

Numéro d'ordre : DU 1779
EDSF : 544

PCCF T 0709

UNIVERSITE BLAISE PASCAL
(U.F.R. de Recherche Scientifique et Technique)

**ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES
FONDAMENTALES**

THESE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITE
(SPECIALITE : PHYSIQUE CORPUSCULAIRE)

par

Ziad FRANCIS

Maître ès-Sciences, Diplômé d'Etudes Approfondies

**Simulations Monte-Carlo et étude microdosimétrique pour
des irradiations cellulaires à faibles doses en neutrons de
14 MeV**

Thèse soutenue le 26 Octobre 2007, devant la commission d'examen :

Président:	M. A. BALDIT
Examineurs:	M. G. MONTAROU M. M. BEUVE M. S. ALZIARI
Rapporteurs:	M. C. DIONET M. N. FORAY
Invités:	M. S. INCERTI

Remerciements

Je tiens à remercier M. Bernard Michel Directeur du Laboratoire de Physique Corpusculaire durant l'année 2002 et M. Alain Baldit Directeur actuel du L.P.C. de m'avoir accueillis au sein de ce laboratoire.

J'exprime ma profonde gratitude envers M. Gérard Montarou directeur de l'équipe Applications et Valorisation des Interactions Rayonnements-Matière (AVIRM), de m'avoir accueilli au sein de son équipe et de m'avoir initié aux codes des simulations Monte Carlo depuis mon arrivée en stage de DEA, il y a presque cinq ans. Je le remercie pour avoir dirigé ce travail d'avoir soutenu ma demande de financement pour que je puisse passer ma thèse dans les meilleures conditions.

Je suis reconnaissant envers M. Claude Dionet et M. Nicolas Foray pour leur aide et leurs remarques concernant le rapport de cette thèse.

Je remercie aussi tous les membres du jury qui me font l'honneur de bien vouloir juger la qualité de mon travail.

Merci à Ziad Ajaltouni pour sa sympathie son aide à mon intégration dans le laboratoire et son soutien pendant ces années.

Merci à Jack Arnold pour son aide et sa disponibilité pendant les irradiations.

Merci aussi à tous les membres du L.P.C. qui m'ont aidé pendant ce travail et à mes collègues d'équipe spécialement à Djamel, ainsi qu'à toute l'équipe de basket et aux « doctorants nocturnes » ils se reconnaîtront.

Je tiens à remercier Ziad et Agnès, votre présence et votre soutien ont été d'une grande importance pour moi pendant toutes ces années et surtout pendant les moments difficiles. Merci aussi à père philippe, père Jean, Mr. et Mme Vacher pour leur amitié.

Il ne me sera jamais possible d'exprimer suffisamment ma gratitude à mes parents et ma famille. Ils ont été mon soutien principal durant mes années d'études tant sur le plan matériel que sur le plan moral. Sans eux, jamais je n'aurais pu avoir la chance de terminer mon cursus.

Merci à ma mère qui suivait de près mon avancement depuis les classes les plus petites, « tu es pour moi un exemple de patience ». Je remercie aussi mon père de m'avoir encouragé dans mes études malgré le contexte difficile dans lequel notre pays se trouvait; c'est grâce à lui que j'ai appris à apprécier la physique « tu es pour moi un exemple de dévouement et de générosité ».

Merci à tous les membres du club 229 pour les moments inoubliables et spécialement à *Dani* ma source d'inspiration et de motivation.

"Perplexity is the beginning of knowledge"
-Gibran Khalil-

*A ma première école, Francis et Aïda
vous êtes formidables*

Table des matières

Chapitre I - Rappels de biologie cellulaire

1- Rappels sur la structure des cellules	5
2 - Rappel sur l'ADN	7
3 - Rappel sur le cycle cellulaire	9
4 - Les effets des rayonnements	12
4.1 - Rappel des diverses phases.....	12
4.2 - Les effets directs.....	12
4.3 - Les effets indirects.....	13
La radiolyse de l'eau.....	13
Effet oxygène.....	16
5 – Lésions radioinduites.....	17
5.1 – Lésions de l'ADN	17
Les cassures	17
Les altérations de bases.....	18
Les pontages.....	18
Addition à des bases de l'ADN de produits issus de la peroxydation lipidique	18
5.2 - Aberration chromosomiques et chromatidiques.....	19
5.3 – Lésions de la membrane cellulaire et du cytoplasme.....	20
6 – Les principaux processus de réparation	20
7 – Les dommages résiduels et la mort cellulaire.....	22
A l'échelle cellulaire	22
A l'échelle tissulaire	24

Chapitre II - Généralités physiques et microdosimétrie

1 - Les interactions physiques des particules ionisantes avec la matière	31
1.1 - Les radiations ionisantes non chargées.....	31
Rayonnements électromagnétiques (X γ)	31
Les neutrons.....	35
1.2 - Les radiations ionisantes chargées.....	37
Les particules chargées lourdes (protons, ions).....	38
Les particules chargées légères (électrons, positrons).....	40
2 – Rappel de dosimétrie	42
2.1 - Notions de dose	42
2.2 - Le transfert d'énergie linéique.....	45
2.3 - Le transfert d'énergie linéique des ions lourds.....	46
2.4 – Microdosimétrie.....	47
Définition des variables fondamentales de la microdosimétrie	49
Distributions des variables fondamentales de la microdosimétrie.....	51
Analyse de trajectoires simulées.....	55
Microdosimétrie structurale.....	57

Application de la microdosimétrie structurale à la radiobiologie.....	63
Calcul du RBE en microdosimétrie	65

Chapitre III - Survie cellulaire et applications en radiobiologie

1 – Relation Dose-effet.....	73
1.1 - Représentation de la survie cellulaire.....	73
Définition de la courbe de survie cellulaire	73
1.2 - Le modèle des cibles ("Target theory").....	74
1.3 - Le Modèle quadratique-linéaire.....	75
Courbe de survie pour un rayonnement neutronique	78
Application à la radiothérapie et à la neutronthérapie	79
1.4 - L'Effacité Biologique Relative (EBR)	80
1.5 - Le Modèle de la "Dual Radiation Action" (TDRA)	82
1.6 - Le modèle "Microdosimetric-Kinetic" (MK)	84
2 – Hypersensibilité aux faibles doses	86
2.1 - Expériences faites au LPC	86
2.2 - Les données expérimentales et études de l'hypersensibilité	93

Chapitre IV - Simulation de la casemate d'irradiation

1 - Introduction	119
2 - Codes de simulation de l'interaction avec la matière biologique	120
3 - Présentation du code GEANT4	122
3.1 - Principes de base de GEANT4	122
3.2 - Procédures d'échantillonnage utilisées dans GEANT4.....	123
3.3 - Utilisation de GEANT4	125
3.4 - Structure des processus physiques dans GEANT4 et leur implantation dans le code	128
4 - Présentation du code MCNP	132
4.1 - Principes de base de MCNP	132
4.2 - Utilisation des générateurs de nombres aléatoires.....	134
4.3 - Sections efficaces utilisées dans MCNP.....	136
4.4 - Poids des particules générées	137
5 - Utilisation de MCNP	139
5.1 – La définition de la géométrie dans MCNP	139
5.2 - Définition des estimateurs	140
5.3 - Définition de la source de particules	140
5.4 - Les techniques DXTRAN de réduction de variance	140
6 - Simulations de la casemate d'irradiation	142
6.1 - Estimation des flux de neutrons à travers les surfaces du flacon	142
6.2 - Contributions des neutrons diffusés dans la casemate à la dose déposée dans la cellule.....	145
6.3 - Simulation de la contribution des protons de recul au voisinage de la cellule....	147

7 - Conclusion.....	150
----------------------------	------------

Chapitre V - La théorie de Born et calcul des sections efficaces

1 – Introduction.....	159
------------------------------	------------

2 - Présentation de la théorie de Born.....	159
--	------------

2.1 - Définitions des variables	160
---------------------------------------	-----

2.2 - Données disponibles	161
---------------------------------	-----

2.3 - La fonction de réponse diélectrique.....	162
--	-----

2.3.1 - Limite optique ($K=0$).....	162
---------------------------------------	-----

2.3.2 - Modèles de dispersion ($K \neq 0$)	163
--	-----

2.3.3 - Les règles de sommes	164
------------------------------------	-----

2.4 - Surface de Bethe de l'eau liquide	165
---	-----

2.4.1 - Les paramètres du modèle	165
--	-----

2.4.2 - Procédures de troncation	165
--	-----

2.4.3 – Résultats	167
-------------------------	-----

3 - Calcul des sections efficaces des protons dans l'eau liquide ..	169
--	------------

3.1 - Cas des protons rapides non relativistes	169
--	-----

3.1.1 - Section efficace différentielle d'ionisation.....	169
---	-----

Ionisation des couches de valence	170
---	-----

Ionisation de la couche K de l'oxygène	170
--	-----

3.1.2 - Section efficace totale d'ionisation.....	172
---	-----

3.1.3 - Section efficace d'excitation	173
---	-----

3.2 - Cas des protons lents	175
-----------------------------------	-----

3.2.1 - Section efficace d'ionisation	175
---	-----

3.2.2 - Section efficace de transfert de charge.....	178
--	-----

3.2.3 - Section efficace d'ionisation de l'atome d'hydrogène («Stripping»).....	180
---	-----

3.2.4 - Section efficace d'ionisation du milieu traversé par un atome d'hydrogène	182
---	-----

3.3 - Conclusion	182
------------------------	-----

4 - Calcul des sections efficaces des électrons dans l'eau.....	184
--	------------

4.1 - Sections efficaces différentielles inélastiques dans le cadre de la théorie de Born	184
---	-----

Ionisation des couches de valences et excitation de la molécule d'eau.....	184
--	-----

Ionisation de la couche K.....	187
--------------------------------	-----

4.2 - Sections efficaces totales inélastiques dans le cadre de la théorie de Born.....	188
--	-----

4.3 - Corrections appliquées à la théorie de Born.....	189
--	-----

4.3.1 - Corrections aux faibles énergies : formule de Paretzke	189
--	-----

4.3.2 - Section efficace d'échange d'électrons	192
--	-----

4.4 - Modèles semi empiriques pour les sections efficaces d'excitation	192
--	-----

4.5 - Sections efficaces élastiques.....	196
--	-----

4.6 - Pouvoir d'arrêt et « Stragling » des électrons.....	199
---	-----

5 - Implantation des sections efficaces des électrons et des protons dans GEANT4	201
---	------------

5.1 - Bilan des nouveaux processus pour les électrons, les protons et les atomes d'hydrogène à basse énergie	201
--	-----

<i>Bilan des processus pour l'interaction des électrons</i>	201
<i>Bilan des processus pour l'interaction des protons</i>	202
<i>Bilan des processus pour l'interaction de l'hydrogène</i>	203
5.2 - Implantation des nouveaux processus dans GEANT4	203

Chapitre VI - Calcul des fonctions de proximité et du RBE pour des neutrons de 14 MeV

1 – Introduction	211
2 – Calcul de ζ pour les photons dans l'eau	211
3 – Calcul de ζ pour les neutrons	219
4 – Calcul du RBE des neutrons à partir de ζ	226
5 – Conclusion et perspectives	226

Introduction

Cette étude se place dans la suite d'un programme expérimental sur l'effet des faibles doses et débit de dose réalisé à partir de cellules de mélanomes irradiées au Laboratoire de Physique Corpusculaire avec des neutrons de 14 MeV.

Les cellules irradiées à faibles débits de dose ont montré une hypersensibilité aux rayonnements pour les faibles doses; c'est-à-dire une décroissance rapide de la courbe de survie cellulaire dès les premiers cGy. En général, cette décroissance rapide est suivie d'un plateau de survie appelé plateau de radiorésistance induite, qui s'étend jusqu'à une certaine dose avant que la courbe reprenne une allure linéaire quadratique normale. L'hypersensibilité diminue en augmentant le débit de dose et a tendance à disparaître pour des débits de dose élevés.

Ce phénomène d'hypersensibilité a maintenant été observé par plusieurs expériences concernant différents types cellulaires et différents types de rayonnement. Ce phénomène est surtout observable dans le cas des cellules radiorésistantes et il est quasiment absent dans le cas des cellules radiosensibles.

Les résultats obtenus sont intéressants à plusieurs titres. Dans le domaine de la radioprotection, ces résultats laissent à penser que même des doses d'irradiation extrêmement faibles peuvent induire des dommages cellulaires létaux ou aussi des risques non nul de carcinogenèse. Les applications dans le domaine de la radiothérapie sont potentiellement positives et pourraient apporter des améliorations au niveau des plans de traitements radio thérapeutiques.

Notre étude se concentre sur les effets des faibles doses des neutrons de 14 MeV sur les cellules radiorésistantes. Pour mieux comprendre les effets des rayonnements et pouvoir quantifier d'une certaine manière la nature et le taux de lésions induits par une dose d'irradiation dans une cellule, nous avons eu recours à l'utilisation de codes de simulations Monte Carlo et au formalisme de la microdosimétrie. En ce qui concerne la simulation nous avons choisi d'utiliser conjointement deux codes différents: MCNPX (2.5) et GEANT4 (6.0).

MCNPX est un code capable de calculer les traces de plusieurs types de particules à travers différents matériaux. Ce code, de par les données incluses est particulièrement efficace pour rendre compte de l'effet des neutrons. Il offre aussi la possibilité d'utiliser des techniques de réduction de variance pour économiser de manière très importante les temps de calcul. Nous avons principalement utilisé MCNP pour définir les effets physiques primaires des neutrons incidents, et en particulier la production des particules secondaires induites par ces neutrons.

GEANT4 utilise aussi la méthode Monte Carlo pour le calcul des interactions des particules dans la matière. Ce code offre une flexibilité d'utilisation beaucoup plus importante que MCNP, l'utilisateur a accès au code source et peut y apporter toute modification désirée pour améliorer les performances physiques. Nous avons utilisé ce code pour la simulation détaillée des dépôts d'énergie dans la cellule.

Cette étude n'est qu'une étape dans le processus de détermination des effets des rayonnements dans la matière biologique. Ces effets sont en effet extrêmement complexes. D'une part, parce qu'ils font intervenir plusieurs domaines: la physique, la chimie et la biologie. D'autre part, dans chacun de ces champs particuliers, la nature des mécanismes n'est encore que très partiellement connue. L'étude complète et exhaustive de l'ensemble des mécanismes liés à l'effet des faibles doses de rayonnements dépasse largement le cadre d'une seule thèse.

Néanmoins le mémoire de thèse présenté ici s'articule de la manière suivante :

Dans le premier chapitre, on présentera les éléments principaux constituant une cellule humaine, ainsi que l'effet des rayonnements sur la cellule notamment sur la molécule d'ADN en définissant les différents types de dommages qui y peuvent être induits par les rayonnements.

Le deuxième chapitre présente les différents types d'interactions physiques des rayonnements avec la matière et expose aussi les notions principales de la dosimétrie et de la microdosimétrie que nous utiliserons particulièrement dans notre étude.

Le chapitre III définit comment peuvent être représentés les courbes de survie cellulaire et les relations dose-effet appliquées en radiobiologie. Les courbes de survies expérimentales obtenues au LPC seront rappelées ainsi que d'autres résultats similaires qui sont présentés dans la littérature.

Le chapitre IV présente les deux codes GEANT4 et MCNPX qui sont utilisés de manière complémentaire pour la simulation de la configuration de la casemate d'irradiation au LPC. Les simulations ont permis d'analyser le spectre de neutrons et de protons qui atteignent la cellule irradiée et d'estimer la dose d'irradiation appliquée aux cellules.

Afin de pouvoir comprendre l'effet des rayonnements à l'échelle de la cellule, il était nécessaire d'avoir un outil capable de calculer la trajectoire d'un proton de recul avec ses électrons secondaires en tenant compte de toutes les interactions que subissent ces particules dans le milieu de culture cellulaire et dans la cellule-même. La version actuelle de GEANT4 ne permettait pas d'accomplir des simulations à une échelle assez détaillée. En effet tous les processus physiques ont des énergies de coupures supérieures à 250 eV. Nous avons donc besoin d'établir des nouvelles tables de sections efficaces assez précises en se basant sur la théorie de Born et sur plusieurs modèles semi empiriques qui sont détaillés dans le chapitre V.

La théorie de Born est utilisée pour des protons dont l'énergie est supérieure à 300 keV. En-dessous de cette énergie, la théorie de Born n'est plus applicable. On utilisera alors des modèles semi-empiriques. Les processus physiques introduits dans GEANT4 pour les protons sont : l'excitation, l'ionisation et les transferts de charge. Pour les électrons, la théorie de Born est utilisée entre 10 eV et 10 keV pour les collisions inélastiques, avec un terme de correction pour les basses énergies. Pour les collisions élastiques on utilise des modèles semi-empiriques. Les processus considérés pour les électrons sont : l'ionisation, l'excitation et les collisions élastiques.

Les sections efficaces ainsi calculées sont introduites dans GEANT4 sous forme de nouveaux processus physiques qui permettent de définir une nouvelle version de GEANT4, appelé « GEANT4DNA ». Ces processus ne peuvent être utilisés que dans l'eau et à des échelles de grandeurs très petites vu que leur utilisation aux grandes échelles est très coûteuse en temps de calcul. Ceci nous a permis de calculer les différentes traces pour des protons de recul de différentes énergies qui traversent la cellule. Les traces sont enregistrées sous forme de tables de dépôts d'énergie ponctuels. Les traces de protons de recul calculées aux moyens des simulations seront utilisées dans des formalismes de microdosimétrie.

Dans le chapitre VI sont représentées les fonctions de proximité de ces protons pour différentes doses ainsi que celles des photons de 1 MeV. Ces fonctions de proximité de dépôts de dose seront utilisées avec une fonction de proximité biologique censée être caractéristique de notre lignée cellulaire (les mélanomes) afin de déduire l'efficacité biologique relative (RBE) du rayonnement.

Finalement, on montrera une comparaison entre les résultats des RBE calculées et les données expérimentales publiées par Dionet et al. pour des cellules de mélanomes irradiées avec des neutrons de 14MeV.

Chapitre I

Rappels de biologie cellulaire

1- Rappels sur la structure des cellules

La cellule est l'unité de base de tout être vivant à l'exception des virus et des bactéries. Tout organisme, du plus simple au plus perfectionné est constitué de cellules, parfois une seule, parfois plusieurs dizaines, voire plusieurs milliards de types différents dans un ensemble très coordonné.

Les cellules ne sont pas toutes construites sur le même schéma. Bien sûr, elles se ressemblent, elles sont toutes constituées d'un cytoplasme entouré d'une membrane, contiennent un génome à base d'ADN et les mêmes règles physiologiques peuvent dans la plupart des cas, s'appliquer à toutes.

Mais, au-delà de ces ressemblances, il existe des différences fondamentales. Il ne s'agit pas de simples différences morphologiques, mais des architectures cellulaires fondamentalement différentes. Dans les années 70, il était communément admis que le monde vivant comportait deux grands types cellulaires, les procaryotes et les eucaryotes. Plus récemment, les progrès de la biologie moléculaire vont permettre suivant la proposition par Woese en 1990 de diviser le monde vivant en 3 domaines basés sur la structure cellulaire: eucaryotes, procaryotes et eubactéries, archéobactéries.

Les cellules eucaryotes et procaryotes diffèrent selon qu'elles possèdent ou non un noyau [WEB1] :

- les procaryotes, dont l'ADN est libre dans le cytoplasme (les bactéries, par exemple).
- les eucaryotes, dont le noyau est entouré d'une membrane nucléaire.

Les eucaryotes sont les cellules qui constituent tout l'environnement que nous voyons, les plantes, les animaux et les champignons ainsi que divers espèces unicellulaires telles que les amibes ou les paramécies. Les eucaryotes peuvent aussi former des colonies multicellulaires. Ces colonies consistent soit en des groupes de cellules identiques, capables de rester en vie une fois séparées de la colonie principale (les champignons par exemple), soit en des groupes. Par la suite, nous nous intéresserons uniquement à ce type de cellule.

Les eucaryotes contiennent plusieurs organites intracellulaires chargés d'accomplir une ou plusieurs tâches bien précises dans la cellule et qui lui permettent de fonctionner. La figure (1) représente une cellule eucaryote indifférenciée (de base) contenant les différents types d'organites.

Les éléments essentiels de la cellule sont les suivants :

Le noyau cellulaire: Le noyau est l'organite majeur présent dans la majorité des cellules eucaryotes, et contenant la plupart du matériel génétique de la cellule. Il a un diamètre variant de 10 à 20 micromètres, ce qui fait de lui le plus grand des organites.

Le noyau cellulaire a deux fonctions principales :

- contrôler les réactions chimiques du cytoplasme.
- stocker les informations nécessaires à la division cellulaire, c'est-à-dire de contenir la majeure partie de l'ADN cellulaire.

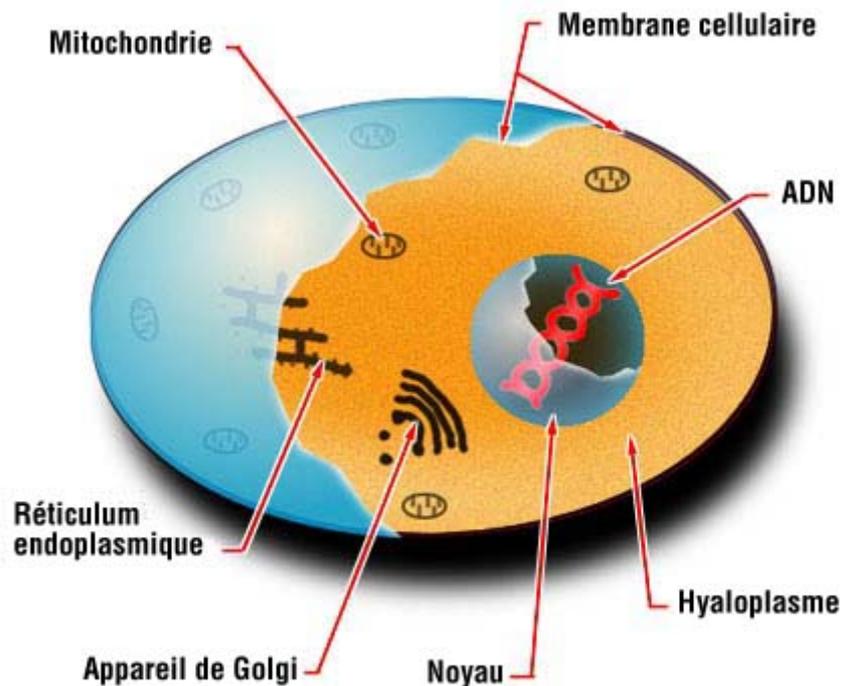


Figure (1): Représentation d'une cellule de base contenant les éléments principaux lui permettant de fonctionner [WEB2].

La membrane cellulaire: Cette membrane est composée d'une bicouche phospholipidique et présente à sa surface des polysaccharides et des protéines, dont certaines traversent de part et d'autre la membrane (protéines transmembranaires). Polysaccharides et protéines servent, entre autres, de marqueurs cellulaires et de récepteurs pour certaines substances.

En premier lieu, les membranes biologiques constituent une barrière sélective entre l'intérieur et l'extérieur d'une cellule. Elle est semi-perméable, c'est-à-dire qu'elle laisse passer l'eau ainsi que les ions par osmose et diffusion. Les molécules plus grosses (glucides, acides aminés ...) font l'objet d'un contrôle, d'une sélection et peuvent passer au travers de la membrane grâce à des enzymes placées dans la structure même de cette membrane.

Plus généralement, la membrane sert de barrière sélective à l'information biologique. Cette information prend la forme d'une hormone, d'un sucre, d'une protéine, etc. Elle est captée par des récepteurs membranaires, i.e. des protéines capables de reconnaître spécifiquement un composé. Cette reconnaissance enclenche un mécanisme de signalisation cellulaire aboutissant à une réaction de la cellule face au signal qu'elle a reçu.

