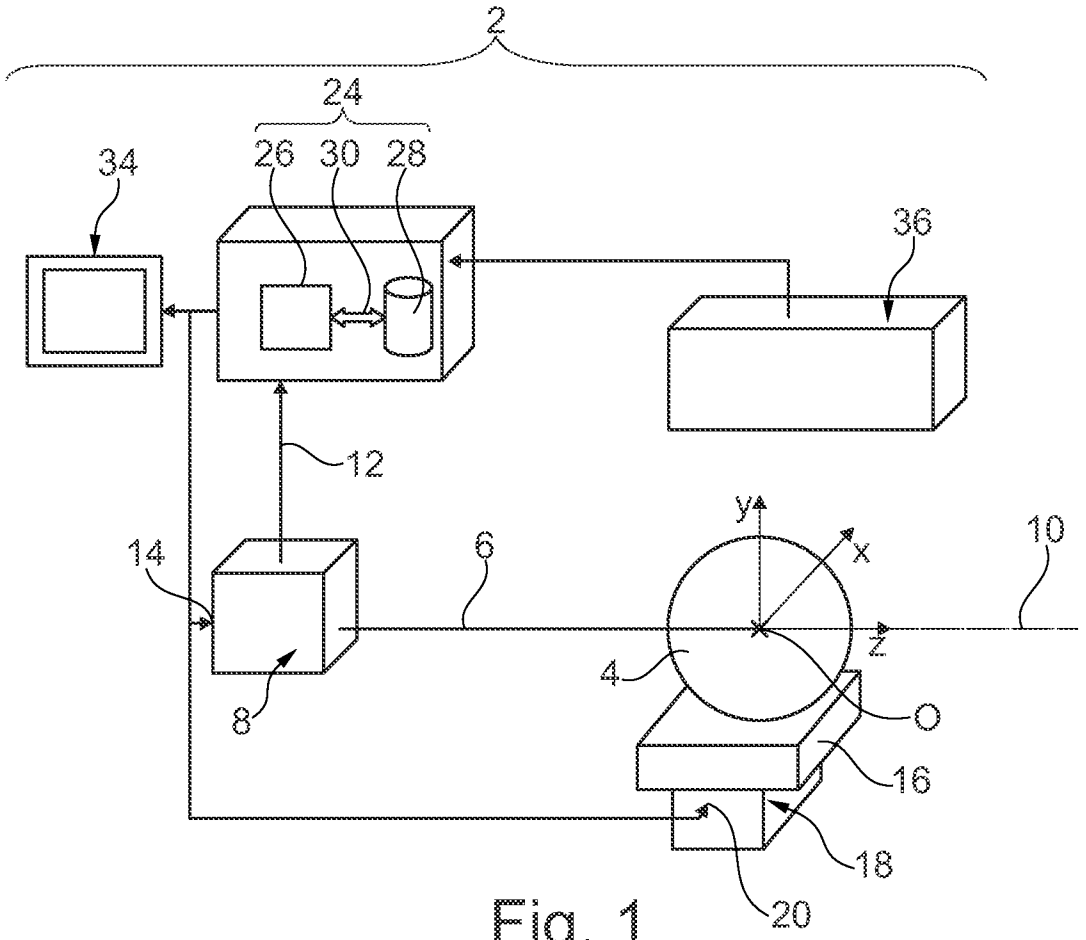


Fig. 1

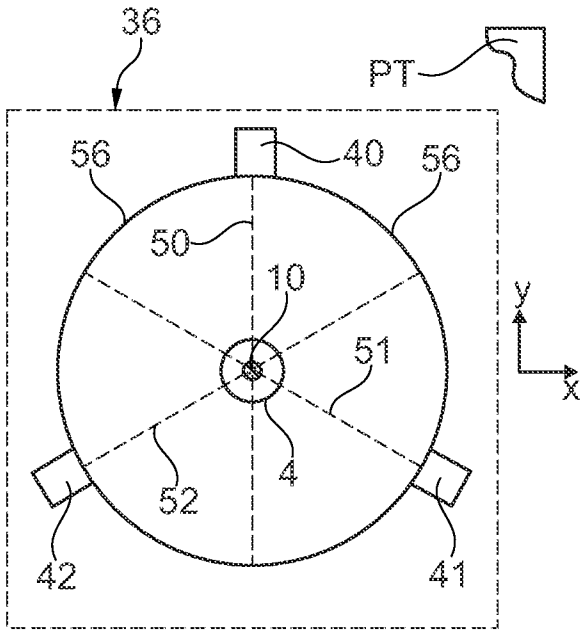


Fig. 2

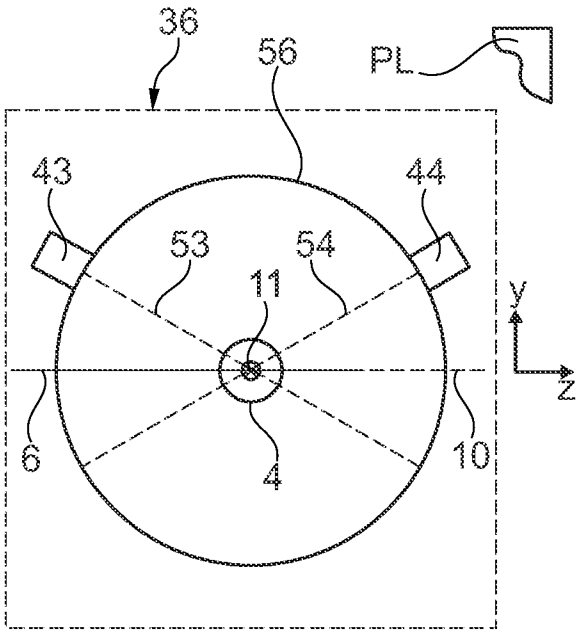


Fig. 3

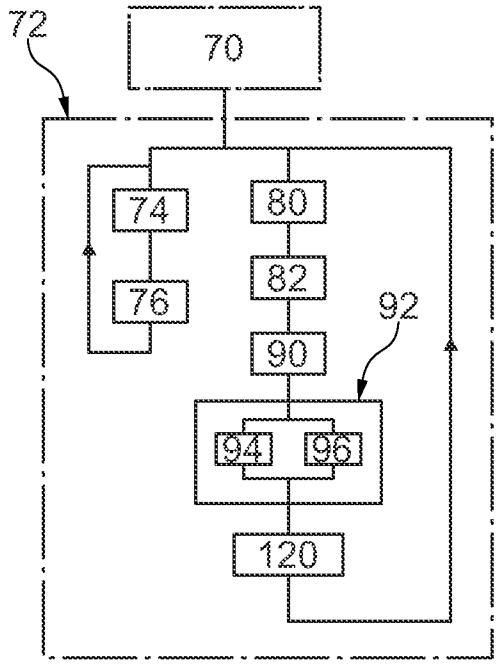


Fig. 4