Le hyaloplasme: Le hyaloplasme est un liquide dans lequel baignent les différents organites cellulaires. Il comporte de nombreuses molécules tels que des acides aminés, des ions et du glucose.

La mitochondrie: Les mitochondries jouent un rôle primordial dans le métabolisme cellulaire, puisque cet organite est considéré comme le « poumon » de la cellule. C'est là que se déroulent les dernières étapes du cycle respiratoire (en présence d'oxygène, aérobie) qui convertit l'énergie des molécules organiques issues de la digestion (glucose) en énergie directement utilisable par la cellule (ATP). Source principale et indispensable d'énergie pour la cellule, les mitochondries contiennent leur propre ADN (l'ADN mitochondrial).

L'appareil de Golgi: Cet organite joue un rôle dans l'élaboration des substances produites par la cellule, c'est le lieu de transformation finale des protéines (maturation des protéines).

Le réticulum endoplasmique (ou ergastoplasme): Le réticulum endoplasmique (RE) est une extension de la membrane du noyau. Il est divisé en RE *lisse* (REL) et RE *rugueux* (RER), en fonction de son apparence au microscope. La surface du RE rugueux est couverte de ribosomes qui insèrent les protéines néosynthétisées dans le RE. Du RE, les protéines sont transportées vers l'appareil de Golgi grâce à des vésicules. Le RE lisse est le lieu où s'effectue la synthèse des lipides, le RE rugueux lui est le lieu de la synthèse des protéines.

2 - Rappel sur l'ADN

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est la molécule qui porte toutes les informations génétiques concernant l'organisme. Il détermine le développement des cellules et donc de l'organisme qui en est constitué. C'est cet élément qui "dirige" le fonctionnement de la cellule.

La molécule d'ADN contient toutes les informations nécessaires à la vie de tout organisme: humain, animal, bactérie, virus... L'ADN est organisé sous la forme d'un polymère de bases désoxyribonucléiques, sous la forme de nucléotides. Comme le montre la figure (2), chaque nucléotide est constitué d'un groupe de phosphate lié au désoxyribose, un sucre, lui-même lié et à une base azotée. Ces bases sont au nombre de quatre : l'adénine (notée A) et la guanine (notée G) constituent les bases puriques. La thymine (notée T) et la cytosine (notée C) constituent les bases pyrimidiques. Les nucléotides sont assemblés entre eux par l'intermédiaire de liaisons covalentes qui joignent le sucre à l'acide phosphorique.

La molécule d'ADN est constituée de deux chaînes ou brins complémentaires qui sont unis entre eux par des liaisons hydrogène entre les bases des deux brins. Les bases s'associent de façon complémentaire. En face d'une thymine sur une chaîne se trouve

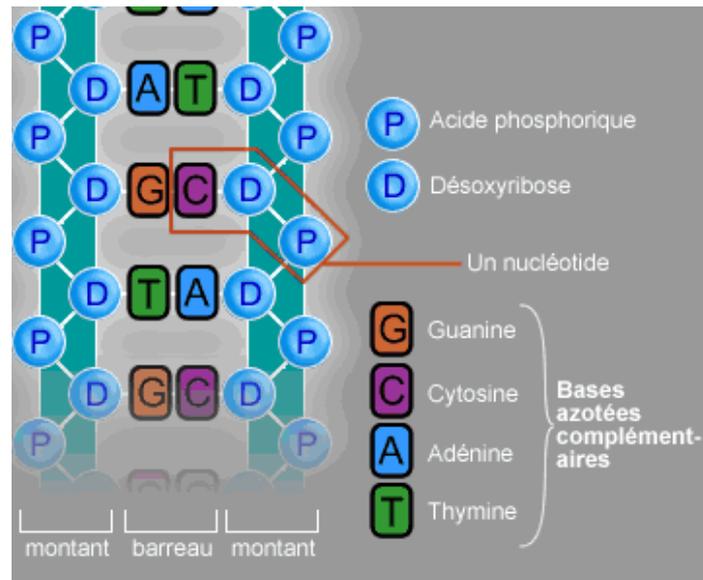


Figure (2): Représentation de la structure de la molécule d'ADN.

nécessairement une adénine; de même qu'en face d'une guanine se trouve une cytosine. Le squelette de l'ADN est formé de la répétition sucre-phosphate.

La molécule d'ADN est une molécule extrêmement longue, formant une double hélice dont le diamètre est de 2 nm environ. Le code génétique porté par une cellule est représenté par l'ordre suivant lequel les bases sont liées. La taille du génome se mesure donc en nombre de nucléotides, ou bases.

Chez les eucaryotes, l'ADN est généralement sous forme de plusieurs chromosomes linéaires. Le filament d'ADN est enroulé autour de petits cylindres appelés histones, l'ensemble forme des fibres de 11 nm de diamètre: les nucléosomes. Ceux-ci sont à leur tour compactés sous forme de fibres de 30 nm de diamètre, constituant de base de la chromatine. Cette fibre est elle-même plus ou moins condensée (surenroulée) pour constituer les chromosomes.

Les chromosomes portent les gènes, supports de l'information génétique transmis des cellules mères aux cellules filles lors de la division cellulaire (mitose). En effet à chaque mitose, la molécule d'ADN double-brin mère est dupliquée en deux molécules d'ADN double-brin filles dont chacune hérite un brin d'ADN.

Les différentes compactations de l'ADN correspondent à des phases du cycle cellulaire différentes. Comme le montre la figure (3) qui décrit la structure et les dimensions d'un chromosome.

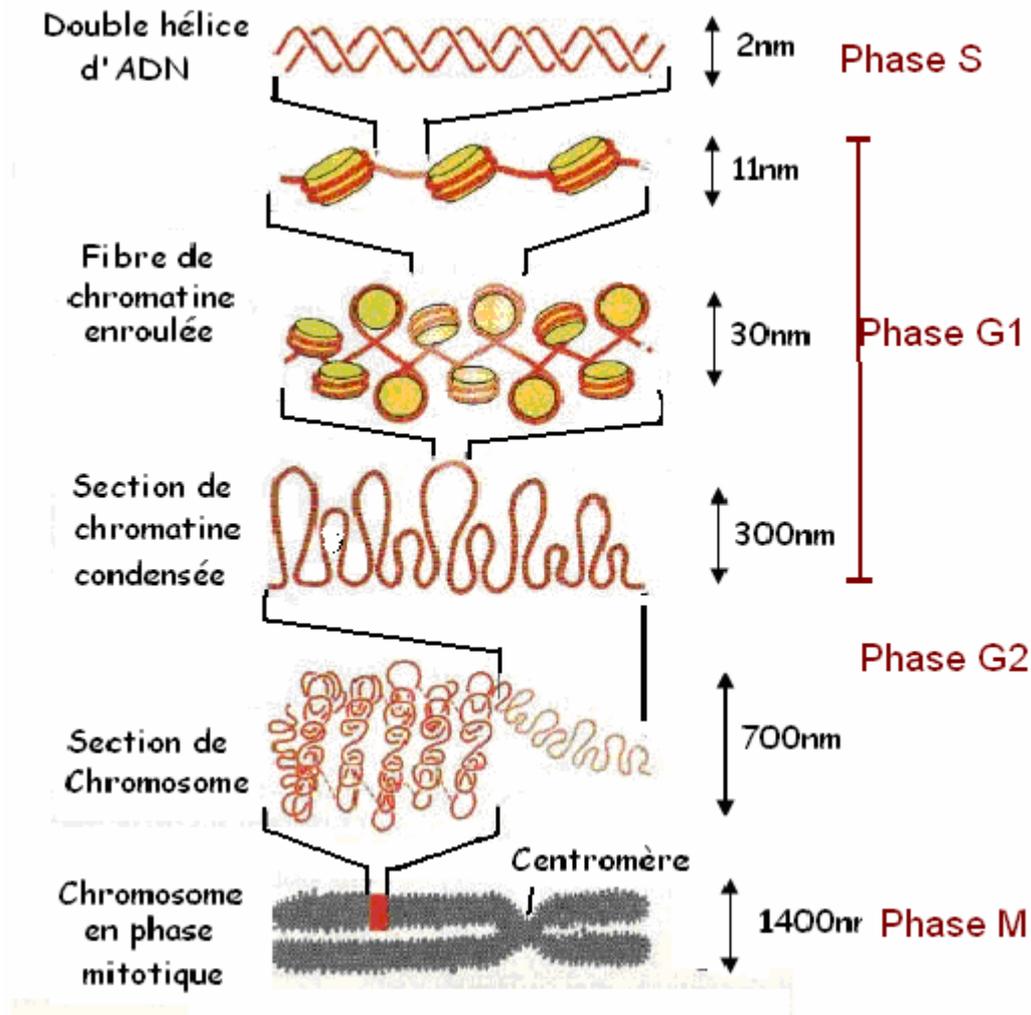


Figure (3): Représentation de la structure d'un chromosome en partant de la molécule d'ADN [WEB3].

3 - Rappel sur le cycle cellulaire

On appelle cycle cellulaire la succession immuable des quatre phases suivantes: G1, S, G2 et M. Les trois premières phases (G1, S, G2) constituent l'interphase, durant laquelle le noyau de la cellule est limité par une enveloppe nucléaire, alors que la mitose (M) est caractérisée par la disparition de cette enveloppe et par l'apparition des chromosomes. La mitose donne naissance à deux cellules filles possédant chacune l'intégralité de l'information génétique de la cellule initiale. Après la mitose, les cellules peuvent soit passer en G1, soit entrer en G0, stade quiescent de non division [BAS04].

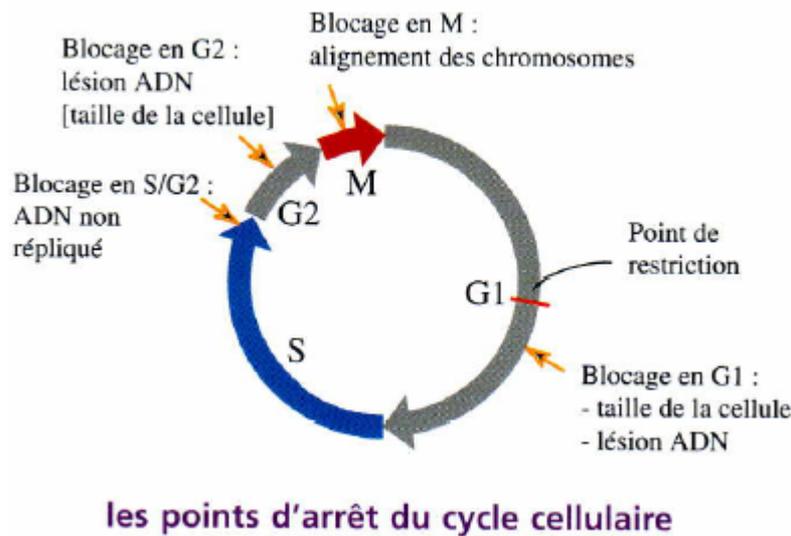


Figure (4): Représentation du cycle cellulaire et des points de blocage et de restriction qui conduisent à l'arrêt du cycle cellulaire [BAS04].

Au cours du cycle cellulaire, des points de restriction ou de contrôle régissent le déroulement du cycle ou la sortie du cycle qui peut conduire vers un état de repos mitotique permettant la différenciation (G0), ou vers la mort cellulaire, suicide cellulaire. Il existe donc dans la phase G1 du cycle cellulaire un point de restriction. En présence de facteurs de croissance, ce point de restriction peut être franchi. En absence de facteurs de croissance, ce point de restriction n'est pas franchi, et les cellules entrent en G0.

D'autres facteurs influencent le déroulement du cycle. En effet, on peut montrer que, en G1, la présence d'altérations dans l'ADN arrête le cycle cellulaire. Il existe donc en G1 un point de contrôle ou point de blocage du cycle cellulaire comme le montre la figure (4).

D'autres points de contrôle ont pu être mis en évidence. Ils peuvent être reliés à des événements importants du cycle cellulaire :

- un point de contrôle en fin de S lié à la présence ou l'absence d'ADN non répliqué;
- un point de contrôle en G2 lié à la présence ou l'absence d'altération de l'ADN répliqué;
- un point de contrôle en M, lié à la réalisation de l'alignement des chromosomes en plaque métaphasique.

Finalement, ces points d'arrêt du cycle cellulaire reflètent un état de la cellule qui permet l'intégration d'informations permissives, permettant la poursuite du cycle, et des informations restrictives, induisant un arrêt du cycle. Dans le cas où un point de contrôle n'est pas passé, la cellule peut disparaître par mort cellulaire.

L'apoptose (suicide cellulaire programmé) est un processus de mort cellulaire programmé qui s'oppose à la nécrose. La nécrose résulte d'une agression extérieure à la

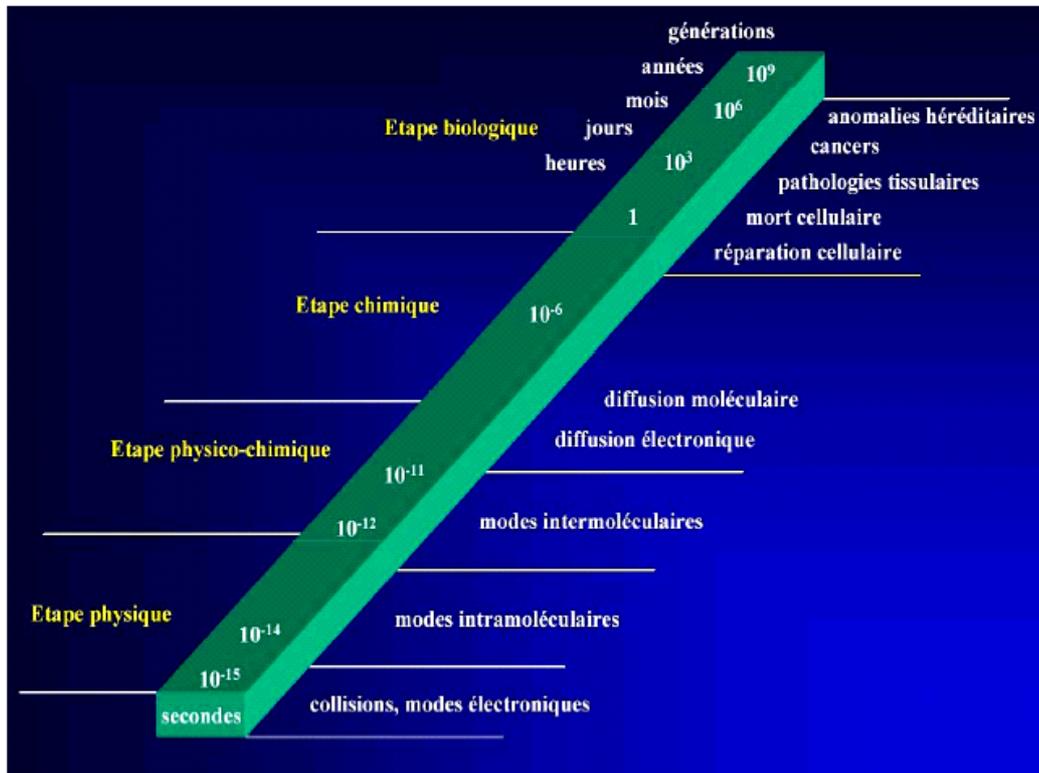


Figure (5): Classement des phases d'interaction après le passage d'une particule ionisante dans un milieu biologique, suivant l'échelle du temps [WEB4].

cellule, et se traduit par la rupture des membranes cellulaires, et la libération de fragments d'organites, d'acides nucléiques et de protéines. Dans un tissu, ces débris provoquent une réaction inflammatoire mécanisme qui met en jeu le système immunitaire et qui aboutit à leur phagocytose.

Dans le cas de l'apoptose, la phagocytose a lieu sans réaction inflammatoire : l'apoptose permet donc l'élimination « silencieuse » de la cellule. Le contrôle de l'apoptose fait intervenir de nombreux facteurs, extra ou intracellulaires. Parmi ces facteurs, la protéine p53 joue un rôle important: elle est capable d'activer, indirectement, l'apoptose des cellules dont l'ADN serait altéré.

Il est important de noter que la mort mitotique est la mort cellulaire la plus courante qui intervient après irradiation de la cellule. La mort mitotique peut être définie comme l'incapacité de la cellule à accomplir une mitose normale.

La figure (4) illustre une représentation schématique du cycle cellulaire et des points de restrictions qui y interviennent.

4 - Les effets des rayonnements

4.1 - Rappel des diverses phases

Lors du passage d'une particule ionisante à travers un milieu biologique, plusieurs processus d'interactions sont déclenchés. On distingue trois phases principales d'interaction [STE97]:

La première phase regroupe les événements physiques, provoqués par une particule incidente, qui se produisent pendant une durée très brève (inférieure à 10^{-13} sec.). A cette étape physique succèdent les phénomènes physico-chimiques et chimiques qui représentent la radiochimie proprement dite. Enfin sur une échelle de temps beaucoup plus grande ont lieu les phénomènes biologiques.

La figure (5) montre le classement des différentes phases suivant l'échelle du temps.

Les milieux biologiques sont constitués d'atomes de numéro atomique faible (C, H, O, ...), et les interactions que présentent les particules ionisantes sont essentiellement des "collisions" avec les électrons du milieu.

Selon l'importance de l'énergie communiquée à l'électron, la molécule à laquelle il appartient est ionisée, excitée ou acquiert un supplément d'énergie "thermique". Ces interactions peuvent également donner lieu à un phénomène de transfert de charge entre la particule incidente et les atomes du milieu.

Durant la deuxième phase, qui est la phase chimique, des liaisons entre les différentes molécules du milieu sont modifiées et des espèces chimiques hautement réactives (radicaux libres) sont créés. Ces radicaux libres peuvent diffuser dans la cellule et attaquer les différentes structures qui y existent en y provoquant des modifications. La phase chimique dure autour de 10^{-5} secondes.

La troisième phase, qui est la phase biologique, peut durer de quelques secondes à plusieurs années. Durant cette phase des réactions enzymatiques de réparation sont déclenchées dans la cellule et surtout au niveau de la molécule d'ADN. Les dommages irréparables peuvent aboutir à des mutations ou à des aberrations chromosomiques et peuvent aussi induire la mort cellulaire.

4.2 - Les effets directs

Une schématisation très grossière peut assimiler une cellule à une solution aqueuse. Le rayonnement peut avoir une action sur les molécules de soluté, provoquant des lésions au niveau de ces molécules; dans ce cas on parle des effets directs. L'ionisation et l'excitation représentent pour la molécule un accroissement de son énergie interne qui promet sa stabilité.

L'excédent d'énergie correspondant à l'ionisation d'une molécule est de l'ordre de 10 eV (13 eV pour l'eau), donc très supérieur à l'énergie des quelques eV des liaisons chimiques (5 eV pour la liaison H-OH). Il peut en être de même pour les énergies d'excitation.

Les molécules excitées et ionisées présentent un excédent d'énergie et sont instables. Cet excédent d'énergie peut être expulsé:

- par émission d'énergie (fluorescence ou effet Auger) avec retour à l'état initial.
- Par rupture d'une liaison de covalence et scission de la molécule en deux radicaux. La scission est plus probable après une ionisation qu'après une excitation car la quantité d'énergie reçue est plus grande dans le premier cas.

La rupture d'une liaison ne nécessite pas que l'événement physique initial ait porté sur un électron de cette liaison. L'énergie absorbée peut en effet migrer au sein de la molécule (migration intramoléculaire) et la rupture se produit souvent au niveau de la liaison la plus faible. Une molécule peut alors subir la conséquence de l'atteinte d'une autre molécule comme si elle avait été atteinte elle-même directement par le rayonnement.

Des études expérimentales montrent que la molécule d'ADN représente la cible la plus sensible pour les rayonnements ionisants [POU01].

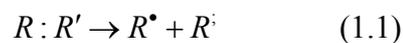
4.3 - Les effets indirects

L'eau est l'élément majeur constituant des systèmes biologiques, elle représente 70% de la masse d'une cellule humaine [ALB98]. Par conséquent, l'action directe des rayonnements sur les molécules d'eau conduit en final à la formation de radicaux chimiques très réactifs. On parle de la radiolyse de l'eau.

Les dommages induits par les produits de ce processus sont appelés les effets indirects. Leurs actions interviennent principalement au cours de la phase chimique.

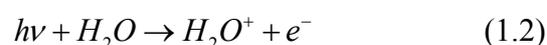
La radiolyse de l'eau

Le résultat principal de la radiolyse consiste en la rupture de liaison covalente de la molécule d'eau et la production de radicaux libres. Une liaison de covalence (:) est constituée par une paire d'électrons appariés dont les spins sont opposés. Lors de la rupture d'une telle liaison, chaque fragment emporte avec lui un électron non couplé, appelé électron célibataire.



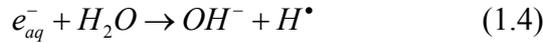
Un fragment moléculaire comportant un électron célibataire est appelé *radical libre* et noté: R^{\bullet} . La présence de cet électron non couplé confère au radical une grande réactivité chimique; l'existence du radical est très éphémère (10^{-9} sec).

Les phénomènes d'interaction initiaux sont l'ionisation (1.2) et l'excitation (1.3) de la molécule d'eau:





L'électron éjecté lors de l'ionisation forme ce qu'on appelle un électron hydraté. Sa durée de vie est de l'ordre de quelques microsecondes. Il contribue à la formation des radicaux d'hydrogène par la réaction suivante:



En un temps de l'ordre de 10^{-12} secondes, les molécules excitées donnent lieu à des réactions de désintégration:



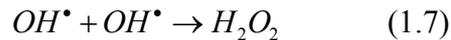
L'eau ionisée H_2O^+ se désintègre en un ion d'hydrogène et un radical libre très actif, le OH^\bullet :



En résumé, les réactions précédentes donnent naissance à la formation de radicaux hautement réactifs qui sont de deux types différents: oxydants: OH^\bullet et réducteurs: e_{aq}^- et H^\bullet .

Ces constituants vont provoquer des réactions qui conduisent à la création de nouvelles molécules ou radicaux.

Ainsi environ 10^{-7} secondes après le passage de la particule dans le milieu, on trouve des radicaux ou nouvelles molécules dispersés autour de la trajectoire de la particule ionisante. Comme par exemple la formation du peroxyde d'hydrogène, hautement réactif:

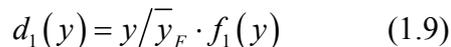


La présence d'oxygène dans le milieu peut aussi augmenter la production de certains radicaux libres suivant l'équation suivante :



Deux cas peuvent être distingués en fonction du transfert d'énergie linéique des particules incidentes:

- Le transfert est très élevé. Etant donné que la densité d'ionisation est forte, les radicaux OH^\bullet et H^\bullet sont proches les uns des autres. On a donc simultanément les trois types de réactions de recombinaisons suivantes:

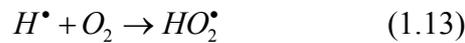


Ceci permet de comprendre notamment la formation de H_2O_2 , même en absence d'oxygène lors de l'irradiation par des particules de fort transfert d'énergie.

- Le transfert est faible. La probabilité de rencontre de deux radicaux OH^\bullet (ou deux radicaux H^\bullet) est faible. La seule recombinaison possible est donc la suivante:

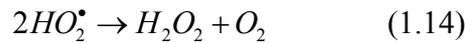


Les réactions qui se produisent entre 10^{-6} et 10^{-3} secondes après le passage de la particule dépendent de plusieurs facteurs comme la présence ou non d'oxygène dissout. Si de l'oxygène est dissout dans l'eau (ce qui est le cas des tissus vivants où il y a en moyenne 8×10^{17} molécules d' O_2 par cm^3), la probabilité d'une réaction entre H^\bullet et O_2 est importante:



et le radical HO_2^\bullet est beaucoup plus stable que H^\bullet et OH^\bullet .