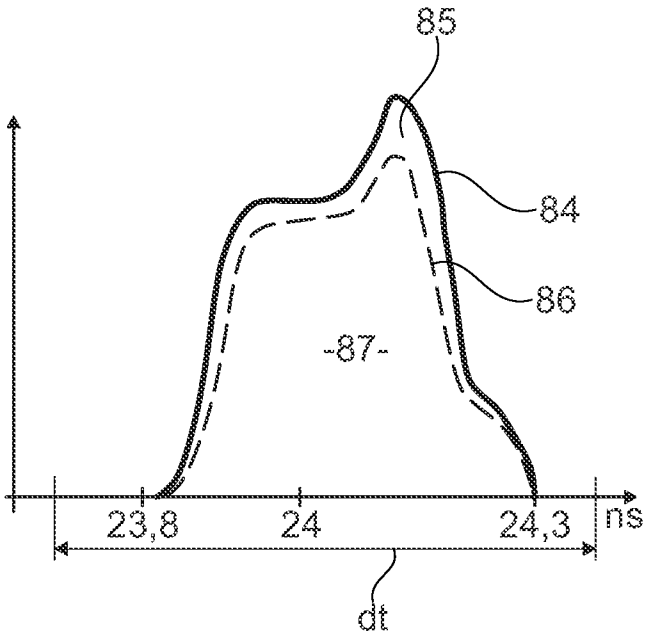


Fig. 5

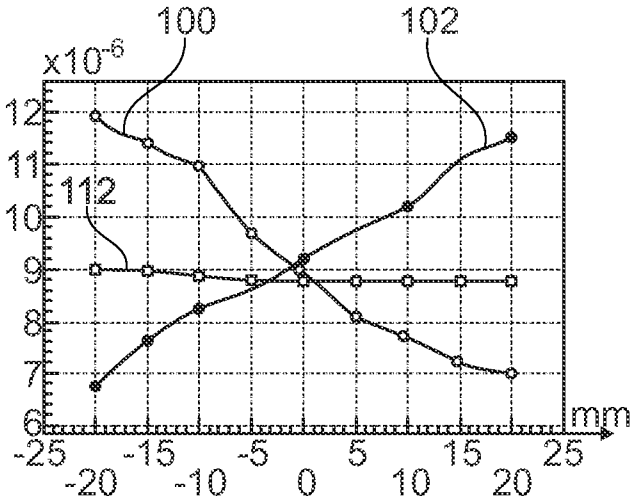


Fig. 6

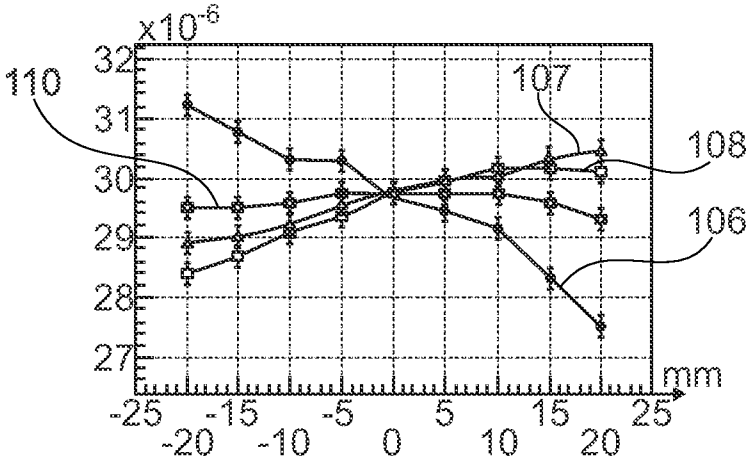


Fig. 7

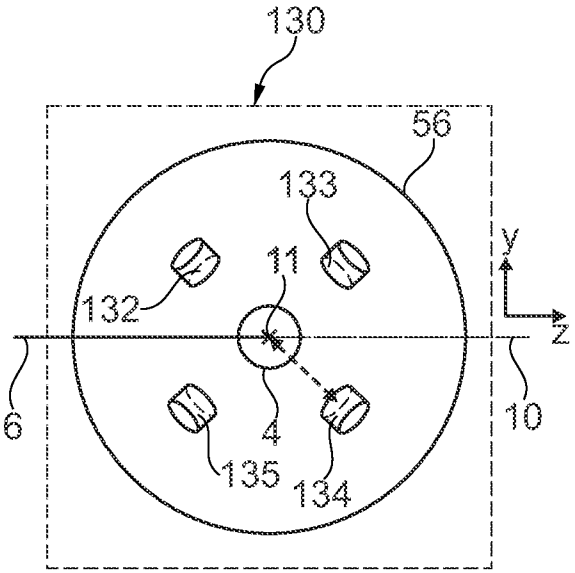