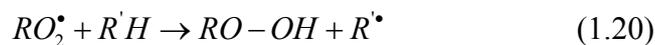
Lorsqu'il n'y a pas d'autres molécules dissoutes que O_2 , les radicaux HO_2^\bullet se recombinaient entre eux:



L'oxygène lui-même peut contribuer à la production des radicaux suivant plusieurs équations:



De la même manière que l'oxygène dissout dans l'eau pure conduit à la formation du peroxyde d'hydrogène y , les solutions organiques $R-H$ produisent des peroxydes $R-O_2H$ en présence d'oxygène:



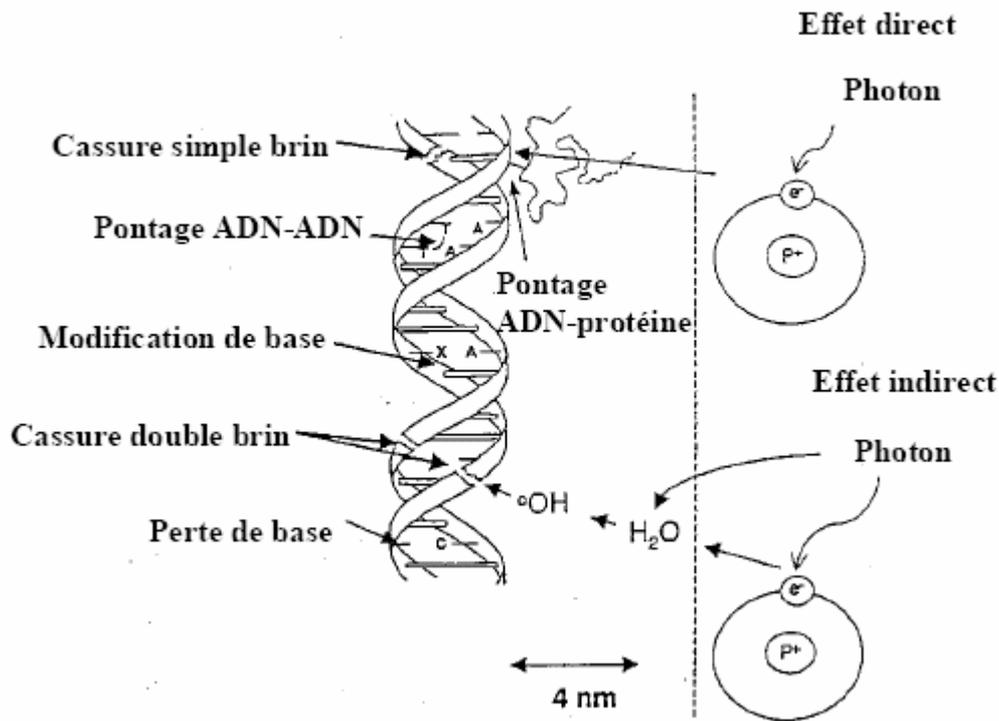


Figure (6): Représentation des effets directs et des effets indirects des rayonnements sur la molécule d'ADN.

Effet oxygène

Tous les radicaux décrits précédemment sont toxiques et sont favorisés par la présence d'oxygène d'où l'effet sensibilisant de celui-ci. En d'autres termes, la présence d'oxygène permet d'accroître l'efficacité des rayonnements en favorisant la formation de peroxydes qui peuvent persister longtemps après l'irradiation.

Dans le cas des forts transferts d'énergie, l'effet oxygène revêt une moindre importance. Ce qui constitue un point d'intérêt supplémentaire dans l'utilisation des ions légers en radiothérapie. En effet, il y a formation de peroxyde avec les rayonnements de transfert d'énergie élevée en l'absence d'oxygène.

On en conclut que lors des irradiations à faible transfert d'énergie, les lésions de l'ADN sont majoritairement produites par les effets indirects des radiations. Dans ce cas, la présence d'oxygène potentialise la production de radicaux libres et accroît les effets biologiques.

En conclusion, une grande partie des dommages induits par des radicaux libres n'affecte pas le fonctionnement de la cellule d'une manière très sévère. Mais, les radicaux libres peuvent attaquer la molécule d'ADN ce qui peut provoquer des problèmes dans le fonctionnement de la cellule et causer la mort cellulaire. Les effets indirects des rayonnements ionisants se résument alors par les contributions des radicaux libres aux dommages de la molécule d'ADN.

5 – Lésions radioinduites

Comme on a déjà expliqué dans les paragraphes précédents, les effets des rayonnements sur les cellules vivantes peuvent être des effets directs causés par les particules incidentes ou aussi des effets indirects causés par les particules secondaires induites dans le milieu. Les dommages créés concernent plusieurs parties de la cellule irradiée comme par exemple la membrane cellulaire, le cytoplasme, le noyau cellulaire et la molécule d'ADN. Cependant, il est à noter que certaines lésions de l'ADN provoquées par les rayonnements ne sont pas directement visibles mais se traduisent par des anomalies au niveau des chromosomes qui sont le support du matériel génétique.

5.1 – Lésions de l'ADN

Les dommages de l'ADN sont considérés comme étant le mécanisme principal des effets des rayonnements. Une discussion détaillée des effets des rayonnements à la molécule d'ADN se trouve dans Pouget and Mather (2001) [POU01].

Dans certains, cas l'irradiation du cytoplasme ou de la membrane cellulaire peut provoquer des dommages sérieux à la cellule et induire des mutations et l'inactivation cellulaire. L'effet des rayonnements sur les protéines peut aussi provoquer des effets importants [BEG03].

Cinq grands types de modifications de la molécule d'ADN ont été identifiés [NAT]:

- les cassures de brins d'ADN
- les modifications de la structure chimique des bases puriques et pyrimidiques
- la création de sites abasiques
- la formation de pontages ADN-protéines
- la formation d'adduits.

La figure (6) représente ces types d'altérations qui peuvent être induits soit par effets directs soit par effets indirects.

Les cassures

La rupture de brin d'ADN peut se faire sur un brin ou bien sur les deux brins (cassure simple-brin ou double-brin). Si deux cassures simple-brin se produisent dans un intervalle de 10 à 20 paires de bases elles peuvent former une cassure double-brin. Des études estiment qu'une dose déposée de 1Gy peut induire entre 500 et 1000 cassures simple-brin et 40 cassures double-brin par cellule [POU01], [GOO94] et [NIK03]. Les cassures double-brin sont considérées comme les responsables majeurs de l'inactivation cellulaire. Les effets des rayonnements dépendent aussi de la distribution spatiale des énergies déposées dans la cellule. Si le nombre de cassures formées, dans un endroit restreint de la molécule, augmente, ces cassures peuvent former des lésions complexes difficilement réparables par la cellule. Les cassures de brins peuvent être produites par les interactions directes des particules incidentes avec l'ADN ou aussi par les attaques des radicaux libres et des espèces chimiques créées dans le milieu.

			INTRACHANGES	Chromatid aberrations	
normal	gap	fragment			
				INTERCHANGES	
normal		exchanges			
				INTRACHANGES	Chromosome aberrations
normal	terminal deletion	inversion	interstitial deletion		
				INTERCHANGES	
normal	dicentric and fragments		interchanges		

Figure (7): Les différentes aberrations chromosomiques et chromatidiques causées par des irradiations d'après Pouget and Mather (2001) [TUB86].

Les altérations de bases

Ces altérations résultent de l'attaque des radicaux libres, le radical OH^\bullet étant le plus réactif. Les réactions principales sont l'addition du radical OH^\bullet sur la double liaison des bases pyrimidiques (cytosine, thymine) et des bases puriques (adénine, guanine). Il en résulte une pléthore de bases modifiées qui sont pour certaines stables et pour d'autres instables et se décomposent en produits plus stables. Environ une vingtaine de bases modifiées ont été mises en évidence et dont pour certaines le pouvoir mutagène a été mis en évidence in vitro. [CAD99] [WAL98]. Il a été montré que les effets directs produisaient aussi ces mêmes types de bases altérées mais dans des proportions différentes.

Les pontages

Les radicaux peuvent aussi être impliqués dans les pontages ADN-protéines quand ils sont produits à la fois dans les protéines et l'ADN. Les pontages ADN-protéines impliquent principalement les acides aminés tyrosine des protéines et les bases pyrimidiques de l'ADN.

Addition à des bases de l'ADN de produits issus de la peroxydation lipidique

Ces produits issus de la peroxydation lipidique sont en général des aldéhydes et réagissent avec les bases des acides nucléiques pour former de multiples adduits.

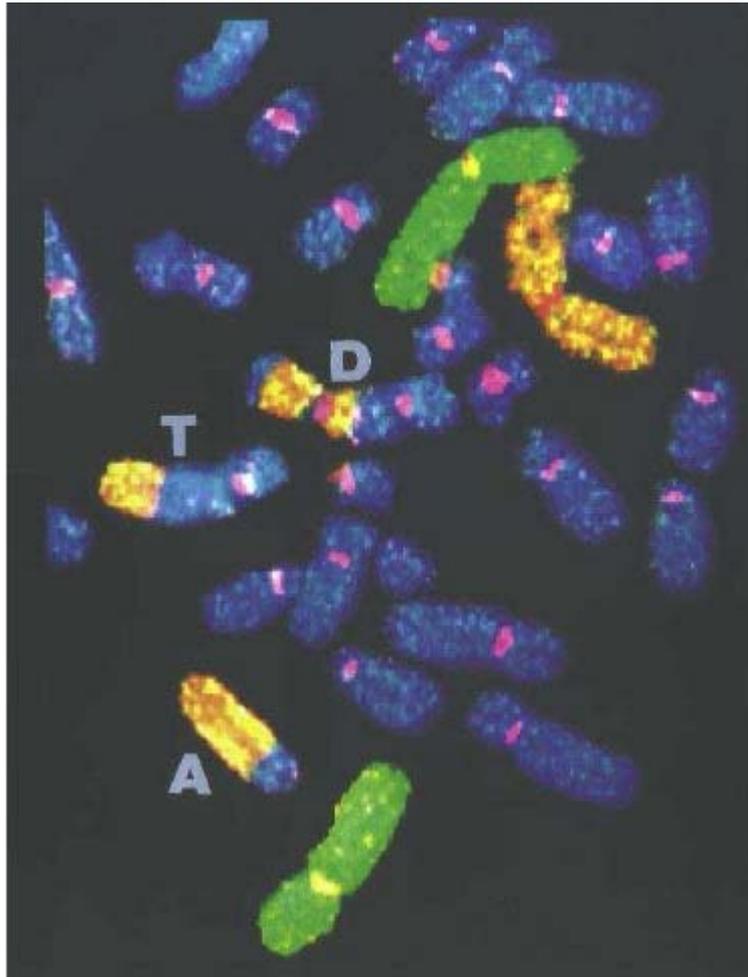


Figure (8): Exemple de dommages chromosomiques induits par des irradiations. Le chromosome A étant un fragment acentrique (voir la figure (7)), le chromosome D dicentrique et T un fragment de translocation [ALB98].

5.2 - Aberration chromosomiques et chromatidiques

A l'échelle des chromosomes, des réarrangements ont été observés. Ces réarrangements peuvent avoir lieu dans un même chromosome ou aussi entre deux chromosomes différents. La figure (7) montre les différentes aberrations chromosomiques et chromatidiques causées par les rayonnements d'après [POU01]. La figure (8) montre un exemple d'aberration, le chromosome A étant un fragment acentrique (voir la figure (7)), le chromosome D dicentrique et T un fragment de translocation [ALB98].

Les cassures double brin non réparées ou incorrectement réparées mènent à des délétions ou des aberrations chromosomiques. Les aberrations chromosomiques résultent de cassures non réparées (fragment, délétion), d'une réparation incomplète du chromosome, ou d'échange de matériel entre au moins deux chromosomes (translocation, dicentrique). Si l'irradiation se produit après la réplication de l'ADN, en général une seule chromatide présente une anomalie (aberration chromatidique). Les aberrations chromosomiques ou chromatidiques sont en général létales pour la cellule,

cependant les inversions ou translocations sont plus stables et peuvent persister après plusieurs divisions cellulaires.

5.3 – Lésions de la membrane cellulaire et du cytoplasme

La membrane cellulaire a toujours été considérée comme une cible secondaire des rayonnements ionisants. Bien qu'il faille une dose de 10 Gy pour produire un effet direct sur la membrane cellulaire, plusieurs études montrent que les effets indirects des rayonnements, peuvent induire des réponses cellulaires importantes. Ces effets indirects, peuvent être inhibés par des antioxydants comme la vitamine E et la vitamine C et des enzymes comme la catalase et la glutathion peroxydase. Une description plus détaillée des mécanismes d'interactions peut être trouvée dans la référence [WEB4]. La membrane joue aussi un rôle « container » des oncoprotéines (bcl-2 par exemple) qui peuvent inhiber la translocation des protéines p53 au noyau et ainsi influencer la production des céramides. La céramide étant un porteur de message important qui intervient lors de la mort par apoptose. La membrane est aussi la source des récepteurs de cytokine comme ceux du facteur de croissance épidermique (FCE) et du facteur de nécrose tumorale (FNT). Ainsi on peut déduire que les lésions de la membrane cellulaire peuvent affecter d'une manière importante la prolifération et induire la mort de la cellule.

Des irradiations du cytoplasme avec des particules alpha peuvent aussi induire des mutations. Des expériences montrent que l'irradiation du cytoplasme ou de la membrane cellulaire peut causer des instabilités génomiques induisant des altérations génétiques [MAN97].

Le phénomène d'effet de voisinage (« Bystander ») est essentiellement un effet de signalisation intercellulaire par lequel des cellules endommagées par l'irradiation ionisante transmettent des signaux aux cellules voisines initialement non traversées par le rayonnement, soit directement par des connexions inter-cellulaires, soit indirectement par l'intermédiaire du milieu environnant.

La probabilité de l'effet de voisinage augmente après irradiation du cytoplasme. Des « signaux » extracellulaires se propageant d'une cellule irradiée à une cellule voisine non irradiée peuvent y induire des dommages en affectant la structure de la molécule d'ADN [IYE00].

6 – Les principaux processus de réparation

On s'intéressera uniquement aux dommages de la molécule d'ADN qui sera considéré le dommage le plus important causé par les irradiations, dans notre étude.

Suite à une irradiation, La réponse d'une cellule à des irradiations se fait suivant plusieurs étapes. Les lésions provoquées par les rayonnements sont détectées par la cellule.

Pendant le processus de la réparation, le cycle de prolifération de la cellule est ralenti ou arrêté.

Avant chaque passage d'une phase à une autre, différents tests de vérifications sont fait par la cellule sur l'état de la molécule d'ADN, par exemple lors du passage de la phase G1 à la phase S, pendant la phase S et lors du passage de la phase G2 à la phase M. Ainsi, le cycle cellulaire peut être arrêté si des dommages sévères sont détectés. Si les dommages induits par les radiations ont été correctement réparés, la cellule continue son cycle de prolifération normalement.

La détection des dommages de l'ADN est le résultat de plusieurs processus enzymatiques déclenchés par la cellule. Les protéines principales actives durant ce processus sont:

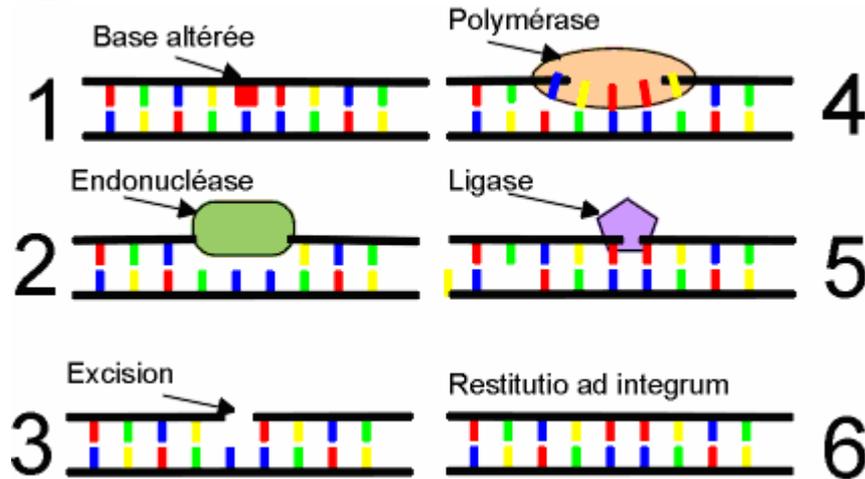


Figure (9): Représentation des différentes étapes de réparation de la molécule d'ADN [WEB4].

- les p53 qui joue un rôle important dans la protection du génome.
- les protéines kinase qui sont liées à la détection et la réparation des cassures doubles brins.
- les PARP (Poly ADP-Ribose Polymérase) qui préviennent les recombinaisons illégitimes de la molécule d'ADN. Elles préparent aussi l'ADN à la réparation en liant les extrémités libres d'ADN et en attirant d'autres protéines.
- l'ATM (ataxia telangiectasia mutated) qui contribue à la vérification du bon fonctionnement du cycle cellulaire et de la stabilité du génome.

L'avancement d'une cellule dans son cycle de prolifération est gouverné par des complexes de protéines appelées cyclines et par des kinases qui dépendent des cyclines. Les concentrations des différentes cyclines changent au cours du cycle cellulaire. Si un dommage d'ADN est détecté, la cascade de signaux correspondants est déclenchée ce qui entraîne un changement dans le taux des cyclines et empêchera la cellule de passer à la phase suivante de son cycle de prolifération. On a montré expérimentalement qu'une simple lésion double-brin suffisait à induire une augmentation du taux de p53. De même, un trou d'environ 30 à 40 bases dans la traduction de l'ADN sur un simple brin suffit également à provoquer une augmentation du taux de p53 et l'arrêt du cycle cellulaire. Le mésappariement de bases ou l'insertion ou la délétion de bases est un autre mécanisme déclenchant.

Le cycle cellulaire arrêté en phase G1, met la cellule dans une phase de transition appelée la phase G0, afin d'éviter la réplication de la molécule d'ADN endommagée.

Une fois l'ADN réparé, le passage à la phase suivante, la phase S, est permis. La même chose se produit si la cellule est irradiée dans sa phase S: les cellules irradiées à la fin de la phase S ou dans la phase G2 s'arrêtent dans la phase G2. Les dommages de bases mal réparés conduisent à des mutations qui apparaissent durant les réplifications, ce qui peut contribuer au processus de la carcinogenèse. Les cassures simple et double-brins peuvent aboutir à des aberrations chromosomiques ou même la mort cellulaire [WEB4].

La réparation d'un brin endommagé se fait essentiellement par un mécanisme de suture ou d'excision du dommage. Par contre, les dommages de bases sont réparés par excision qui convertit les dommages de bases en cassures simple-brin. La première phase de la réparation consiste dans la reconnaissance de la lésion, impliquant une enzyme particulière, pour aboutir à l'excision de la base altérée ou du nucléotide altéré. On aboutit à un brin de DNA dépuriné ou dépyrimidé en un point. L'excision de la base altérée concerne les altérations mineures, elle aboutit à une lésion minimale et s'effectue en une heure; l'excision d'un nucléotide altéré provoque un trou de 10 à 30 nucléotides et nécessite plus de 24 heures pour se compléter.

Dans un second temps, une endonucléase va effectuer la brèche dans le brin d'ADN. La réparation s'effectue ensuite, faisant intervenir une polymérase, puis une ligase, et aboutit à un ADN identique à ce qu'il était avant la lésion.

Les différentes étapes de la réparation d'un dommage de base sont résumées dans la figure (9):

(1), la constatation de l'altération (rôle de la protéine p53).

(2-3), excision de la base altérée ou du nucléotide altéré élargissement du trou provoqué par une endonucléase.

(4), la polymérase peut agir.

(5), une ligase permet la liaison des brins d'Okazaki.

(6), la réparation est complète.

7 – Les dommages résiduels et la mort cellulaire

A l'échelle cellulaire

L'effet des irradiations peut conduire à la mort cellulaire par plusieurs mécanismes comme la mort mitotique, la nécrose ou l'apoptose.

La mort mitotique peut être définie comme l'incapacité de la cellule à accomplir une mitose normale. C'est la mort la plus fréquente des cellules après l'irradiation. Une altération de l'ADN couplée à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle du cycle cellulaire permet à la cellule d'entrer en mitose malgré les dommages non réparés, ce qui peut induire la mort mitotique. Dans ce cas, on observe des événements communs à

l'apoptose aussi comme l'activation des caspases et la perméabilisation des membranes mitochondriales.

La nécrose est une forme de mort dite passive qui suit le passage des cellules en mitose contenant des cassures de l'ADN et des aberrations chromosomiques. La nécrose est caractérisée par une perte précoce de la perméabilité membranaire, dilatation de vésicules cytoplasmiques, et une fragmentation aléatoire de l'ADN.

A la différence de la nécrose, l'apoptose affecte en général des cellules isolées, aboutissant à un processus de condensation et de fragmentation. Les premières manifestations morphologiques de l'apoptose se caractérisent par une compaction et une marginalisation de la chromatine nucléaire, une convulsion des membranes nucléaires et cytoplasmique, une condensation du cytoplasme. Le noyau se fragmente ensuite, chaque fragment entouré d'une double enveloppe. Des corps apoptotiques (éléments cytoplasmiques et nucléaires) sont ensuite relargués, et vont être phagocytés par les cellules voisines, sans aucune réaction inflammatoire.

La cellule peut aussi mourir par senescence ou vieillissement qui peut être naturel ou dû à des dommages induits dans certaines parties de la cellule comme la mitochondrie par exemple en altérant leurs fonctionnements.

La figure (10) représente une comparaison entre les caractéristiques de l'apoptose et celles de la nécrose.

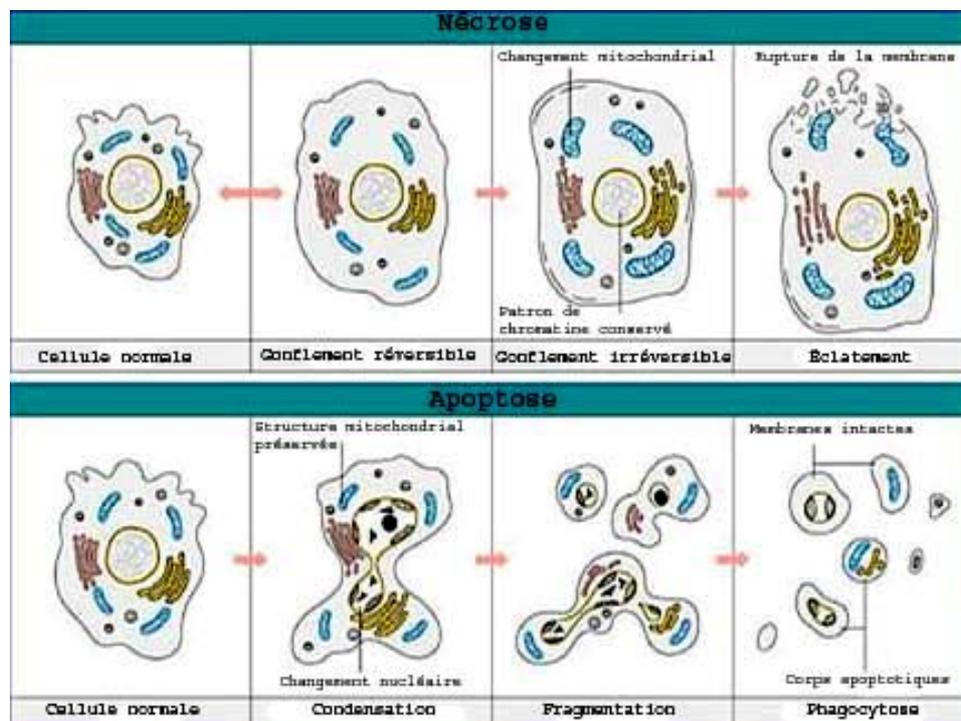


Figure (10): Représentations des caractéristiques de la cellule observées lors de la nécrose et l'apoptose. La nécrose se caractérise par le gonflement de la cellule jusqu'à son éclatement alors que l'apoptose se définit par une condensation de la cellule, une fragmentation du noyau et la formation de corps apoptotique [WEB5].