Fig. 8

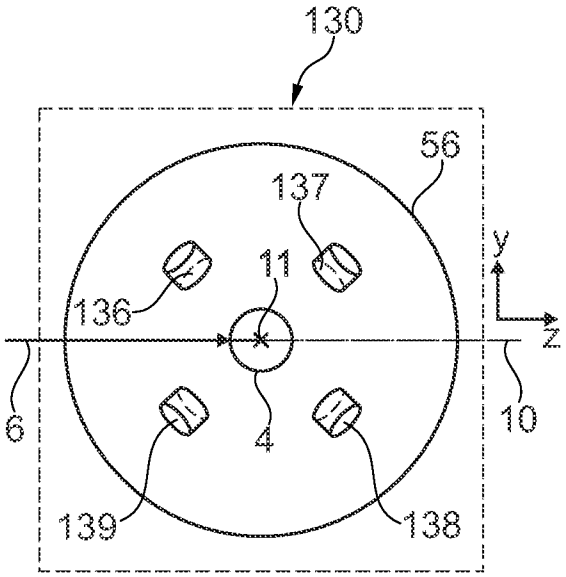


Fig. 9

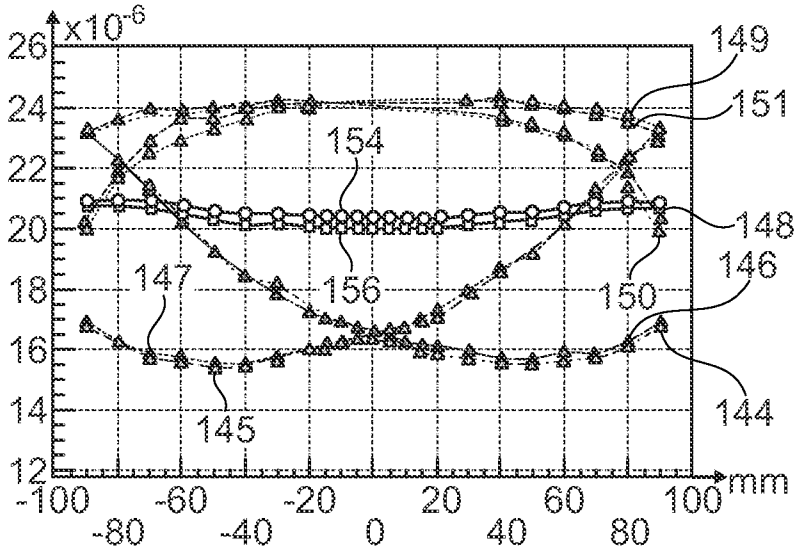


Fig. 10

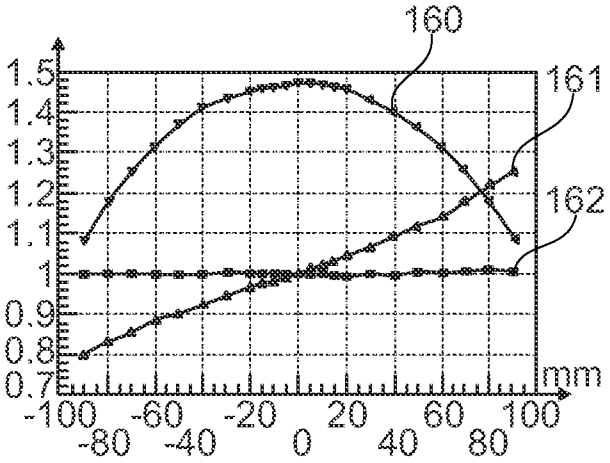


Fig. 11

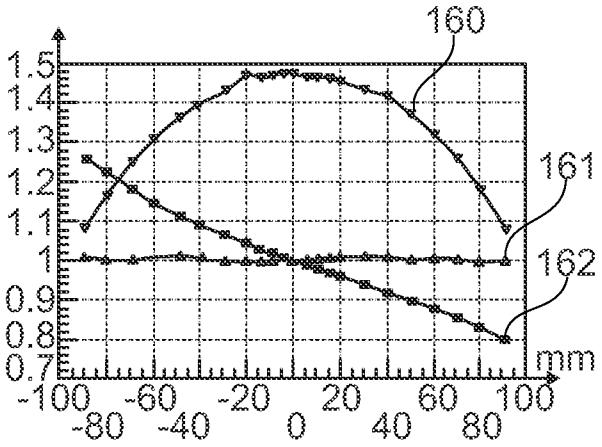


Fig. 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2017/051794

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01T1/29
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61N G01T