Les effets des rayonnements aux cellules peuvent se manifester après plusieurs générations cellulaires. Des instabilités génétiques peuvent se révéler au niveau des mutations et des aberrations chromosomiques qui induisent un rendement apoptotique sur plusieurs générations cellulaires.

A l'échelle tissulaire

Dans un tissu normal, le cycle de prolifération est réglé de manière à être en équilibre avec la mort cellulaire [ALB98]. Toutes les cellules d'un tissu normal n'ont pas les mêmes fonctions biologiques. Au sein de celles-ci, on distingue les cellules souches, ou cellules capables de se reproduire elles-mêmes, en donnant deux cellules différentes : une identique à elle-même (prolifération sans modification du phénotype) et l'autre débutant le processus de différenciation, qui permet aux tissus de l'organisme d'avoir des fonctions spécialisées. La figure (11) montre une représentation de la division des cellules souches et du processus de différenciation :

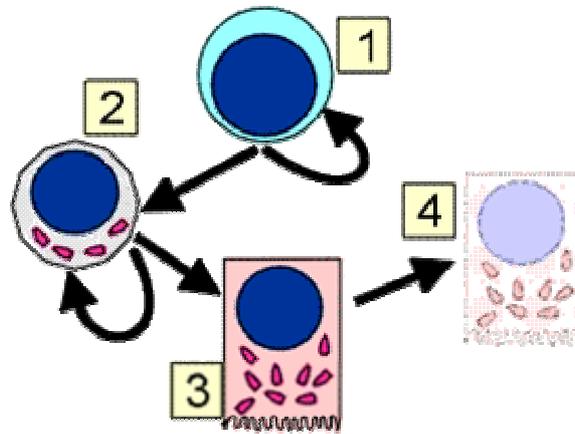


Figure (11): Représentation de la notion de cellule souche et du processus de différenciation [WEB4].

(1), la cellule souche se divise en donnant une autre cellule souche et une cellule fille plus différenciée.

(2), celle-ci peut encore se diviser et donner une cellule plus (ou complètement) mature.

(3), la cellule mature exerce son activité. La seule évolution possible est vers la mort cellulaire.

Les cellules souches sont peu nombreuses dans le tissu normal, et leur taux de multiplication est très variable d'un tissu à l'autre : pratiquement nul pour certains tissus en dehors d'une agression externe (exemple, les cellules hépatiques), ou permanent mais à un taux variable selon les stimulus externes.

Dans la plupart des cas, les dommages induits par des irradiations touchent la cellule dans sa phase mitotique c'est-à-dire lorsque la cellule est en train de se diviser. Ainsi, les cellules les plus affectées par ces irradiations sont les cellules souches.

Dans ce genre de tissus, l'intervalle de temps qui sépare l'irradiation et la manifestation des effets induits au tissu, correspond à la durée de vie moyenne des cellules matures. Dans ce cas, la réparation tissulaire dépend de la dose appliquée et du taux de survie des cellules souches.

Dans certains cas particuliers où les cellules souches ne sont pas séparées des cellules matures (comme dans le foie, les reins ou le système nerveux central) certaines cellules matures peuvent reprendre le cycle de prolifération.

Au niveau des organes la réaction dépend de la structure de l'organe irradié. Quelques organes comme le foie et les poumons maintiennent leurs fonctions même si une grande partie d'eux a été irradiée. D'autres organes de structures différentes peuvent être très sensibles, l'irradiation d'une petite partie de la moelle épinière conduit à un dysfonctionnement global de cet organe [STE97], [NIE93].

Références

- [WEB1] Wikipedia l'encyclopédie libre, <http://fr.wikipedia.org/>
- [WEB2] Action traitement, Structure Simplifiée d'une cellule humaine, <http://www.actions-traitements.org/spip.php?article527>
- [WEB3] Image de génétique, biotech, embryologie, <http://www.coll-outao.qc.ca/bio/Imagebiologie/Image%20genetique%20biotech.htm>
- [BAS04] Bassaglia Y.: Biologie Cellulaire 2ème édition, collection « Sciences fondamentales », Septembre (2004).
- [STE97] Steel G.G. (Ed.): Basic clinical radiobiology. Arnold, London, (1997).
- [WEB4] Cours d'oncologie Université de Montréal <http://www.radiol.umontreal.ca/documents/oncologie/presentationcours1b.pdf>
- [POU01] Pouget J.P., Mather S.J.: General aspects of the cellular response to low- and high-LET radiation. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 28(4), 541-561, (2001).
- [ALB98] Alberts B., Bray D., Johnson A., et al: Essential Cell Biology: An Introduction to the Molecular Biology of the Cell. Garland Publishing, (1998).
- [BEG03] Begusov'a M.: Radiobiology. Lecture series, Faculty of Nuclear Sciences and Physical Engineering of the Czech Technical University in Prague (2003).
- [NAT] Gault N.: Réponse précoce aux rayonnements ionisants : effets moléculaires et cellulaires C.E.A. Direction des sciences du vivant Département de Radiobiologie et Radiopathologie 18, route du panorama, 92265 Fontenay aux Roses cedex.
- [GOO94] Goodhead D.T.: Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. International Journal of Radiation Biology 65 (1), 717, (1994).
- [TUB86] RADIOBIOLOGIE par M.Tubiana, J Dutreix et A Wanmbersie, Ed Hermann (1986).
- [NIK03] Nikjoo H.: Energy deposition and biological response. 9th Workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine and 3rd European Network for Light Ion Hadron Therapy Meeting, Lyon France, (2003).
- [CAD99] Cadet J. et al.: Hydroxyl radicals and DNA base damage. Mutation research, 424, pp 9-21, (1999).
- [WAL98] Wallace S.: Enzymatic processing of radiation-induced free radical damage in DNA. Radiation research, 150 S60-S79, (1998).

[GRA00] Gray Laboratory Research Report. Gray Laboratory Cancer Research Trust, Middlesex (UK), (2000).

[GRA02] Gray Cancer Institute Research Report. Gray Cancer Institute, Middlesex (UK), (2002).

[MAN97] Manti L., Jamali M., Prise KM., Michael BD., Trott KR.: Genomic instability in chinese hamster cells after exposure to X-Ray or alpha particles of different mean linear energy transfer. *Radiat.Res*, 147:22-28, (1997).

[IYE00] Iyer R, Lehnert BE.: Effects of ionizing radiation in targeted and non targeted cells. *Arch Biochem Biophys*, 376:14-25, (2000).

[WEB5] Poulin L., Université Laval, Collection thèses électroniques, <http://www.theses.ulaval.ca/2005/23101/ch01.html>, (2005).

[NIE93] Niemierko A., Goitein M.: Modeling of normal tissue-response to radiation – the critical volume model *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 25 (1), 135-145, (1993).

Chapitre II

Généralités physiques et Microdosimétrie

1 - Les interactions physiques des particules ionisantes avec la matière

En médecine et en biologie, les rayonnements ionisants rencontrés sont principalement constitués soit par des particules matérielles chargées (électrons, protons, deutons, ions...) ou neutres (neutrons), soit par des photons (essentiellement les rayons X et γ). Les radiations ionisantes peuvent être donc divisées en deux types :

- Les radiations ionisantes non chargées comme les photons (rayonnement électromagnétique) et les neutrons.
- Les radiations ionisantes chargées comme les électrons, les protons, les particules alpha et les ions ...

Ces rayonnements ionisants ont en commun la propriété de provoquer des ionisations dans les milieux matériels où ils pénètrent, c'est-à-dire l'éjection d'un ou de plusieurs électrons de l'édifice atomique ou moléculaire rencontré. Les ionisations sont à l'origine des effets biologiques constatés sur les milieux vivants. En effet, lorsqu'une particule traverse un milieu biologique les premières interactions qui se produisent sont des processus de transfert d'énergie entre la particule incidente et les atomes ou les molécules du milieu. La nature de ces processus dépend du type de la particule, de son énergie ainsi que de la nature du matériau traversé. Ce paragraphe résume brièvement les différentes interactions que peuvent subir les particules les plus souvent utilisées en radiothérapie clinique.

1.1 - Les radiations ionisantes non chargées

Rayonnements électromagnétiques (X γ)

La plupart des sources de radiation électromagnétique, utilisées en radiothérapie, émettent des photons avec une énergie allant de quelques KeV (rayon X mous) à 50 MeV (bêta-tron médical).

Le comportement des rayonnements électromagnétiques dans la matière est fondamentalement différent de celui des particules chargées. En une seule interaction, le photon peut être complètement absorbé et disparaître. Mais, à l'inverse, il est susceptible de traverser des quantités importantes de matière (par exemple un centimètre d'épaisseur de plomb) sans interagir du tout, ce qui est exclu pour les particules chargées qui, en pénétrant dans un milieu, cèdent immédiatement de l'énergie à un grand nombre d'électrons du milieu.

Les photons dans cette gamme d'énergie transfèrent leur énergie aux molécules du milieu traversé, selon différents mécanismes d'interaction:

- l'effet photoélectrique
- l'effet Compton
- la production de paires
- la production photonucléaire,
- La diffusion Rayleigh,

Les trois premiers mécanismes (effet photoélectrique, diffusion Compton et production de paires) jouent un rôle majeur. Il résulte de ces trois effets la mise en mouvement de particules secondaires (électrons, positrons). Les électrons secondaires énergétiques sont appelés rayons delta, et représentent une façon indirecte pour la particule initiale de transférer son énergie au milieu.

L'effet photoélectrique est le mode dominant d'interaction pour les photons de basse énergie et le mécanisme dominant de transfert d'énergie aux électrons secondaires. Le photon γ est totalement absorbé lors de l'interaction, et l'énergie cinétique transférée à l'électron atomique, $d_1(\gamma)$, est égale à:

$$T = h\nu - E_b \quad (2.1)$$

Où E_b est l'énergie de liaison d'un électron atomique et $h\nu$ l'énergie initiale du photon incident. Comme les énergies de liaison sont relativement faibles, l'énergie de l'électron secondaire est à peu près égale à celle du photon incident.

L'atome se trouve alors dans un état excité et son retour dans l'état fondamental peut se faire par deux processus:

- Le mode de désexcitation radiatif correspond à l'émission d'un rayonnement de fluorescence, dont le spectre de raies discontinu est caractéristique du matériau cible.
- Le mode de désexcitation non radiatif ou électronique est également connu sous le nom "d'effet Auger".

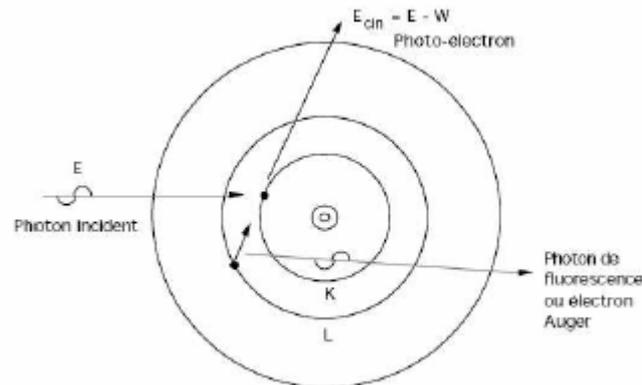


Figure (12): Interaction d'un photon par effet photoélectrique.

La figure (12) représente l'interaction d'un photon par effet photoélectrique et la désexcitation radiative de l'atome cible avec émission d'un photon de fluorescence ou d'un électron Auger.

La désexcitation non radiative est prépondérante dans le cas d'atomes cibles légers (C, N, O) qui subissent principalement des photo-ionisations en couche K et deviennent donc émetteur d'électrons Auger. Puisqu'une vacance électronique initialement produite par le photon incident conduit à deux nouvelles vacances électroniques qui à leur tour peuvent en produire autant, toute une cascade électronique peut être produite selon des probabilités tabulées. L'atome est finalement laissé dans un état de multiples ionisations.

La figure (13) représente la transition radiative d'un atome ionisé avec émission d'un rayonnement électromagnétique (a), et la transition Auger avec émission d'un électron Auger (b).

La diffusion Compton domine dans le domaine des énergies intermédiaires (quelques dixièmes de MeV à quelques MeV). L'énergie T de l'électron Compton après interaction avec le photon incident d'énergie $h\nu$ est égal à :

$$T = h\nu - \frac{h\nu}{1 + \left(\frac{h\nu}{m_0c^2}\right)(1 - \cos\theta)} \quad (2.2)$$

Où θ est l'angle de diffusion de photon incident.

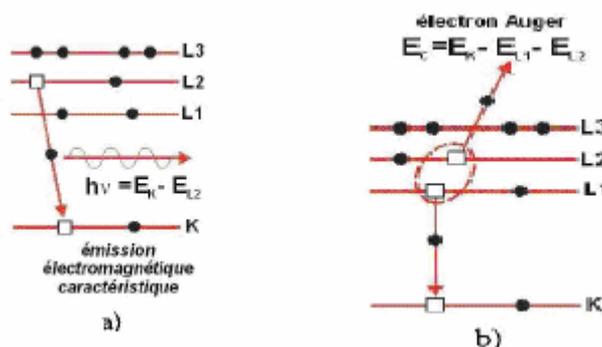


Figure (13): Transition radiative, désexcitation de l'atome par émission d'un photon de fluorescence (a). Transition Auger, désexcitation de l'atome par transition Auger (b).

La production de paire d'électron positron est le mécanisme dominant pour des énergies au delà du 5 MeV. Il intervient dans le champ coulombien du noyau atomique et nécessite un seuil en énergie de 1.022 MeV.

La diffusion cohérente Rayleigh est une diffusion élastique du photon sur un électron atomique. L'énergie du photon reste inchangée du fait que le photon est diffusé par l'ensemble de l'atome sans transfert d'énergie.

Les interactions photonucléaires interviennent entre un photon d'énergie au moins de quelques MeV et le noyau. Le résultat consiste en la production d'un proton et d'un neutron. La contribution aux doses déposées, due aux réactions de photoproduction (γ, n), est négligeable pour des photons d'énergie inférieure à 10 MeV et pour des éléments de faible numéro atomique Z .

La figure (14) montre la section efficace d'interaction des photons avec le plomb, par rapport à leur énergie incidente. On peut voir la domination de l'effet photoélectrique entre 10 keV et 500 keV, l'effet Compton entre 1 MeV et 4 MeV et la création de paire pour les énergies plus grandes que 5 MeV.

En général, l'énergie d'un faisceau de photons traversant un matériau ne change pas mais c'est l'intensité du faisceau qui change. Ainsi le nombre de photons qui traversent le matériau diminue suivant une loi exponentielle. L'intensité d'un faisceau traversant un matériau quelconque peut être décrite par l'expression suivante :

$$I(x) = I_0 \exp(-\mu \cdot x) \quad (2.3)$$

I_0 représente l'intensité initiale du faisceau incident.

μ le coefficient d'absorption du matériau.

x l'épaisseur de la cible.

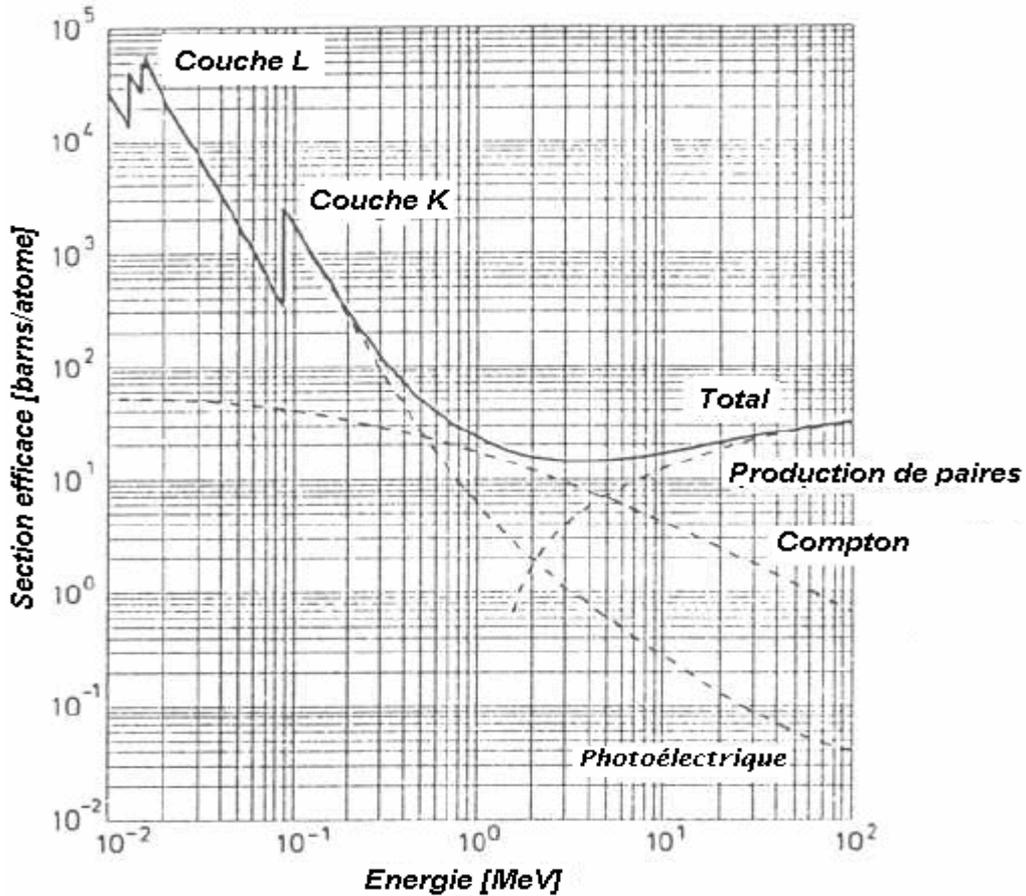


Figure (14): Section efficace totale d'interaction des photons dans le plomb en fonction de leur énergie.

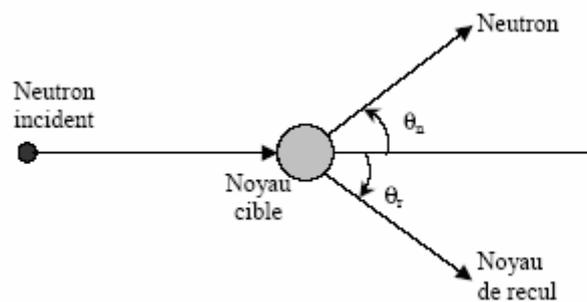


Figure (15): Diffusion élastique d'un neutron sur un noyau de $Z > 1$.

Les neutrons

Un grand nombre de réactions nucléaires produisent des faisceaux de neutrons. Un neutron n'a pas de charge et sa masse est de 1.674×10^{-27} kg. Les neutrons, à la différence des particules chargées, ne peuvent être accélérés mais peuvent être ralentis par chocs successifs sur les noyaux de la matière traversée.

Les neutrons sont souvent classés selon leur énergie, on appelle:

- Neutrons rapides, les neutrons dont l'énergie est supérieure à 0.8 MeV.
- Neutrons épithermiques : $1\text{eV} \leq E_n \leq 0.8 \text{ MeV}$.
- Neutrons thermiques les neutrons dont l'énergie est inférieure à 1 eV.

La plupart des interactions des neutrons rapides, avec les atomes du milieu sont des diffusions élastiques et des diffusions inélastiques. Pour les neutrons moins énergétiques, les captures radiatives et les réactions de fission et de fusion nucléaires deviennent dominantes.

La diffusion élastique est du type $n + A \rightarrow n + A$ où A est le noyau cible considéré. Dans ce type d'interaction, la structure interne du noyau n'est pas altérée. Le neutron incident est juste dévié de sa trajectoire initiale, comme le montre la figure (15), l'interaction se réduisant à un simple transfert d'énergie cinétique. Ce type d'interaction constitue le principal mécanisme de perte d'énergie du neutron dans les domaines intermédiaires et rapides.

L'énergie cinétique du neutron diffusé dans le système du laboratoire est donnée par la relation suivante:

$$T_n = T_0 \left(\alpha \cdot \cos \theta_n + \sqrt{1 - 2\alpha + (\alpha \cdot \cos \theta_n)^2} \right)^2 \quad (2.4)$$

Où

T_0 est l'énergie cinétique initiale du neutron,

$$\alpha = \frac{m}{m + M}$$

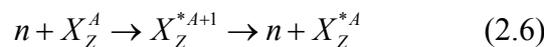
m est la masse du neutron

M est la masse du noyau cible

L'énergie cinétique du noyau de recul est donnée par:

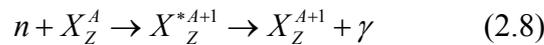
$$T_Z = T_0 - T_n \quad (2.5)$$

La diffusion inélastique s'effectue avec la formation d'un noyau intermédiaire appelé « noyau composé ». Le neutron incident est absorbé par le noyau cible formant ainsi un noyau composé qui se désintègre environ 10^{-17} s après la collision, en émettant un neutron et en laissant le noyau résiduel dans un état excité. Le noyau résiduel revient à l'état fondamental par l'émission d'un ou de plusieurs photons. La réaction s'écrit donc de la façon suivante:



Dans une réaction de diffusion inélastique, la quantité de mouvement et l'énergie totale sont conservées, mais l'énergie cinétique, par contre, ne l'est pas. En effet, une partie de l'énergie cinétique du neutron incident est transformée en énergie d'excitation du noyau résiduel. La diffusion inélastique est donc une réaction à seuil: le neutron doit posséder une énergie cinétique suffisante pour exciter le noyau au moins jusqu'au premier niveau. Signalons enfin que la section efficace de diffusion inélastique augmente généralement avec l'énergie du neutron incident et avec la masse du noyau cible.

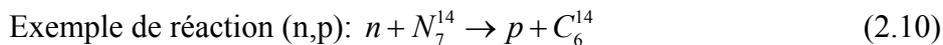
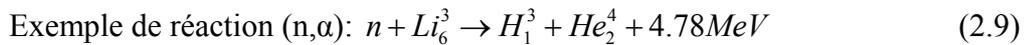
La capture radiative s'effectue également avec la formation d'un noyau composé par l'absorption d'un neutron incident. Le noyau ainsi formé possède une énergie d'excitation élevée qui est la somme de l'énergie cinétique du neutron incident et de son énergie de liaison dans le noyau composé. La désexcitation de ce noyau s'accomplit par l'émission d'un photon:



Le retour du noyau composé à son état fondamental peut s'effectuer par l'émission d'un seul photon très énergétique, ou progressivement par passage par des niveaux d'excitation intermédiaires, avec émission de plusieurs photons (on parle alors de cascade).

La capture radiative est de loin la réaction la plus importante des réactions d'absorption susceptibles de faire disparaître le neutron. Cette réaction sera donc utilisée en radioprotection, mais toute capture radiative est accompagnée d'émission de photons qui peuvent être assez énergétiques. Généralement, les sections efficaces de capture radiative varient, sauf exception aux énergies suffisamment éloignées d'une résonance, en $1/V$ où V représente la vitesse du neutron incident.

Dans les réactions de capture type (n,p) et (n, α), le noyau composé formé par l'absorption du neutron incident émet une particule chargée. Ces réactions se produisent plus facilement avec les noyaux légers qui opposent à l'émission d'une particule chargée une barrière coulombienne moins élevée.



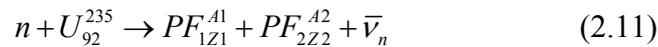
Dans les réactions de capture type (n, 2n), la désexcitation du noyau composé s'effectue par l'émission de deux neutrons. L'énergie de liaison moyenne des neutrons dans les noyaux est supérieure à 7.5 MeV pour la plupart des noyaux et ces réactions nécessitent généralement des seuils d'énergie des neutrons incidents supérieurs à 10 MeV. Ce phénomène de production de neutrons peut devenir important avec certains noyaux.

Les réactions de fission provoquées par les neutrons sont des réactions nucléaires particulières. Elles peuvent être provoquées assez facilement par des neutrons

	H	¹² C	¹⁶ O	¹⁴ N	³¹ P
(n,n')	-	315,08	212,01	65,33	-
(n,p)	-	-	42,79	44,47	90
(n,α)	-	62,3	162,01	80,37	120
Inélastiques	0,03	483,08	652,66	599,65	919,3
Elastiques	689,00	819,22	953,86	969,37	962,5
Totale	689,03	1302,30	1606,52	1569,02	1881,80

Table (2.1): Sections efficaces d'interaction pour des neutrons de 14 MeV sur divers noyaux (en mbarns).

d'énergie cinétique très faible sur certains noyaux lourds, mais l'énergie libérée est très élevée, généralement de l'ordre de 200 MeV.



Où $\bar{\nu}_n$ représente le nombre moyen de neutrons émis au cours de la fission. Les noyaux $PF_{1Z_1}^{A_1}$ et $PF_{2Z_2}^{A_2}$ sont appelés produits de fission (PF).

La table (2.1) rassemble les valeurs des sections efficaces d'interaction pour des neutrons de 14 MeV sur divers noyaux en mbarns.

Comme dans le cas des photons, l'intensité d'un faisceau de neutrons est atténuée dans le matériau qu'il traverse, suivant la loi exponentielle décrite par l'équation (2.3).

Dans la matière biologique, l'eau étant le constituant majeur, la plupart des interactions des neutrons produisent des protons de recul dans le milieu. Les ions de recul sont caractérisés par leur haut transfert d'énergie linéique et donc par leur efficacité biologique élevée. Ce qui rend les neutrons très efficaces au niveau biologique.

1.2 - Les radiations ionisantes chargées

L'interaction des particules chargées avec la matière est différente de celle des rayonnements électromagnétiques. La figure (16) représente un faisceau de particules chargées de masse M_1 , de charge Z_1 et d'énergie E_1 qui traverse une épaisseur Δx du milieu. Après la traversée d'une épaisseur Δx la distribution en énergie, ainsi que la distribution angulaire sont modifiées.

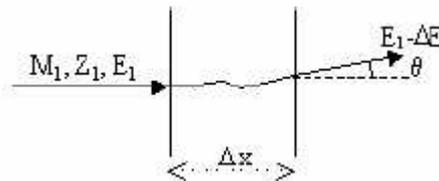


Figure (16): Interaction des particules chargées avec la matière.

Après l'interaction avec l'épaisseur Δx de milieu, les particules ont perdu une partie ΔE de leur énergie; la distribution en énergie est décalée vers la gauche de $\langle \Delta E \rangle$ et élargie. La modification de la distribution en énergie est appelée « straggling » en énergie. De même la distribution angulaire est également élargie. La modification de la distribution en angle est appelée « straggling » angulaire.

Lorsqu'une particule chargée traverse le milieu, elle lui transmet tout ou une partie de son énergie cinétique. Ce dépôt d'énergie s'effectue selon des processus qui dépendent:

- du type de particule.
- de son énergie. de la nature du matériau traversé.

L'énergie moyenne transférée lors d'une collision sur un centre diffuseur du milieu est:

$$\langle T \rangle = \frac{1}{\sigma_{tot}} \int_{T_{min}}^{T_{max}} T \cdot d\sigma(E, T) \quad (2.12)$$

Où σ représente la section efficace de transfert d'énergie.

La section efficace σ_{tot} est la somme des sections efficaces de collisions élastiques et inélastiques.

Le nombre moyen de collisions au cours de la traversée de Δx est:

$$\langle N \rangle = n \cdot \Delta x \cdot \sigma_{tot} \quad (2.13)$$

Où n est le nombre de centres diffuseurs par unité de volume.

La perte d'énergie moyenne s'écrit, dans le cas où les collisions sont indépendantes et où $\sigma(E)$ varie peu avec E (donc pour Δx petit).

$$\langle \Delta E \rangle = \langle N \rangle \langle T \rangle = n \Delta x \int_{T_{min}}^{T_{max}} T d\sigma(E, T) \quad (2.14)$$

Le pouvoir d'arrêt de la cible est représenté par la formule suivante:

$$\lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{\langle \Delta E \rangle}{\Delta x} = - \frac{dE}{dx} = n \int_{T_{min}}^{T_{max}} T d\sigma(E, T) \quad (2.15)$$

Les particules chargées lourdes (protons, ions)

Une particule chargée pénétrant dans un milieu, interagit avec les atomes du milieu et se ralentit. La force d'interaction dominante est la force coulombienne entre la particule incidente, chargée positivement, et les électrons atomiques, chargés négativement.

Les interactions avec les noyaux, que ce soit par l'intermédiaire des forces coulombiennes ou des forces nucléaires, sont exceptionnelles (environ 10^8 fois moins fréquentes qu'avec les électrons) et peuvent être négligées dans le processus de ralentissement. On distingue alors trois processus d'interaction majoritaires:

- Si l'interaction est assez intense, le transfert d'énergie peut être suffisant pour arracher un électron de l'atome auquel il était lié: c'est le phénomène d'*ionisation*. Il y a création d'une paire d'ions (ion positif et électron) dans le milieu.
- Si l'interaction est insuffisante pour créer une ionisation, il y a seulement *excitation*: l'électron change d'état quantique, l'excitation le fait passer d'un état initial, d'énergie de liaison E_0 , à un état final moins lié, d'énergie E_1 .
- Un troisième type de processus concerne la *capture électronique* au cours de laquelle le projectile capture, sur une de ses orbitales externes, un électron de l'atome cible.

Dans le cas où l'énergie transférée est notablement supérieure à l'énergie de liaison de l'électron, celui-ci (rayon delta) peut être à son tour responsable d'autres excitations ou ionisations.

Pour les particules chargées lourdes, l'ionisation et l'excitation des atomes ou des molécules sont pratiquement les seules causes du ralentissement. Elles s'accompagnent d'un changement d'état des atomes concernés; ce sont des collisions inélastiques.

L'énergie ΔE transférée à l'électron lors d'une collision peut être comprise entre zéro et une valeur ΔE_{\max} , observée dans un choc frontal et calculée en exprimant la conservation de l'énergie et de la quantité de mouvement, dans le cadre de l'approximation d'un électron au repos. ΔE_{\max} est donnée par l'expression suivante:

$$\Delta E_{\max} = \frac{4m_0M_1E_1}{(m_0 + M_1)^2} \quad (2.16)$$

Où

m_0 est la masse de l'électron au repos.

E_1 est l'énergie cinétique de la particule incidente.

M_1 est la masse au repos de la particule incidente.

La masse de la particule lourde étant très supérieure à celle de l'électron ($> 10^3$), on peut écrire:

$$\Delta E_{\max} = \frac{4m_0E_1}{M_1} \quad (2.17)$$

En fait, les très faibles transferts d'énergie sont beaucoup plus probables que les transferts d'énergie voisins de ΔE_{\max} parce que la probabilité de transfert varie en $1/(\Delta E)^2$. Le ralentissement des particules chargées lourdes s'effectue donc au cours d'un très grand nombre d'interactions à faible transfert d'énergie et leurs trajectoires peuvent être considérées comme rectilignes. Le ralentissement est un phénomène de nature statistique.

La force coulombienne, dépendant de l'inverse du carré de la distance, a une portée infinie: il en résulte que la particule interagit simultanément avec un grand nombre d'électrons et perd ainsi graduellement et continûment de l'énergie le long de sa trajectoire. Cette propriété permet de traiter le ralentissement des particules chargées comme un phénomène continu.

La figure (17) montre la profondeur du parcours de différents ions dans un tissu biologique par rapport à leurs énergies.

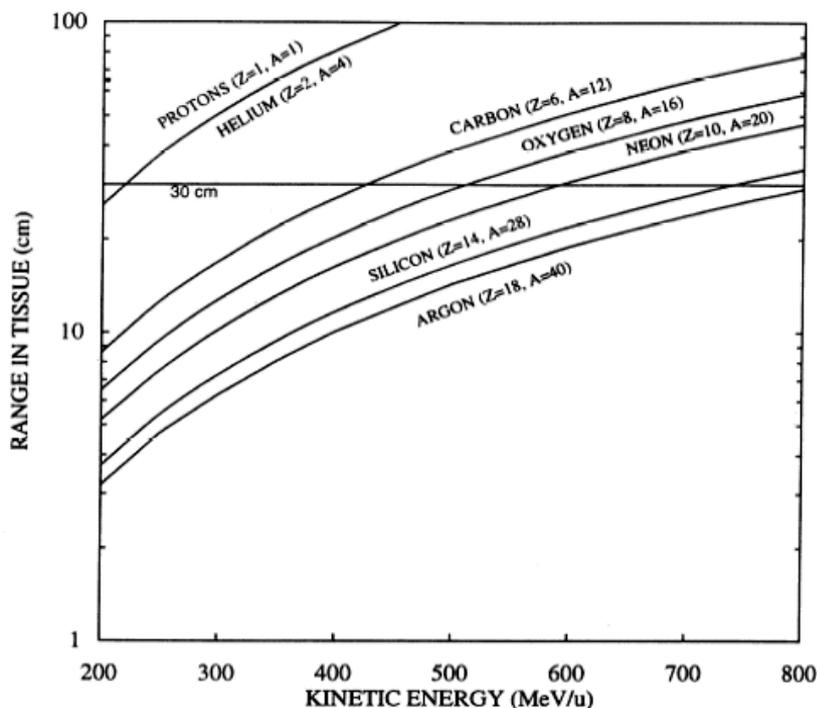


Figure (17): Profondeur du parcours de différents ions dans un tissu biologique par rapport à leurs énergies incidentes [AMA95].

Les particules chargées légères (électrons, positrons)

L'électron porte une charge électrique négative égale à -1.6×10^{-19} coulombs. La masse d'un électron est d'environ 9.11×10^{-31} kg, ce qui correspond à une masse 1836 fois inférieure à celle du proton. Cette caractéristique empêche de transposer immédiatement les résultats correspondants aux électrons.

Les électrons cèdent progressivement leur énergie à la matière. A très haute énergie (>10 MeV), le processus dominant est le rayonnement de freinage (Bremstrahlung):

Un électron en mouvement dans le champ coulombien d'un noyau est soumis à des forces d'accélération. En mécanique classique, quand une particule de charge électrique ze subit une accélération, elle rayonne de l'énergie sous forme d'une onde électromagnétique et se ralentit. La mécanique quantique lui fait correspondre l'émission de photons. L'accélération de la particule est donnée par l'expression suivante:

$$\gamma = \frac{zZe^2}{Mr^2} \quad (2.18)$$

Où M est la masse de la particule de charge Ze et r la distance entre les deux charges. L'énergie rayonnée est proportionnelle à γ^2 , c'est-à-dire inversement proportionnelle au carré de la masse et est favorisée dans les milieux absorbeurs de numéro atomique élevé (dépendance en Z^2).

Le phénomène, négligeable pour les particules lourdes, ne l'est plus pour les électrons compte tenu de leur faible masse. La contribution relative du Bremsstrahlung au ralentissement est ainsi de l'ordre de 0.3% pour des énergies de 1 MeV pour atteindre 3% pour des énergies de 10 MeV. A plus faibles énergies, la perte d'énergie est due

principalement aux interactions avec les électrons de la cible. Cependant l'électron incident ayant la même masse que les électrons atomiques avec lesquels il interagit, il est fortement défléchi. La notion de trajectoire rectiligne n'est plus valable. De plus, une fraction importante de l'énergie de l'électron peut être perdue en une seule collision et l'énergie maximale transférable au cours d'une collision est égale à l'énergie de l'électron incident (E_{inc}). Après la collision, les électrons diffusés et arrachés étant indiscernables, il est d'usage de qualifier l'électron le plus rapide de diffusé, et l'électron le plus lent d'éjecté. De ce fait, le transfert d'énergie est compris entre 0 et $E_{inc} / 2$.

Donc on peut répertorier les interactions entre l'électron incident et les électrons de la cible en deux grandes catégories:

- les interactions inélastiques au cours desquelles une partie de l'énergie initiale est transférée à la cible. Selon l'énergie transférée, il peut en résulter soit une ionisation d'un atome en lui arrachant un ou plusieurs électrons, soit une excitation d'un atome qui pour se désexciter peut s'ioniser ou émettre un photon. Le photon créé peut ensuite arracher un électron plus loin par effet photoélectrique.
- les interactions élastiques au cours desquelles le transfert est exclusivement angulaire, l'énergie perdue étant dans ce cas extrêmement faible.

Aux plus faibles énergies, l'électron diffuse élastiquement sur le champ coulombien d'un noyau de charge Ze . Cette diffusion se fait sans perte d'énergie appréciable en raison de la grande différence de masses (rebondissement sur un obstacle fixe). La probabilité de diffusion augmente en Z^2 et est, pour un angle de diffusion donné, d'autant plus grande que l'énergie de l'électron est faible.

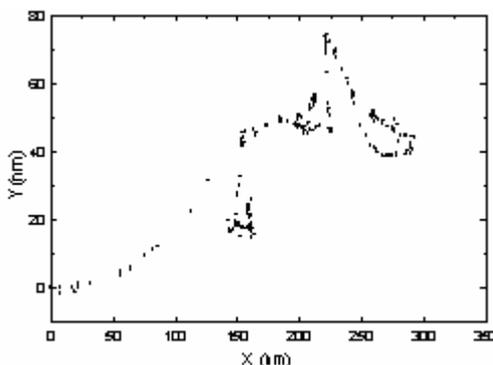


Figure (18): Projection bidimensionnelle de la trace d'un électron de 5keV dans l'eau [CHA99].

Lors de leur interaction avec les électrons ou les noyaux du milieu traversé, les phénomènes de diffusion sont importants et, de ce fait, la notion de parcours devient extrêmement floue. La figure (18) représente la trace d'un électron de 5 keV dans l'eau : chaque point représente une interaction avec une molécule d'eau.

La table (2.2) résume les principaux types d'interaction et les rayonnements émis après interaction de chaque rayonnement avec la matière.

Rayonnement	Type d'interaction	Rayonnements émis après interaction
Particules chargées	Ionisation	Mise en mouvement d'un e- atomique du matériau traversé. Réorganisation du cortège électronique : émission de rayons X et/ou e- Auger
	Excitation	Réorganisation du cortège électronique : émission de rayons X et/ou e- Auger
	Rayonnement de freinage (β)	Emission d'un rayon X de freinage
Rayonnements électromagnétiques γ, X	Effet photoélectrique (faibles E)	Disparition du photon incident/éjection d'un e- atomique. Réorganisation du cortège électronique : émission de rayons X et/ou e- Auger.
	Effet Compton (E intermédiaires)	Diffusion du photon incident/ éjection d'un e- atomique. Réorganisation du cortège électronique : mission de rayons X et/ou e- Auger.
	Effet de production de paires (E 1,022 MeV)	Mise en mouvement d'une paire e-/e+
Neutrons	Absorption (n thermiques)	Emission d'un rayonnement de type : n, p, α , γ
	Diffusion (n rapides)	Diffusion du n incident / projection du noyau de recul

Table (2.2): Les principaux types d'interaction et les rayonnements émis après interaction de chaque rayonnement avec la matière.

2 – Rappel de dosimétrie

2.1 - Notions de dose

Dose d'exposition

La dose d'exposition ne s'applique qu'aux rayonnements électromagnétiques (Rayons X ou Rayons γ), et caractérise un faisceau électromagnétique par l'intermédiaire de la charge électrique qu'il crée dans l'air par irradiation en un point donné. Cette charge est due aux électrons que ces rayonnements indirectement ionisants mettent en mouvement ou créent tout au long de leurs parcours.

Son unité est le Roentgen: 1 Roentgen est la quantité de rayonnement X ou γ qui engendre dans 1 cm³ d'air (dans des conditions normales de température et de pression) la production de 2.08 10⁹ paires d'ions par 0.001293 g d'air.

Dans le système (SI), la dose d'exposition est exprimée en coulomb par kilogramme:

$$1 \text{ R} = 2.58 \cdot 10^{-4} \text{ C.kg}^{-1} \text{ ou } 1 \text{ C.kg}^{-1} = 3.88 \cdot 10^3 \text{ R}$$

Bien que le Roentgen soit encore utilisé, il a été peu à peu abandonné en radiobiologie car il dépend à la fois des caractéristiques du faisceau et du milieu, en l'occurrence l'air.

Dose transférée : Kerma

La quantité dénommée Kerma (Kinetic Energy Released in Matter) a été définie pour les rayonnements indirectement ionisants quelle que soit leur nature.

Le Kerma traduit le premier acte du transfert d'énergie, à savoir la mise en mouvement par collision des particules secondaires. Le Kerma est le quotient :

$$K = \frac{dE_{\text{cin}}}{dm} \quad (2.19)$$

Où E_{cin} représente la somme des énergies cinétiques initiales de toutes les particules chargées mise en mouvement par les rayonnements dans le volume de référence de masse dm . Le Kerma s'exprime en $J.kg^{-1}$. Son unité dans le SI est le Gray (Gy).

Dose absorbée

La dose absorbée représente la quantité d'énergie absorbée, par unité de matière.

$$D_{abs} = \frac{dE_{absorbée}}{dm} \quad (2.20)$$

Cette dose absorbée est différente de l'énergie émise. Elle se mesure en Gray, 1 Gy représentant 1 Joule déposé dans 1 kg de matière.

Le Kerma et la dose absorbée s'expriment avec la même unité. Cependant ce n'est que lorsque l'équilibre électronique est atteint dans le milieu que les quantités Kerma et dose absorbée sont égales.

Si l'on considère un volume de matière dV de masse dm , assez petit pour que l'irradiation y soit uniforme et assez grand pour qu'un nombre important de particules le traversent et y interagissent, il y a des particules directement et indirectement ionisantes ; il en ressort :

- des particules directement ionisantes ayant perdu une partie de leur énergie,
- des particules indirectement ionisantes n'ayant subi aucune interaction,
- des particules indirectement ionisantes ayant subi une diffusion (donc ayant cédé de l'énergie),
- des photons de freinage.

Par ailleurs, on appelle le débit de dose absorbée la quantité exprimée par la formule suivante:

$$\dot{D} = \frac{dD_{absorbée}}{dt} \quad (2.21)$$

Elle s'exprime en $Gy.s^{-1}$

La figure (19) montre la dose relative déposée par un faisceau de photons traversant un volume d'eau, en fonction de la profondeur parcourue dans le volume et de l'énergie incidente des photons.

La figure (20) montre la comparaison entre la dose relative déposée par un faisceau de neutrons, un faisceau de γ émis du Cobalt 60 et un faisceau de rayons X de 16 MV.

Le comportement des ions présente une spécificité qui est mise à profit pour le traitement de tumeurs extrêmement bien localisées, et ce afin de détruire avec efficacité les cellules tumorales sans pour cela léser les cellules saines situées en amont du parcours de la particule ionisante des tumeurs localisées.

L'intérêt fondamental de l'utilisation des ions, dans le domaine d'énergie utilisé en radiothérapie (400 MeV/nucléon) pour le traitement des tumeurs réside dans le fait que la distribution de l'énergie déposée le long de la trajectoire de l'ion incident est différente que pour d'autres types de rayonnements (électrons, photons).

La figure (21) montre une comparaison entre la dose relative déposée dans l'eau par un faisceau d'électrons de 21 MeV, un faisceau de photons et des ions de carbones de 270 MeV/u.

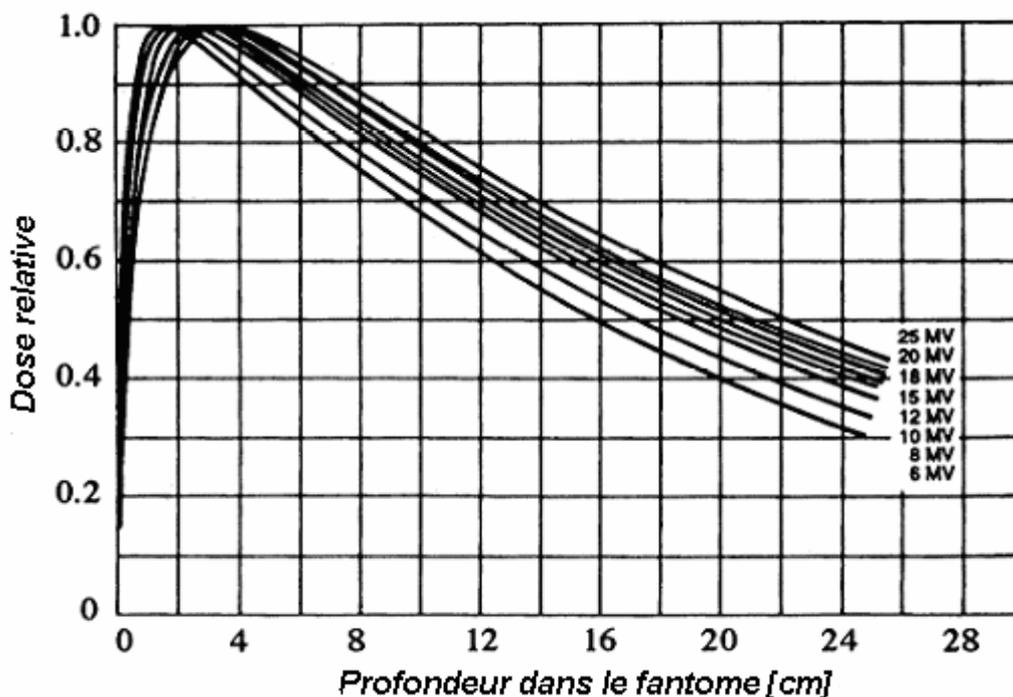


Figure (19): Dose relative déposée par des faisceaux de photons de différentes énergies, par rapport à la profondeur de leur parcours dans un fantôme d'eau.

On constate que la dose déposée présente un plateau, puis augmente rapidement, jusqu'à atteindre un pic, appelé le pic de Bragg, avant de décroître tout aussi rapidement.

En effet dans un premier temps, le temps d'interaction entre le projectile et les électrons moléculaires dépend de la vitesse entre la cible et le projectile et donc accroît le ralentissement et le transfert d'énergie par ionisation et excitation.

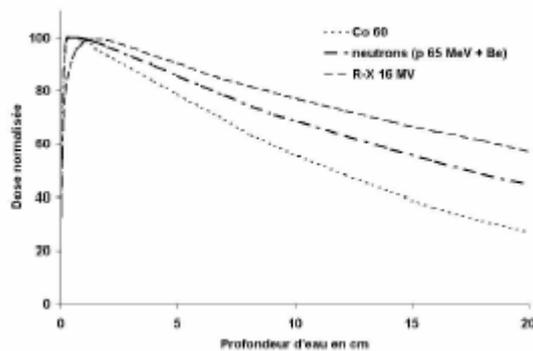


Figure (20): Distribution de dose en profondeur dans l'eau. Comparaison entre un faisceau de neutrons, un faisceau de photons γ du Co^{60} et un faisceau de photons de RX 16MV.