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/040225 A1 (TECH UNIVERSITÄT DRESDEN [DE]; HELMHOLTZ ZENTRUM DRESDEN [DE]; ION BEA) 26 March 2015 (2015-03-26) page 10, line 23 - page 11, line 3 page 16, lines 15-27 page 20, line 17 - page 22, line 26; figures 1,3,6 ----- -/--	1-11

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 September 2017	28/09/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Wulveryck, J

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KRIMMER J ET AL: "Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations", JOURNAL OF INSTRUMENTATION, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL, GB, vol. 10, no. 1, 28 January 2015 (2015-01-28), XP020277075, ISSN: 1748-0221, DOI: 10.1088/1748-0221/10/01/P01011 [retrieved on 2015-01-28] the whole document -----	1-11
A	TESTA E ET AL: "Dose profile monitoring with carbon ions by means of prompt-gamma measurements", NUCLEAR INSTRUMENTS & METHODS IN PHYSICS RESEARCH. SECTION B: BEAM INTERACTIONS WITH MATERIALS AND ATOMS, ELSEVIER BV, NL, vol. 267, no. 6, 1 March 2009 (2009-03-01) , pages 993-996, XP026067102, ISSN: 0168-583X, DOI: 10.1016/J.NIMB.2009.02.031 [retrieved on 2009-02-11] pages 995-996; figures 3-4 -----	1-11
A	GEORGE DEDES ET AL: "Monte Carlo Simulations of Particle Interactions with Tissue in Carbon Ion Therapy", INTERNATIONAL JOURNAL OF PARTICLE THERAPY, vol. 2, no. 3, 1 December 2015 (2015-12-01), pages 447-458, XP055352484, ISSN: 2331-5180, DOI: 10.14338/IJPT-15-00021 pages 449-453 -----	1-11

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2017/051794

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015040225 A1	26-03-2015	EP 3047309 A1	27-07-2016
		JP 2016533505 A	27-10-2016
		US 2015087882 A1	26-03-2015
		WO 2015040225 A1	26-03-2015

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2017/051794

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. G01T1/29
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
A61N G01T

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2015/040225 A1 (TECH UNIVERSITÄT DRESDEN [DE]; HELMHOLTZ ZENTRUM DRESDEN [DE]; ION BEA) 26 mars 2015 (2015-03-26) page 10, ligne 23 - page 11, ligne 3 page 16, lignes 15-27 page 20, ligne 17 - page 22, ligne 26; figures 1,3,6 ----- -/--	1-11

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
19 septembre 2017	28/09/2017

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Wulveryck, J

1

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	KRIMMER J ET AL: "Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations", JOURNAL OF INSTRUMENTATION, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL, GB, vol. 10, no. 1, 28 janvier 2015 (2015-01-28), XP020277075, ISSN: 1748-0221, DOI: 10.1088/1748-0221/10/01/P01011 [extrait le 2015-01-28] le document en entier	1-11
A	TESTA E ET AL: "Dose profile monitoring with carbon ions by means of prompt-gamma measurements", NUCLEAR INSTRUMENTS & METHODS IN PHYSICS RESEARCH. SECTION B: BEAM INTERACTIONS WITH MATERIALS AND ATOMS, ELSEVIER BV, NL, vol. 267, no. 6, 1 mars 2009 (2009-03-01), pages 993-996, XP026067102, ISSN: 0168-583X, DOI: 10.1016/J.NIMB.2009.02.031 [extrait le 2009-02-11] pages 995-996; figures 3-4	1-11
A	GEORGE DEDES ET AL: "Monte Carlo Simulations of Particle Interactions with Tissue in Carbon Ion Therapy", INTERNATIONAL JOURNAL OF PARTICLE THERAPY, vol. 2, no. 3, 1 décembre 2015 (2015-12-01), pages 447-458, XP055352484, ISSN: 2331-5180, DOI: 10.14338/IJPT-15-00021 pages 449-453	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2017/051794

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2015040225 A1	26-03-2015	EP 3047309 A1	27-07-2016
		JP 2016533505 A	27-10-2016
		US 2015087882 A1	26-03-2015
		WO 2015040225 A1	26-03-2015