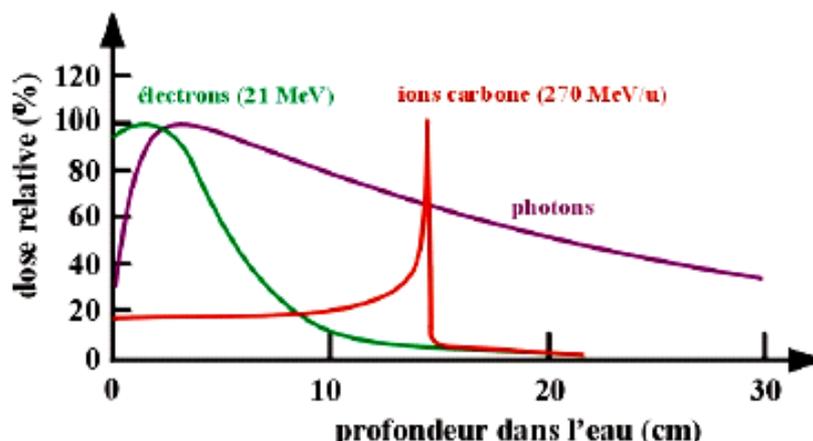


Figure (21): Dose relative déposée par un faisceau d'électrons (21MeV), un faisceau de photons et des ions de carbone (270 MeV / u) dans un volume d'eau en fonction de la profondeur (en cm) [WEB1].

A basse vitesse, le projectile chargé capte des électrons des noyaux cibles, la charge du projectile décroît jusqu'à ce que la vitesse du projectile s'annule.

En pratique, on remarque un prolongement de la courbe derrière le pic de Bragg dans le cas des ions. Ce prolongement est dû aux phénomènes de « Straggling » ou de fluctuation de dépôt d'énergie qui est causée par des électrons secondaires et des fragments de noyaux produits dans le milieu. Ce dépôt de dose résiduel au delà du pic de Bragg est fonction de la masse du noyau incident, à ce titre l'utilisation d'ion carbone représente un bon compromis entre la présence d'un pic de Bragg et la dose résiduelle après celui-ci.

2.2 - Le transfert d'énergie linéique

Le transfert d'énergie linéique (TEL) est une mesure de la densité d'ionisation moyenne le long de la trajectoire de la radiation. Il s'agit d'une caractéristique importante qui dépend du type du rayonnement incident de son énergie et de la nature du milieu traversé. Son évaluation peut être étendue aux particules indirectement ionisantes comme les photons et les neutrons en considérant les ionisations d'ordres supérieurs.

Si on considère l'ensemble des phénomènes, responsables de perte d'énergie, que ce soit des ionisations ou des excitations électroniques qui vont survenir le long de la trajectoire, le transfert d'énergie linéique est défini dans le rapport ICRU 49 comme le quotient dE/dl ou dE est l'énergie moyenne localement impartie au milieu par une particule d'énergie E traversant dl de milieu. En pratique, il est exprimé en $\text{keV}/\mu\text{m}$.

En première approximation, le TEL peut être assimilé au pouvoir de ralentissement total $-dE/dx$, et dépend d'une part des caractéristiques de la particule (son énergie, son nombre de masse A_{ion} et son numéro atomique Z_{ion} si c'est un ion) et d'autre part de la nature du milieu traversé. Il est symbolisé par TEL_{∞} .

On peut définir le seuil d'énergie minimale Δ des électrons d'ionisation dont les trajectoires se différencient de la trajectoire de la particule incidente : alors, tous les électrons dont $E > \Delta$ sont nommés électrons δ . Ils se comportent comme des particules secondaires distinctes. En général, Δ est fixé égal à 100 eV.

On définit le TEL restreint (TEL_{Δ}), égal à l'énergie dE perdue sur une distance dx par une particule lors des collisions avec les électrons du milieu, diminuée de la somme des énergies cinétiques de tous les électrons δ , produits avec une énergie supérieure à Δ . En d'autres termes le TEL restreint concerne les contributions des électrons secondaires dont l'énergie initiale est inférieure au seuil $f_1(z)$.

2.3 - Le transfert d'énergie linéique des ions lourds

Dans le cas des ions, on constate que, suivant le régime de vitesse considéré, la densité d'énergie (ou TEL) s'exprime différemment; la figure (22) représente les variations du TEL en fonction de la vitesse de l'ion (z_b).

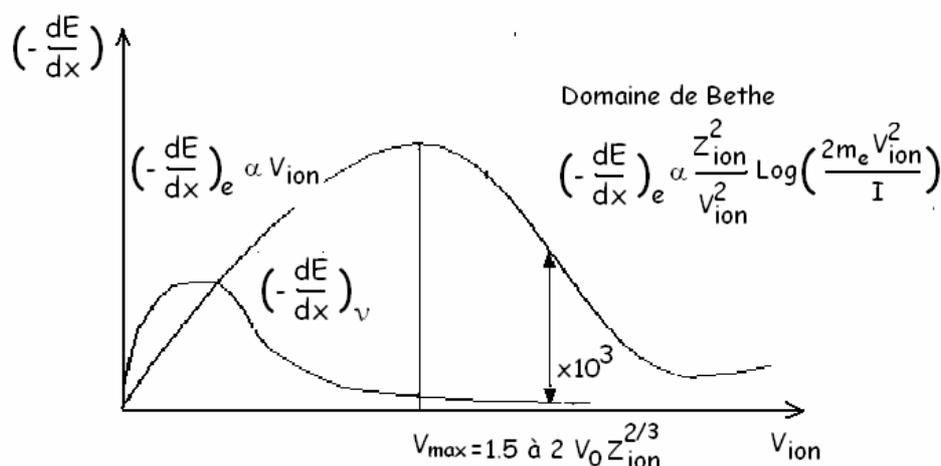


Figure (22): Variation du TEL en fonction de la vitesse de l'ion incident. On a représenté la contribution élastique (pouvoir d'arrêt nucléaire $(-dE/dx)_v$) et la contribution inélastique (pouvoir d'arrêt électronique $(-dE/dx)_e$).

- Pour des vitesses grandes devant la vitesse des électrons (électrons cibles et électrons de l'ion), c'est-à-dire pour $V_{ion} \gg V_0$ (où V_0 est la vitesse de Bohr): le TEL est donné par la formule de Bethe (figure (22)).
- Pour des vitesses intermédiaires ($V_{ion} \cong V_0$): le TEL passe par un maximum.
- Pour des vitesses faibles ($V_{ion} \ll V_0$): la vitesse de l'ion est très faible devant la vitesse de tous les électrons : il y a réarrangement des niveaux électroniques au cours de l'interaction et formation d'une quasi-molécule. Des électrons passent de l'ion vers l'atome cible et réciproquement : il y a échange de quantités de mouvement d'électrons proportionnel à V_{ion} ; il en résulte un TEL proportionnel à V_{ion} .

Jusqu'à maintenant, nous avons considéré les pertes d'énergie de l'ion par collisions inélastiques (on parle de pouvoir d'arrêt électronique) en occultant la partie collision élastique (de type ion-noyau) qui contribue au pouvoir d'arrêt nucléaire.

Sur la figure (22), nous avons représenté la contribution de ces pertes élastiques au pouvoir d'arrêt de l'ion, notée $(-dE/dx)_v$, la contribution des pertes inélastiques étant notée $(-dE/dx)_e$. On constate que les pertes d'énergie par collisions élastiques dominent le ralentissement de l'ion uniquement dans le régime des très faibles vitesses ($V_{ion} \ll V_0$), et deviennent négligeables au-delà.

2.4 – Microdosimétrie

Comme nous l'avons montré précédemment, globalement un rayonnement ionisant, qui possède suffisamment d'énergie ($>10\text{eV}$), peut interagir avec le milieu en y provoquant des ionisations et des excitations des atomes ou des molécules qui le constituent. Le nombre total d'excitations et d'ionisations peut être relativement important. Une dose déposée de 1 Gray peut induire environ 10^5 ionisations dans un volume typique du volume du noyau cellulaire.

Cependant, la topologie de la dose déposée le long de la trajectoire de la particule incidente est également très importante car elle influence considérablement la réponse du milieu traversé, notamment dans la complexité des dommages induits dans le milieu. En effet la limitation majeure d'une caractérisation globale de l'effet d'une dose est qu'elle ne tient pas compte de la géométrie exacte des dépôts d'énergie. En particulier, il est évident que la compréhension de l'action des radiations sur la matière biologique requiert des informations à l'échelle de l'ADN, c'est-à-dire pour des dimensions de cible entre 1nm et 100 nm.

Ainsi, on a constaté que, à quantités égales d'énergie absorbée, l'effet produit dépend de la nature des particules incidentes. Pour certains types de rayonnements comme les photons, les électrons et les protons de très hautes énergies, les localisations des ionisations et des excitations sont plutôt séparées dans l'espace. Par contre d'autres types de particules (neutrons, ions, protons de basses énergies), les ionisations et excitations sont relativement groupées au voisinage de la trace de la particule incidente. Pour caractériser la topologie des dépôts d'énergie au niveau microscopique, on peut définir des "grappes" de dépôt d'énergie qui sont des groupes d'ionisations corrélés, séparés les uns des autres d'une distance maximum. La figure (23) montre une représentation schématique de la différence entre la trace d'un photon et celle d'un ion traversant une cellule. Du fait de la concentration des dépôts d'énergie, un ion présentera une topologie en grappe plus prononcée qu'un photon.

Par définition, la dose déposée est essentiellement une densité d'énergie. Il s'agit donc au départ d'un concept macroscopique, dont l'analogie avec la densité de masse d'un matériau est évidente.

La densité massique en un point est mathématiquement considérée comme le rapport de la masse contenu dans un élément de volume entourant ce point. Si la matière était continue et homogène, ce rapport ne dépendrait pas de la taille de l'élément de volume. Par contre, le fait qu'un matériau soit composé d'entités discrètes (atomes, molécules) implique que le volume doit contenir un nombre suffisamment grand de ces entités pour que la densité ait une signification statistique. Par exemple, pour un volume correspondant à un atome, le concept de la densité devient mal défini et l'estimation de la densité à cette échelle peut devenir très variable.

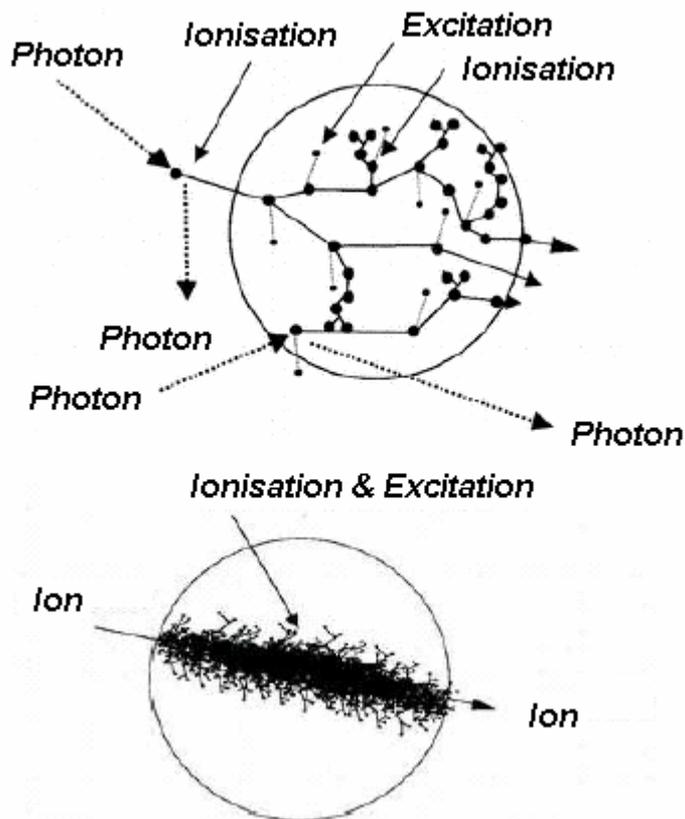


Figure (23): Représentation schématique d'une trace de photon et de celle d'un ion à travers une cellule, montrant la différence de densité des dépôts d'énergies dans les deux cas [GOO89].

Les distributions des dépôts d'énergie à l'échelle microscopique sont devenu la base d'une nouvelle thématique qui s'est développée à partir de 1970 sous l'impulsion de H.H.Rossi: la microdosimétrie. Ce formalisme a été défini dans quelques publications de base [KEL75a], [KEL75b], [KEL75c], [KEL78] et notamment par un rapport ICRU [ICRU36].

Cette discipline de la radiobiologie s'est beaucoup développée pour comprendre la façon dont sont induits les effets biologiques au niveau cellulaire et en particulier expliquer les courbes dose-effet.

La fluctuation des dépôts d'énergie a été très clairement illustrée des 1979 par H.H. Rossi [ROS79] en considérant comme le montre la figure (24), un ensemble de 150 cellules (diamètre 5 μm) exposées à des radiations de type différent, des gammas de 1 MeV (^{60}Co) et des neutrons de fission de 1 MeV.

La partie gauche de la figure présente la répartition d'une dose de 10 mGy à partir des γ ^{60}Co sur 150 cellule, la partie droite, la répartition à partir des neutrons. Les particules secondaires issues des neutrons (principalement des protons) ont un parcours limité à quelques diamètres de cellules. Les électrons secondaires issus des γ ont un parcours plus grand que la région globale contenant l'ensemble des cellules. La longueur de trace parcourue au total par les électrons est 200 fois plus grande que celle des neutrons. Cela résulte en de multiples traversées de cellules par des électrons par rapport à quelques traversées de cellules par des protons.

Track pattern in 150 cells generated
by an absorbed dose of 10 mGy

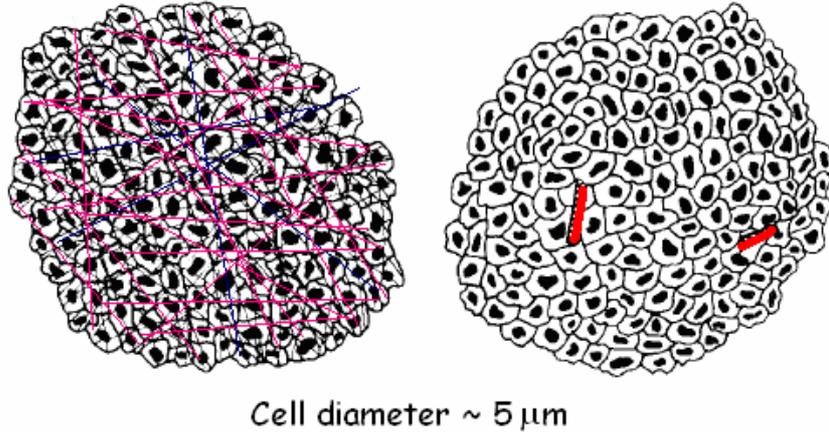


Figure (24): Représentation de la répartition d'une dose de 10mGy délivrée à partir des ^{60}Co γ (figure gauche) et de la même dose délivrée par des neutrons de 1 MeV (partie droite) dans un volume cellulaire de 150 cellules de diamètre $5 \mu\text{m}$, d'après H.H. Rossi [ROS79].

Puisque la réponse d'une cellule dépend de l'énergie réellement absorbée par unité de masse, il est essentiel de considérer les fluctuations de cette énergie par cellule touchée. Une dose absorbée de 10 mGy implique une énergie moyenne par cellule égale au produit de 10 mGy par la masse d'une cellule, mais il y a une différence dans les distributions des dépôts d'énergie par cellule :

- Dans le cas de l'irradiation par des gammas, la fluctuation de l'énergie par cellule est faible.
- Dans le cas des neutrons, les fluctuations sont importantes 98% des cellules ne reçoivent pas d'énergie et quelques unes une énergie considérable (~ 50 fois la moyenne).

Nous allons décrire dans la suite de cette section les variables principales utilisées en microdosimétrie, les distributions qui leurs sont reliées, ainsi que leurs valeurs moyennes.

Définition des variables fondamentales de la microdosimétrie

Transfert d'énergie

Les transferts d'énergie sont discrets dans l'espace, selon les divers phénomènes d'interaction des particules, et sont nécessaires pour décrire la distribution d'énergie initiale des particules chargées. La quantité de base est le dépôt d'énergie, ε_i , qui est le *transfert d'énergie*, au cours de l'interaction i . Elle est définie par l'expression suivante:

$$\varepsilon_i = T_{in} - T_{out} + Q_{\Delta m} \quad (2.22)$$

Où $\overline{y_F} = 1$ est l'énergie de la particule incidente. T_{out} est la somme des énergies de toutes les particules ionisantes après l'interaction et $Q_{\Delta m}$ est la variation de masse de toutes les particules et atomes impliqués dans l'interaction.

L'énergie déposée ε_i est une quantité stochastique; c'est-à-dire que cette quantité est sujette à des fluctuations aléatoires pour une même particule incidente avec une énergie donnée. Par conséquent la dose calculée à partir de cette quantité peut être sujette à de grandes variations au niveau microscopique.

Point de transfert

Si on suppose que les effets collectifs tel que les plasmons et les phonons sont négligés, l'énergie est déposée en un point; c'est-à-dire que le point d'interaction i où l'énergie est déposée est appelé le *point de transfert* repéré par ses coordonnées cartésiennes x_i et la valeur correspondante du dépôt d'énergie ε_i en ce point.

La trace d'une particule chargée dans un milieu donné (et de ses particules secondaires associées) est donc caractérisée par un ensemble de points de transfert.

Volume sensible ou site

La trace peut être superposée sur un volume d'intérêt V , également appelé *volume sensible, ou site*. On définit un site comme étant une région, un volume de forme généralement sphérique de diamètre fixe, supposé représenter une région sensible du milieu irradié (e.g. noyau de la cellule).

Energie impartie

La contribution de toutes les énergies déposées ε_j dans le volume V est appelée *l'énergie impartie* ε :

$$\varepsilon = \sum_i \varepsilon_i \quad (2.23)$$

C'est une quantité stochastique au même titre que ε_i , en particulier, dans le cas où le libre parcours moyen des particules incidentes est du même ordre de grandeur que les dimensions du volume cible.

Distribution originale

La totalité des points de transfert s'appelle la *distribution originale* (« inchoate distribution »). Cette appellation souligne le fait que c'est la distribution qui existe avant tout processus de diffusion. C'est à partir de cette distribution (le plus souvent simulée) que les quantités microdosimétriques sont calculées.

Événement simple- événement multiple

Un *événement simple* correspond au passage d'une seule trace, traversant le volume de la cible, pour obtenir la distribution des dépôts d'énergie dans cette cible. Un *événement multiple* correspond à plusieurs traces indépendantes recouvrant le volume sensible.

Energie spécifique

L'énergie impartie au site ne dépend pas uniquement de la topologie du dépôt d'énergie autour de la trace mais aussi de la taille, la forme et la composition du site. L'énergie impartie ε normalisée à la masse comprise dans le volume du site m est appelée *l'énergie spécifique*.

$$z = \frac{\varepsilon}{m} \quad (2.24)$$

L'unité de l'énergie spécifique est le Gy ($= 1 \text{ J kg}^{-1}$). L'énergie spécifique est l'une des quantités de base employées dans la microdosimétrie pour décrire un dépôt local et microscopique d'énergie (dose).

Energie linéale

Quelque soit le type d'événement chaque trace intercepte le volume de la cible selon une corde aléatoirement orientée. Pour un ensemble de traces on peut calculer, la longueur moyenne $\bar{\ell}$ sur toutes les orientations aléatoires des cordes dans le volume. Le rapport de ε et $\bar{\ell}$ est appelé l'énergie linéale y , exprimée en $\text{kev} \cdot \mu\text{m}^{-1}$:

$$y = \frac{\varepsilon}{\bar{\ell}} \quad (2.25)$$

Pour un volume cible de type convexe $\bar{\ell} = 4V/a$ où a est l'aire de la surface du volume V . La corde moyenne pour une cible sphérique de diamètre d est égale à $\bar{\ell} = (2/3)d$.

L'énergie linéale et l'énergie spécifique sont étroitement reliées et on peut obtenir l'une à partir de l'autre. Pour un matériau de densité $\rho = 1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, avec z exprimé en Gy, d en micromètre et y en $\text{kev} \cdot \mu\text{m}^{-1}$, alors:

$$z = \frac{0.204y}{d^2} \quad (2.26)$$

L'énergie linéale y comme l'énergie spécifique z sont des quantités stochastiques, c'est-à-dire sujettes à des fluctuations aléatoires pour un ensemble d'événements simples (une trace interceptant le volume cible) ou multiples.

L'énergie impartie dans un volume cible pendant une exposition est la somme des énergies imparties pour chacun des n événements. L'énergie spécifique pour l'exposition totale peut alors être écrite:

$$z = \sum_{i=1}^n z_i \quad (2.27)$$

Distributions des variables fondamentales de la microdosimétrie

Distribution de l'énergie spécifique tributaire de la dose D

Quand un petit volume sensible (dans la gamme du nanomètre ou du micromètre) reçoit les dépôts d'énergie de plusieurs événements (simple ou multiple), différentes valeurs de l'énergie spécifique sont enregistrées. Pour un grand nombre d'événements consécutifs, Les fluctuations de l'énergie spécifique peuvent être représentées par une fonction de densité de probabilité, $f(z, D)$, où D représente la dose totale déposée. La fonction de distribution associée $F(z; D)$ est la probabilité que l'énergie spécifique soit inférieure ou égale à z .

$$f(z; D) dz = F(z; D) = P(0 \leq z' \leq z; D) \quad (2.28)$$

La dose totale absorbée est la valeur moyenne de cette distribution:

$$D = \bar{z} = \int z \cdot f(z; D) dz \quad (2.29)$$

Distribution unitaire en fréquence de l'énergie spécifique

L'énergie impartie peut être déposée en un événement simple ou multiple. On appelle *distribution unitaire* une distribution qui ne comptabilise que les dépôts d'énergie d'un événement simple; c'est à dire l'interaction d'une seule particule avec tous ses secondaires. La distribution unitaire est notée: $f_1(z)$. L'indice « 1 » rappelle que la distribution s'applique à un seul événement et permet de les distinguer des autres.

Contrairement à $f(z=0; D)$, $f_1(z=0)$ n'est pas défini puisque par définition, s'il y a un événement, il y a un dépôt d'énergie. Par définition, elle est normalisée à un. La fonction de distribution $F_1(z)$ est la probabilité que l'énergie spécifique soit inférieure ou égale à z .

$$f_1(z) dz = F_1(z) = P(0 < z' \leq z; n = 1) \quad (2.30)$$

La distribution d'événement simple est indépendante de la dose (c.-à-d. du nombre moyen d'ionisation dans la matière irradiée) mais elle dépend de la topologie des traces induites par rayonnement et de la forme, la taille et la composition du volume cible

Energie spécifique moyenne en fréquence

La distribution $f_1(z)$ peut être interprétée de façon différente mais équivalente à un histogramme de fréquence des énergies spécifiques déposées lors du passage d'une particule. C'est pourquoi l'énergie spécifique moyenne calculée à l'aide de cette distribution est appelée *l'énergie spécifique moyenne en fréquence*, \bar{z}_F :

$$\bar{z}_F = \frac{\int_0^{\infty} z f_1(z) dz}{\int_0^{\infty} f_1(z) dz} = \int_0^{\infty} z f_1(z) dz \quad (2.31)$$

Distribution unitaire en dose de l'énergie spécifique

L'intégrand de l'équation précédente, $z \times f_1(z) dz$, est la contribution à la dose D des événements déposant une énergie spécifique comprise entre z et $z + dz$. C'est à dire que la fraction:

$$\frac{z \cdot f_1(z) dz}{\bar{z}_F} \quad (2.32)$$

est la fraction de la dose D à laquelle contribuent les dépôts d'énergie spécifique compris entre z et $z + dz$. En d'autres termes, c'est un incrément infinitésimal de dose. Cette relation permet d'introduire une nouvelle distribution de l'énergie spécifique, *la distribution unitaire en "dose"* $d_1(z)$:

$$d_1(z) = \frac{z \cdot f_1(z)}{\bar{z}_F} \quad (2.33)$$

Energie spécifique moyenne en dose

De cette distribution (qui est normalisée), on peut calculer une seconde moyenne de l'énergie spécifique que l'on appelle *l'énergie spécifique moyenne en dose*, \bar{z}_D

$$\bar{z}_D = \int z \cdot d_1(z) dz = \int z \cdot \frac{z \cdot f_1(z)}{\bar{z}_F} dz = \frac{\overline{z^2}}{\bar{z}_F} \quad (2.34)$$

L'indice D indique que c'est une moyenne en dose. Ces deux moyennes, en fréquence et en dose, sont également légitimes; elles ne font que montrer des points de vue différents: la moyenne \bar{z}_F est l'espérance mathématique de l'énergie spécifique déposée par un événement, mais les événements qui contribuent le plus à la dose déposent une énergie spécifique autour de \bar{z}_D . Ces distributions peuvent être calculées à partir des trajectoires simulées.

Distributions unitaires de l'énergie linéale

L'énergie linéale mesurée est également sujette à des fluctuations aléatoires et par conséquent peut être représentée par des distributions de probabilité de l'énergie linéale au même titre que l'énergie spécifique.

Un exemple est montré sur la figure (25) où un ensemble de mesures a été représenté comme une distribution de fréquence ($f_1(y)$) ou une distribution de dose ($d_1(y) = y/\bar{y}_F \cdot f_1(y)$, fraction du dépôt d'énergie en fonction de l'énergie linéale). Les distributions représentées ont les moyennes suivantes, définies par :

$$\overline{y}_F = \int_0^{\infty} y f_1(y) dy \text{ et } \overline{y}_D = \int_0^{\infty} y d_1(y) dy = \frac{1}{\overline{y}_F} \int_0^{\infty} y^2 f_1(y) dy \quad (2.35)$$

Ces spectres microdosimétriques fondamentaux sont parfois représentés en échelle semi-log avec l'ordonnée multipliée par y de sorte que la surface située sous la courbe délimitée par deux valeurs de y est proportionnelle à la fraction des événements (pour $f_1(y)$) ou à la fraction de dose (pour $d_1(y)$) délivrée par les événements dans cette gamme des valeurs linéales d'énergie.

Distributions pour plus d'un événement

Si l'on connaît la distribution unitaire $f_1(z)$, on peut calculer la distribution $f_2(z)$ i.e. la distribution d'énergie spécifique pour exactement 2 événements simples indépendants et superposés, et de façon générale, la distribution, $f_\nu(z)$, pour la superposition de ν événements simples indépendants.

Considérons d'abord, de façon discrète, la probabilité d'obtenir une énergie spécifique z avec exactement deux événements simples:

$$P(z|\nu = 2) = P(z_a) \times P(z_b) \text{ avec } z = z_a + z_b \quad (2.36)$$

où z_a et z_b sont les énergies spécifiques déposées lors du premier et second événement simple respectivement. Puisqu'il y a plusieurs valeurs de z_a pouvant satisfaire cette équation, la probabilité cherchée est la somme des probabilités sur toutes les valeurs possibles de z_a :

$$P(z|\nu = 2) = \sum_{z_a} P(z_a) \times P(z - z_a) \quad (2.37)$$

La variable aléatoire z est donc la somme des deux variables aléatoires indépendantes

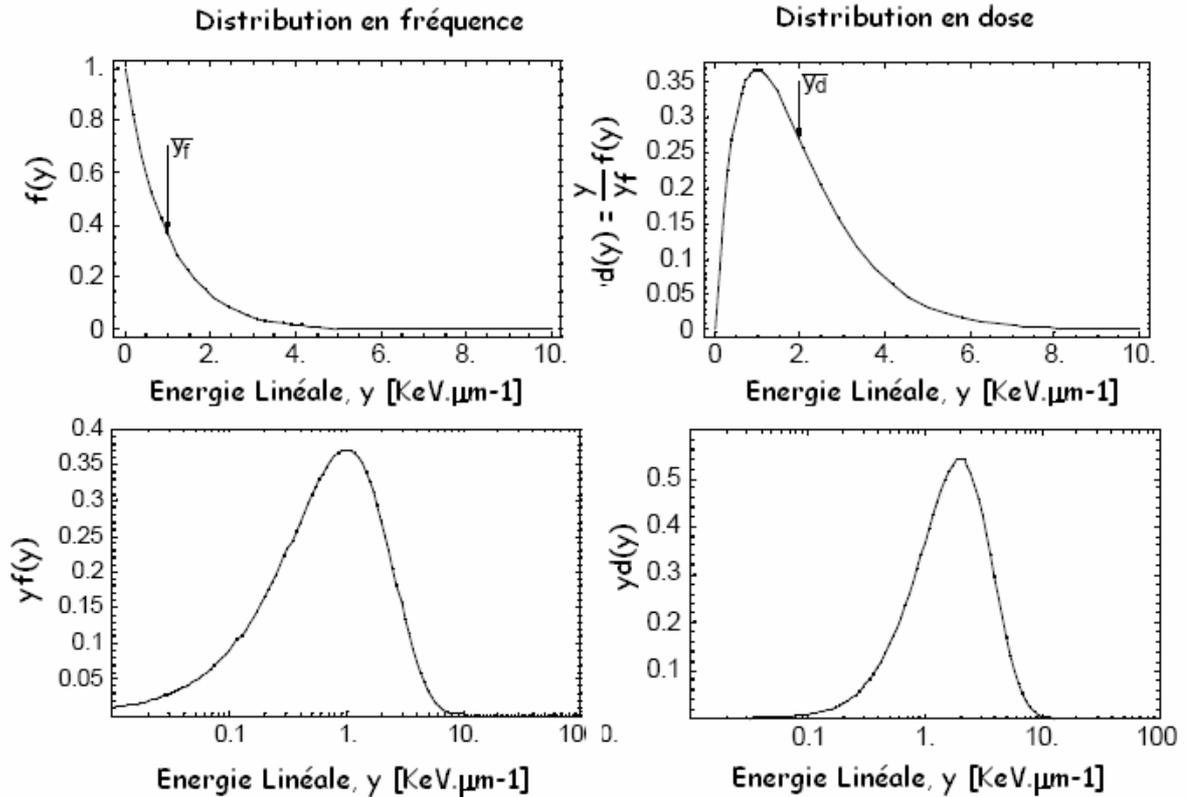


Figure (25): Exemples de distributions d'énergie linéale, représentées comme une distribution en fréquence (diagramme de gauche) ou une distribution en dose (diagramme de droite) pour des événements simples. L'énergie linéale est distribuée exponentiellement, c-à-d $f(y) = e^{-y}$ avec $\bar{y}_F = 1 \text{ keV}/\mu\text{m}$. Ces distributions ne sont pas trop différentes des distributions mesurées pour des événements simples dans un compteur sphérique de 2 mm de diamètre simulant du tissu et irradié avec les rayons γ de ^{60}Co . Dans la partie basse de la figure, les ordonnées ont été multipliées par y de sorte que la surface située sous la courbe est proportionnelle à la fraction d'événement (ou de dose) dans l'aire considérée.

z_a et z_b , sa distribution est la convolution de leurs distributions. Par conséquent, il est possible de calculer la distribution de $f_2(z)$ en convoluant deux distributions unitaires d'événement simple $f_1(z)$

$$f_2(z) = f_1(z) \otimes f_1(z) = \int_0^z f_1(z-z') f_1(z') dz' \quad (2.38)$$

En poursuivant le raisonnement, la distribution d'énergie spécifique pour exactement trois événements sera:

$$f_3(z) = f_1(z) \otimes f_2(z) \quad (2.39)$$

et pour ν événements, on aura:

$$f_\nu(z) = f_1(z) \otimes f_{\nu-1}(z) = f_1(z)^{\otimes \nu} \quad (2.40)$$

Le premier moment de la distribution en dose est la dose absorbée, D

$$\int_0^{\infty} z f(z; D) dz = D \quad (2.41)$$

Distribution en fonction de la dose

Si un détecteur enregistre des dépôts d'énergie provenant de plus d'une trace indépendante, les différents événements simples correspondant à chaque trace qui contribuent à $f(z; D)$ sont statistiquement indépendants. Pour une dose donnée D , le nombre d'événements simples ν qui contribue à l'énergie spécifique $f(z; D)$ est une variable aléatoire suivant une distribution de Poisson:

$$p(\nu) = \frac{n^\nu}{\nu!} e^{-n} \quad (2.42)$$

où n est le nombre moyen événements avec $n = \bar{\nu} = \frac{D}{\bar{z}_F}$. La distribution $f(z; D)$ est une somme, pondérée par leur probabilité d'apparition, des distributions $f_0(z), f_1(z), f_2(z), \dots, f_n(z)$:

$$f(z; D) = \sum_{\nu=0}^{\infty} p(\nu) \cdot f_\nu(z) = \sum_{\nu=0}^{\infty} e^{-n} \frac{n^\nu}{\nu!} \cdot f_\nu(z) = \sum_{\nu=0}^{\infty} e^{-n} \frac{n^\nu}{\nu!} \cdot f_1^{\otimes \nu} \quad (2.43)$$

La somme commence à $\nu = 0$ et la distribution $f_0(z)$ est une fonction delta. Par conséquent, la distribution $f(z; D)$ est entièrement déterminée par la distribution unitaire $f_1(z)$.

Plutôt que de travailler avec les distributions $f(z; D)$, il est souvent suffisant d'extraire les paramètres essentiels de ces distributions. En particulier la microdosimétrie s'est plutôt attachée à déterminer seulement ses moments ou cumulants. Les cumulants sont, tout comme les moments, des quantités associées à une distribution de probabilités et calculées à partir de celle-ci. À l'inverse des moments toutefois, ils possèdent la propriété de s'additionner (d'où l'appellation cumulant) lors de la convolution de deux distributions. Un des résultats importants est le suivant :

$$k_\lambda = \left(\frac{\bar{z}_1^\lambda}{\bar{z}_1} \right) \cdot D \quad (2.44)$$

où les cumulants de la distribution tribulaire de la dose sont exprimés en fonction des moments de la distribution unitaire et de la dose D .

Analyse de trajectoires simulées

L'analyse de trajectoires simulées vise à déterminer la distribution unitaire et à en calculer les moments les plus importants. La distribution unitaire s'évalue par échantillonnage de l'espace contenant la trajectoire simulée. Deux techniques, l'échantillonnage uniforme et l'échantillonnage pondéré par l'énergie, peuvent être employées; elles seront décrites dans cette section. Mais auparavant, il est nécessaire d'introduire le concept de volume associé à la trajectoire.

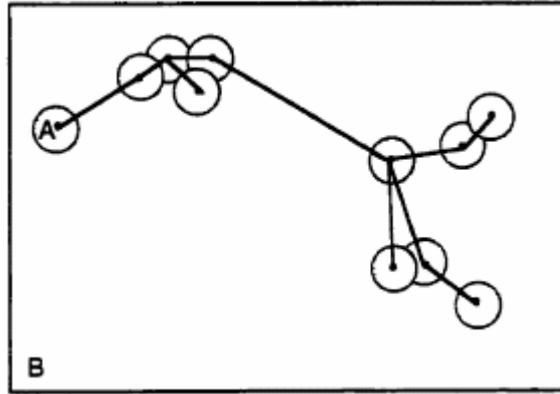


Figure (26): Volume associé A de la trajectoire à l'intérieur de l'espace B

Volume associé

Le volume associé A d'une trajectoire, est l'union des volumes de sphères centrées à chacun des points de transfert. Malheureusement, aussi simple que ce problème puisse paraître, il n'existe pas d'approche analytique pour calculer A et il est nécessaire d'avoir recours à un échantillonnage pour déterminer le volume associé. On tire aléatoirement un ensemble de points dans l'espace B . Le volume associé est alors:

$$A = f \cdot B \quad (2.45)$$

f étant la fraction des points échantillonnés situés à l'intérieur d'une distance r (rayon d'un site) d'un point de transfert comme le montre la figure (26).

Cette méthode entraîne la caractéristique suivante: un site placé au hasard dans l'espace B contenant la trajectoire aura subi un événement, c'est-à-dire contiendra au moins un point de transfert, si et seulement si son centre est situé à l'intérieur du volume associé de la trajectoire.

Échantillonnage uniforme

Une première méthode de calcul du volume associé est l'emploi de l'échantillonnage uniforme qui s'effectue de la manière suivante: on choisit un ensemble de points au hasard dans l'espace B contenant A selon une distribution de probabilité uniforme. Le volume associé A est alors:

$$A = f \cdot B \quad (2.46)$$

Où f est la fraction des points échantillonnés situés à l'intérieur d'une distance r (rayon du site) d'un point de transfert. La même approche peut être employée pour déterminer $f_1(z)$. Cette méthode peut être coûteuse en temps de calcul si le nombre de points de transfert est élevé.

Échantillonnage pondéré

Cette seconde approche est plus sophistiquée mais plus efficace et permet de calculer les distributions unitaires $d_1(z)$ et $f_1(z)$ ainsi que leurs moyennes $\overline{z_D}$ et $\overline{z_F}$. La méthode consiste à obtenir d'abord $d_1(z)$ par un échantillonnage pondéré par l'énergie (la dose). Ainsi, des points sont choisis au hasard mais seulement au voisinage de points de transfert et ceci avec une probabilité proportionnelle à l'énergie à ce point de transfert. En détail, l'algorithme est le suivant:

- Choisir un point de transfert t_i (dans l'ensemble de la trajectoire) avec une

- probabilité proportionnelle à l'énergie déposée;
- Choisir un point dans l'espace au hasard (selon une p.d.f. uniforme) autour du point t_i , mais à l'intérieur d'une distance r_i ;
- Calculer et conserver l'énergie spécifique, z_i , à ce point

Répéter le processus un nombre N de fois de façon à obtenir une suite de valeurs $\{z_i\}$ qui serviront à établir $d_1(z)$ et $\overline{z_D}$. La moyenne $\overline{z_D}$ peut alors être calculée directement comme suit:

$$\overline{z_D} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i \quad (2.47)$$

C'est bien une moyenne en dose et non en fréquence car l'échantillonnage a été biaisé par la dose (énergie).

Microdosimétrie structurale

Nous avons vu dans les lignes précédentes qu'il n'était pas nécessaire de connaître le détail de la distribution de l'énergie spécifique, mais que la connaissance de ses moments était suffisante, du moins pour les besoins de la radiobiologie. En particulier, l'énergie spécifique moyenne en dose $\overline{z_{1D}} = \overline{z_1^2} / \overline{z_1}$ de la distribution unitaire permet de calculer le second moment $\overline{z^2}$ de la distribution tributaire de la dose qui, à son tour, permet d'estimer le nombre moyen de lésions.



Figure (27): un événement et les points de transfert à l'intérieur d'un site

Dans ce chapitre, nous aborderons une autre approche pour calculer $\overline{z^2}$ à partir de trajectoires simulées. Cette approche, proposée par Kellerer au début des années 70 et appelée microdosimétrie structurale, s'inspire des probabilités géométriques et de la morphologie mathématique. Elle utilise les concepts suivants :

- L'équation fondamentale de Kellerer-Chmelevsky ;
- Fonction de proximité caractérisant la trajectoire de la particule ;
- Fonction de proximité caractérisant le milieu ;

Equation de Kellerer-Chmelevsky

Cette équation permet de calculer la moyenne en dose de la distribution unitaire ($\overline{z_{1D}}$) à partir d'une trajectoire simulée. Considérons un site sphérique s_i de diamètre d dont le centre est identifié par un vecteur x_i . Si on considère que ce site est placé au hasard dans l'espace associé à la trajectoire d'un événement, il y aura à l'intérieur du volume N_i transferts d'énergie, ε_i , alors l'énergie spécifique z_i déposée à l'intérieur de ce site s_i est :

$$z_i = z(\bar{x}_i) = \frac{1}{m} \cdot \sum_{k=1}^{N_i} \varepsilon_k \quad (2.48)$$

Où m est la masse du site. Pour calculer la moyenne en dose \bar{z}_{1D} , on pourrait procéder en plaçant N événements de N différentes façons sur une sphère. Par définition, il suffirait de calculer,

$$\bar{z}_{1D} = \frac{\overline{z^2}}{\bar{z}} = \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i^2}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i} = \frac{\sum_{i=1}^N z_i^2}{\sum_{i=1}^N z_i} \quad (2.49)$$

Une autre méthode équivalente mais beaucoup plus pratique lors des calculs impliquant des trajectoires simulées, est de n'utiliser qu'une seule trajectoire représentative de la radiation considérée et de placer N sphères (sites) de façon aléatoire dans le volume associé. Autrement dit, on effectue un processus d'échantillonnage.

On peut réutiliser l'équation (2.49) en y substituant la valeur de $z_i = \frac{1}{m} \cdot \sum_{k=1}^{N_i} \varepsilon_k$:

$$\bar{z}_{1D} = \frac{\sum_{i=1}^N z_i^2}{\sum_{i=1}^N z_i} = \frac{1}{m} \cdot \frac{\sum_{i=1}^N \left[\sum_{j=1}^{N_i} \varepsilon_j \sum_{k=1}^{N_i} \varepsilon_k \right]}{\sum_{i=1}^N \left[\sum_{l=1}^{N_i} \varepsilon_l \right]} \quad (2.50)$$

où N est le nombre de sphères d'échantillonnage et où N_i , est le nombre de points de transfert d'énergie à l'intérieur de chacune d'elles.

Les sphères d'échantillonnage étant disposées au hasard, elles peuvent se recouper et par conséquent un point de transfert donné peut se retrouver à l'intérieur de plus d'une sphère d'échantillonnage. Si chaque sphère d'échantillonnage a un volume V_s , alors le volume total des sphères d'échantillonnage est NV_s . Ce volume est plus grand que le volume associé A de la trajectoire. En moyenne (surtout si N est grand), le nombre de sphères dans lequel apparaîtra un point de transfert est le ratio des volumes, soit:

$$N \cdot \frac{V_s}{V} \quad (2.51)$$

Considérons le dénominateur de l'équation. (2.50). Chaque terme ε_i , représentant un point de transfert apparaîtra plusieurs fois à cause du recouplement des sphères d'échantillonnage.

En moyenne il apparaîtra $N \cdot \frac{V_s}{V}$ fois. Ainsi, ce dénominateur peut se réécrire:

$$\sum_{i=1}^N \left[\sum_{l=1}^{N_i} \varepsilon_l \right] = \sum_{k=1}^{N_T} \left[\frac{N \cdot V_s}{V} \cdot \varepsilon_k \right] \quad (2.52)$$

où N_T est le nombre total de points de transfert dans la trajectoire étudiée. Cette approximation permet de passer d'une double sommation (nombre de sphère d'échantillonnage x point de transfert dans chaque sphère d'échantillonnage) à une

simple sommation sur l'ensemble des points de transfert de la trajectoire, mais en pondérant chacune des énergies par un taux réel d'apparition ($N \cdot \frac{V_S}{V}$).

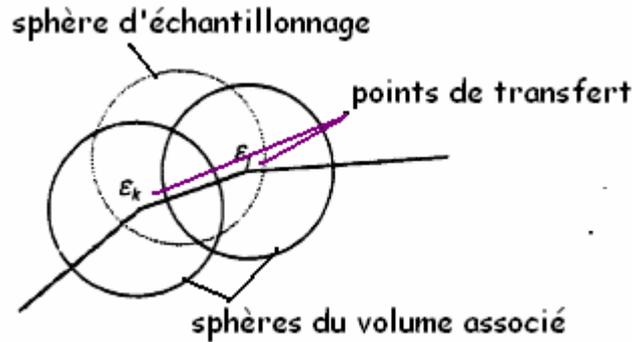


Figure (28): Sphère d'échantillonnage (pointillée) contenant les points ε_i et ε_k .

Si on considère maintenant le produit croisé au numérateur de l'équation. (2.50). La figure (28) représente une sphère d'échantillonnage (en pointillé) dont le centre est placé dans le volume formé de l'intersection de deux sphères (faisant partie du volume associé) centrées aux points de transfert ε_i et ε_k . Dans ces circonstances, le couple de points ε_i et ε_k , sera considéré dans le produit croisé du numérateur. Si les points ε_i et ε_k sont plus éloignés l'un de l'autre que de ce qui est illustré sur la figure (28), la sphère d'échantillonnage aura moins de chance de les contenir et en conséquence la fréquence d'apparition de ce couple de points dans le produit croisé sera moindre. En fait la fréquence d'apparition d'un couple de points est fonction de la distance qui les sépare.

Par un raisonnement analogue à celui utilisé pour le dénominateur, on peut substituer le produit croisé par une somme des produits ε_i et ε_k , pondérée par la fréquence d'apparition du couple (appelons-la f_{jk}):

$$\sum_{i=1}^N \left[\sum_{j=1}^{N_i} \varepsilon_j \sum_{k=1}^{N_i} \varepsilon_k \right] = \sum_{j=1}^{N_T} \sum_{k=1}^{N_T} \varepsilon_j \varepsilon_k \cdot f_{jk} \quad (2.53)$$

où N_T est le nombre total de points de transfert dans la trajectoire.

Pour calculer la fréquence d'apparition f_{ik} , on utilise le volume d'intersection V_1 entre les deux sphères séparées par une distance x (qui représente la distance entre les 2 points ε_j et ε_k). On peut montrer que ce volume est donné par l'expression :

$$V_1 = V_S \cdot \left(1 - \frac{3x}{2d} + \frac{x^3}{2d^3} \right) \quad (2.54)$$

où V_S est le volume de la sphère.

Le volume d'intersection V_1 varie sur une plage contenue entre 0 et V_S . On peut faire l'hypothèse que, en moyenne, chaque couple de points de transfert ε_i et ε_k apparaîtra dans un nombre $N \cdot V_1 / V$ sphères d'échantillonnage, et donc le même nombre de fois dans la somme. Donc la fréquence d'apparition f_{ik} est égale à $N \cdot V_1 / V$. En multipliant l'expression précédente par N / V , on obtient la proportion d'occurrence de points de transfert j et k séparés par une distance x_{jk} :

$$f_{jk} = \frac{N \cdot V}{V_1} = \frac{N \cdot V_S}{V} \cdot \left(1 - \frac{3x_{jk}}{2d} + \frac{x_{jk}^3}{2d^3} \right) \quad (2.55)$$

En substituant cette expression de f_{ik} dans l'équation. (2.53) on obtient:

$$\sum_{j=1}^{N_T} \sum_{k=1}^{N_T} \varepsilon_j \varepsilon_k \cdot f_{jk} = \sum_{j=1}^{N_T} \sum_{k=1}^{N_T} \varepsilon_j \varepsilon_k \cdot \frac{N \cdot V_S}{V} \cdot \left(1 - \frac{3x_{jk}}{2d} + \frac{x_{jk}^3}{2d^3} \right) \quad (2.56)$$

En reprenant les expressions (2.56) et (2.52) du numérateur et du dénominateur, dans l'expression (2.50):

$$\bar{z}_{1D} = \frac{1}{m} \cdot \frac{\sum_{j=1}^{N_T} \sum_{k=1}^{N_T} \varepsilon_j \varepsilon_k \cdot \left(1 - \frac{3x_{jk}}{2d} + \frac{x_{jk}^3}{2d^3} \right)}{\sum_{k=1}^{N_T} \varepsilon_k} \quad (2.57)$$

où le terme $N \cdot V_S / V$ s'est simplifié. On peut formuler cette expression d'une manière légèrement différente. Le numérateur est écrit sous la forme d'une sommation sur des paires de points. Si on l'exprime plutôt en fonction de la distance x_{jk} qui sépare deux points de transfert j et k :

$$\bar{z}_{1D} = \frac{1}{m} \cdot \sum_x u(x) \cdot \left[\frac{\sum_{(j,k) \in [x, x+dx]} \varepsilon_j \varepsilon_k}{\sum_{k=1}^{N_T} \varepsilon_k} \right] \quad \text{avec } u(x) = 1 - \frac{3x}{2d} + \frac{x^3}{2d^3} \quad (2.58)$$

Finalement, si l'on définit le terme entre parenthèses comme étant $t(x)$, et si l'on passe de discret à continu (i.e. de sommation à intégrale), on obtient:

$$\bar{z}_{1D} = \frac{1}{m} \cdot \int_{x=0}^d u(x) \cdot t(x) \cdot dx \quad (2.59)$$

qui est l'équation de Kellerer-Chmelevsky.

Cette équation est extrêmement importante; elle constitue le résultat essentiel de la microdosimétrie structurale. Elle permet de calculer la moyenne en dose de l'énergie spécifique à partir de l'intégrale du produit de deux fonctions :

- L'une $t(x)$ est la fonction de proximité de la radiation, spécifiant les propriétés spatiales du dépôt de l'énergie de rayonnement. $t(x)$ est une fonction qui caractérise la radiation sous étude ; elle peut être calculée par Monte Carlo.
- L'autre $u(x)$ est la fonction de proximité du milieu, spécifiant la répartition des structures sensibles du milieu irradié assimilé dans le cas présent à des sphères. $u(x)$ est une fonction qui caractérise plutôt le milieu soumis à la radiation.

L'intérêt de cette approche est de dissocier les contributions de la radiation $t(x)$ et du milieu $u(x)$ dans le calcul de \bar{z}_{1D} . Ces contributions peuvent donc être mesurées indépendamment l'une de l'autre et combinées au besoin. Cela n'était pas le cas dans la version originale de la microdosimétrie où $f_1(z)$ et donc \bar{z}_{1D} devaient être mesurés pour chaque combinaison milieu-type de radiation.

Plusieurs fonctions, en interrelation, sont donc définies dans le cadre de la microdosimétrie structurale. Dans les lignes suivantes, on va expliciter ces fonctions et mettre en évidence les relations entre celle-ci.

Facteur de réduction géométrique

C'est une expression sans dimensions donnant la fraction du volume de l'intersection de deux objets géométriques en fonction de la distance de séparation x . En particulier, pour des sphères de diamètres d .

$$u(x) = \left(1 - \frac{3x}{2d} + \frac{x^3}{2d^3} \right) \quad 0 \leq x \leq d \quad (2.60)$$

$u(x)$ est le ratio (volume de l'intersection)/(volume de la sphère) pour deux sphères identiques de diamètre d dont les centres sont séparés par une distance x .

Fonction de proximité du milieu

C'est une fonction caractéristique d'un objet géométrique qui est la distribution (non normalisée) des distances entre deux points sélectionnés au hasard à l'intérieur de l'objet. Pour une sphère, cette fonction de proximité est liée au facteur de réduction géométrique par l'expression suivante:

$$s(x) = 4\pi x^2 \cdot u(x) \quad (2.61)$$

$s(x)dx$ est l'espérance du volume du site contenu dans une coquille sphérique de rayon x dont le centre est choisi au hasard dans le site. Il est parfois commode de formuler l'équation (2.59) avec $s(x)$ plutôt qu'avec $u(x)$, comme suit:

$$\bar{z}_{1D} = \int_0^{\infty} t(x) \left[\frac{s(x)}{4\pi\rho x^2 \int s(x) dx} \right] dx \quad (2.62)$$

Fonction de proximité de la radiation

Dans les équations (2.59) et (2.62), $t(x)$ est la fonction de proximité de la radiation. Contrairement à $u(x)$, elle n'est pas purement géométrique car sa définition est biaisée par l'énergie. $t(x)dx$ est l'espérance de l'énergie contenue dans une coquille sphérique de rayon x dont le centre est un point de transfert choisi selon une probabilité proportionnelle à son énergie.

On définit également $T(x)$, la fonction cumulative (ou intégrale) de la fonction de proximité $t(x)$:

$$T(x) = \int_0^x t(\bar{x}) d\bar{x} \quad (2.63)$$

$T(x)$ représente l'espérance de l'énergie contenue à l'intérieur d'une sphère de rayon x centrée à un point de transfert.

À partir des coordonnées spatiales et de l'énergie déposée à chaque point de transfert de trajectoires simulées par Monte Carlo, on peut calculer la fonction de proximité $t(x)$ ou $T(x)$. La version différentielle est:

$$t(x) dx = \frac{\sum_i \sum_k \varepsilon_i \varepsilon_k}{\sum_l \varepsilon_l} \quad (2.64)$$

Où l'indice i correspond à la sommation sur tous les points de transfert de la trace et l'indice k correspond à la sommation sur tous les points le transfert situé à une distance x du point de transfert ε_i . La version intégrale est:

$$T(x) = \frac{\sum_i \sum_k \varepsilon_i \varepsilon_k}{\sum_l \varepsilon_l} \quad (2.65)$$

où cette fois-ci les points ε_k ne sont considérés que s'ils sont situés à une distance inférieure ou égale à x du point de transfert ε_i .

Fonction de proximité de la radiation en présence d'un spectre énergétique

A l'intérieur du milieu irradié, la fluence des particules chargées n'est pas monoénergétique mais est étalée sur tout un spectre (même si le faisceau initial est lui monoénergétique). Dans ces circonstances, on calcule une fonction de proximité moyenne de la façon suivante.

Si $t(x; E)$ est la fonction de proximité d'une particule d'énergie E et $n(E)dE$ la fraction de la fluence totale due aux particules d'énergie comprise entre E et $n(E)dE$, alors la fonction de proximité moyenne est donnée par:

$$t(x) = \frac{\int t(x; E) \cdot E \cdot n(E) dE}{\int E \cdot n(E) dE} \quad (2.66)$$

Conformément à la définition de la fonction de proximité, chaque fonction $t(x; E)$ est pondérée par l'énergie E pour laquelle elle s'applique.

Application de la microdosimétrie structurale à la radiobiologie

L'application de la microdosimétrie structurale comme un outil prédictif en radiobiologie a été basée sur l'amélioration des programmes Monte Carlo de calcul de trace d'une part, et la théorie de la TDRA (Theory of Dual Radiation Action) d'autre part.

Au début des années 40, avant même la découverte de l'ADN, Lea et Catchside, deux biologistes anglais ont postulé que le nombre de lésions létales infligées aux cellules était proportionnel au carré de l'énergie déposée dans la cellule.

$$\text{lésion.létale} = c \cdot z^2 \quad (2.67)$$

C'est devenu plus tard la « Theory of dual radiation action ». Cette théorie suppose un mécanisme pour lesquels les lésions cellulaires sont produites dans un processus en deux étapes par l'interaction de paires de sublésions initiales. Ces sublésions initiales sont formées dans des sites sphériques dans la cellule avec un taux proportionnel à l'énergie impartie z dans ces sites sphériques. Par la suite les sublésions dans un site ont une probabilité d'interagir deux par deux pour donner lieu aux lésions pouvant affecter la survie de la cellule.

Dans la première formulation de la TDRA [KEL72] (modèle de site), toutes les paires de sublésions dans un site sensible ont une probabilité uniforme de combinaison et une probabilité zéro en dehors du site, par conséquent le nombre moyen de lésions, $\varepsilon(D)$, en fonction de la dose absorbée, est obtenu en faisant la moyenne du spectre d'énergies spécifique $f(z, D)$:

$$\varepsilon(D) = \int_0^{\infty} \varepsilon(z) f(z; D) dz \quad (2.68)$$

$\varepsilon(z)$ est le nombre de lésion pour une énergie spécifique comprise entre z et $z + dz$ et donc pondéré par la probabilité que l'énergie spécifique soit comprise entre z et $z + dz$, avec une dose absorbée D .

$$\varepsilon(D) = \int_0^{\infty} cz^2 f(z; D) dz = c\bar{z}^2 = c(\bar{z}_{1D}D + D^2) \quad (2.69)$$

où la constante c correspond à la probabilité de la combinaison des sublésions en lésions [KEL72].

Le modèle de la TDRA a été généralisé par Kellerer et Rossi en 1978 [KEL78] avec l'introduction de la formulation du modèle de la distance. La TDRA généralisée remplace l'hypothèse d'une probabilité uniforme de combinaison par une probabilité $g(x)$ de combinaison de sublésions, fonction de la distance x de ces sublésions.

Selon ce modèle de distance, \bar{z}_{1D} se calcul selon:

$$\bar{z}_{1D} = \int_0^{\infty} t(x) \gamma(x) dx \quad (2.70)$$

où $t(x)$ est la fonction de proximité spécifiant les propriétés spatiales du dépôt de

l'énergie de rayonnement et $\gamma(x)$ est la probabilité que deux transferts d'énergie, séparés par une distance x , peuvent former une lésion.

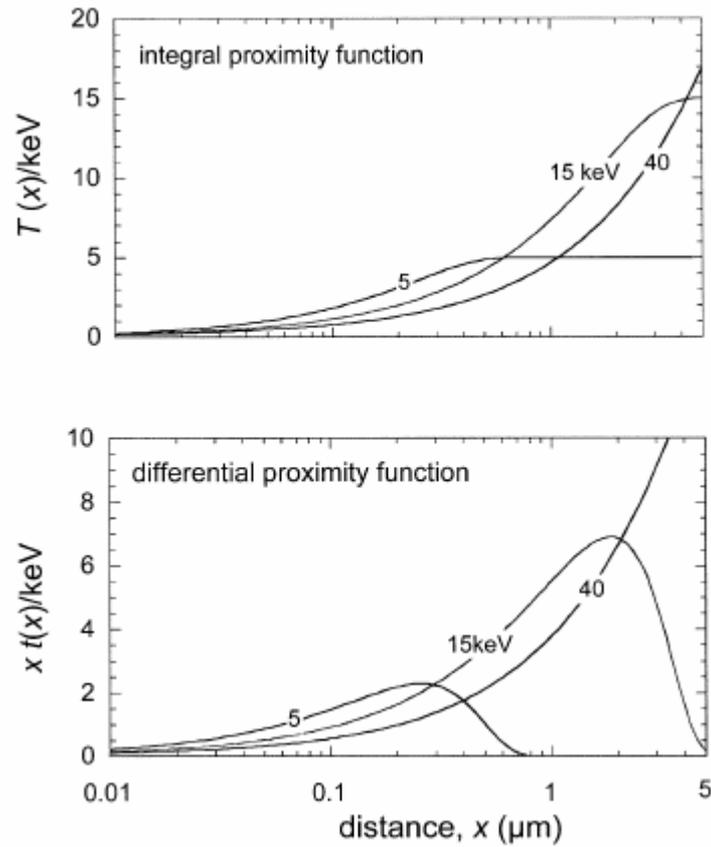


Figure (29): Fonction de proximité intégrale et différentielle des dépôts d'énergie d'électrons de 5, 15 et 40 keV. Pour la fonction différentielle, la distribution est multipliée par la distance x , d'après [KEL03].

La fonction $t(x)$ est la fonction de proximité de la radiation, comme définie dans les sections précédentes:

$$T(x) = \sum_{k,i} \varepsilon_k \varepsilon_i / \sum_i \varepsilon_i = \sum_{k,i} \varepsilon_k \varepsilon_i / E \quad (2.71)$$

La sommation est faite sur les couples de points de transfert i et k avec $S_{i,k} \leq x$ ou $S_{i,k}$ est la distance entre les points de transfert ε_i et ε_k . E est l'énergie déposée le long de la trajectoire de la particule.

La figure (29) représente un exemple de fonction de proximité intégrale et différentielle du dépôt d'énergie d'électrons de 5, 15 et 40 keV, calculées par Kellerer et Chen [Kel03].

La fonction $\gamma(x)$ est la fonction de proximité biologique. Cette fonction de proximité spécifie la répartition des structures sensibles du milieu irradié. Pour tenir compte de la probabilité de combinaison de sublésions, $g(x)$, fonction de la distance x des sublésions, la fonction $\gamma(x)$ est la combinaison,

$$\gamma(x) \propto u(x) \cdot g(x) \quad (2.72)$$

Où $u(x)$ est la fonction de proximité du milieu comme défini dans la théorie de la microdosimétrie structurale. Pour une sphère, cette fonction de proximité est liée au facteur de réduction géométrique par l'expression suivante:

$$s(x) = 4\pi x^2 \cdot u(x) = 4\pi x^2 \cdot \left(1 - \frac{3x}{2d} + \frac{x^3}{2d^3}\right) \quad 0 \leq x \leq d \quad (2.73)$$

Pour la fonction $g(x)$, Kellerer et Chen [KEL03] ont proposé l'expression suivante, représenté sur la figure (30),

$$g(x) \sim \exp[-(x/\delta x)] \quad (2.74)$$

Où δx est une distance d'interaction effective.

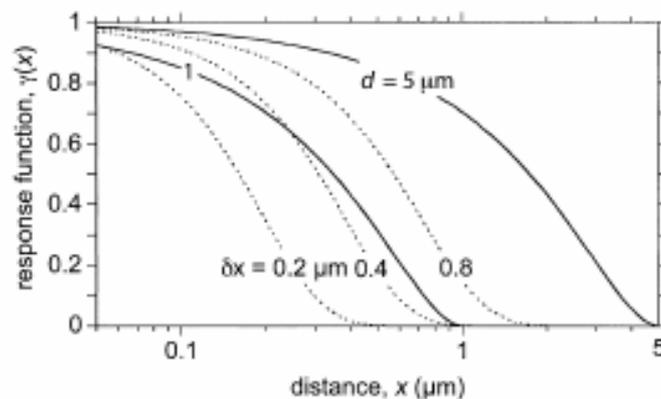


Figure (30): Fonction de proximité biologique, $\gamma(x)$, avec diverses hypothèses: les courbe en ligne continue résulte de l'hypothèse d'une sphère de rayon 1 ou 5 μm dans laquelle toutes les sublésions interagissent. Les courbes en trait pointillé résulte de l'hypothèse d'une sphère de rayon 5 μm , avec diverse distance d'interaction effective, δx , égale à 0.2, 0.4 et 0.8 μm , d'après [KEL03].

Calcul du RBE en microdosimétrie

Ce formalisme a été appliqué par plusieurs auteurs pour comparer l'effet de radiation de nature différente sur un même matériau biologique. En effet, si on suppose que la fonction $\gamma(x)$ est uniquement dépendante de la réponse du milieu, le principe de ces comparaisons repose sur les étapes suivantes:

1. On estime la fonction de proximité biologique, $\gamma(x)$ à partir d'un type de rayonnement. Le plus souvent, le rayonnement de base est le rayonnement X
2. On détermine la fonction de proximité de l'énergie déposée au moyen de traces de particule de type et d'énergie donnée, généralement grâce à un programme

de simulation Monte Carlo

3. La convolution des deux fonctions de proximité permet de déterminer la quantité microdosimétrique $\zeta (= \bar{z}_{1D} = \int t(x) \cdot \gamma(x) dx)$.

La comparaison de l'effet de radiations différentes sur le même matériau biologique conduit naturellement à calculer le RBE d'une radiation par rapport à une autre radiation de référence.

En effet, le RBE est par définition le ratio des doses de deux radiations produisant un même effet. Cet effet, qu'on peut prendre comme étant le nombre moyen de lésions produites, a été établi comme étant tout simplement proportionnel à la dose, et donc peut être quantifié à partir de la quantité microdosimétrique ζ .

On obtient facilement le résultat suivant:

$$RBE = \frac{D_{ref}}{D_X} = \frac{\zeta_X}{\zeta_{ref}} \quad (2.75)$$

Où les indices X et REF sont attribués aux radiations à caractériser et de référence, respectivement. Il suffit donc, pour calculer le RBE, de calculer ζ pour chacune des radiations à partir des trajectoires simulées et d'en faire le rapport.

Plusieurs auteurs ont utilisé cette méthode pour comparer différents rayonnements dans des conditions expérimentales précises.

Kellerer et Chen [KEL03] ont appliqué ce formalisme pour expliciter la différence de l'effet des rayons X de différentes énergies (29 KV et 200 KV) pour créer des aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains mesurées par Schmid E et al [SCH02].

Wuu CS et Zaider M [WUU98] ont comparé, au moyen de leur RBE, l'efficacité de deux types de source de rayonnement, utilisés en brachythérapie. Pour cela ils ont utilisé le formalisme des fonctions de proximité et en particulier une fonction publiée précédemment par Kellerer AM et Lam YM [KEL80].

Enfin le travail le plus abouti et le plus complet concerne les études effectuées par Taschereau R [TAS01], [TAS03], pour comparer deux isotopes, le ^{103}Pd et ^{125}I , utilisés dans des implants radioactifs permanents pour le traitement du cancer de la prostate. Ces deux isotopes semblent produire les mêmes résultats cliniques: le premier à cause d'une radiation plus efficace et le second à cause de sa demi-vie plus longue. En utilisant le formalisme des fonctions de proximités et le code GEANT4, a calculé l'efficacité (RBE) de la source de palladium par rapport à la source d'iode et d'étudier comment le phénomène de fluorescence X peut rendre la radiation d'une source de ^{125}I plus efficace.

L'originalité de cette étude réside en la prise en compte du spectre énergétique des électrons émis par les isotopes. En effet pour des électrons mononergétiques dont on connaît la fonction $t(x)$, l'expression de $\zeta (= \int t(x) \cdot \gamma(x) dx)$ peut être utilisée telle quelle. Cependant en présence d'électrons possédant un spectre énergétique, comme c'est le cas des électrons mis en branle par les photons des isotopes ^{103}Pd et ^{131}I , il devient nécessaire d'employer une fonction de proximité moyenne:

$$\zeta = \frac{\int \gamma(x) \left[\int t(x; E) \cdot E \cdot n(E) \cdot dE \right] dx}{\int E \cdot n(E) dE} \quad (2.78)$$

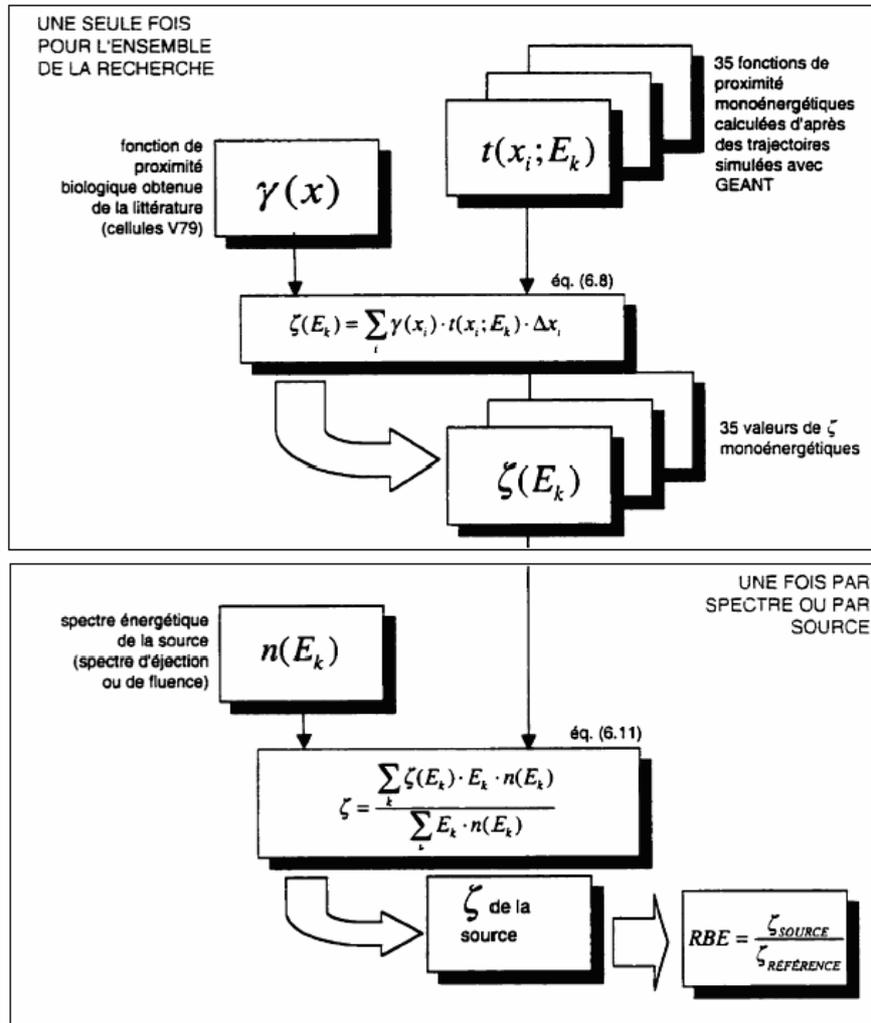


Figure (31): Organigramme du protocole de calcul du RBE d'une source d'électron utilisée en brachythérapie au moyen du formalisme des fonctions de proximité une fonction de proximité moyenne est calculée pour prendre en compte le spectre énergétique des électrons émis par l'isotope. Le processus complet du calcul consiste en: 1°) calculer un ensemble de fonctions de proximité monoénergétique, $t_k(x; E_k)$ déterminées d'après des trajectoires d'électron simulées par GEANT4 ; 2°) en utilisant une fonction de proximité biologique obtenue en γ , on obtient un ensemble de 35 valeurs de $\zeta(E_k)$ monoénergétiques ; 3°) A partir du spectre des électrons émis par la source, on obtient les facteurs de pondération pour déterminer une valeur unique de ζ_{Source} qui est donc attaché à cette source et finalement permettre de calculer le RBE de cette source par rapport à un rayonnement de référence.

En inversant l'ordre d'intégration, l'expression devient :

$$\zeta = \frac{\int \left[\int \gamma(x) \cdot t(x; E) \cdot dx \right] E \cdot n(E) \cdot dE}{\int E \cdot n(E) dE} \quad (2.79)$$

Et on note que la quantité entre crochets n'est autre que l'expression de ζ pour un électron monoénergétique, i.e. $\zeta(E)$. Après substitution, l'expression finale est:

$$\zeta = \frac{\int \zeta(E) \cdot E \cdot n(E) \cdot dE}{\int E \cdot n(E) \cdot dE} \quad (2.80)$$

Cette expression affirme donc que la valeur de ζ pour une radiation multiénergétique est une moyenne pondérée des valeurs de ζ (obtenues pour des particules monoénergétiques, où le poids est le produit de l'énergie E de la particule et du nombre $n(E)dE$ de particules ayant cette énergie, c'est-à-dire du spectre énergétique de la radiation.

Le processus complet employé par R. Taschereau est résumé dans la figure (31):

- un ensemble de fonctions de proximité monoénergétique, $t_k(x; E_k)$ est déterminé d'après des trajectoires d'électrons simulées par GEANT4. En utilisant une fonction de proximité biologique obtenue en γ , on obtient un ensemble de 35 valeurs de $\zeta(E_k)$ monoénergétiques.
- A partir du spectre des électrons émis par la source, on obtient les facteurs de pondération pour déterminer une valeur unique de ζ_{Source} qui est donc attachée à cette source et finalement permettre de calculer son RBE par rapport à un rayonnement de référence.

Références

[AMA95] Amaldi U., Silari M. (Eds.) (1995): The TERA Project and the Centre for Oncological Hadrontherapy (Vol. I). INFN - LNF Frascati.

[CHA99] Champion C., Structure des dépôts d'énergie des ions rapides dans l'eau: Application à l'étude par simulation Monte Carlo de l'inactivation cellulaire, Thèse de 3^{ème} cycle (1999), Université Paris VII.

[GOO89] D. T. Goodhead, H. Nikjoo, Track Structure Analysis of Ultrasoft X-rays Compared to High- and Low-LET Radiations, *Int. J. Radiat. Biol.* 56 (1989) 623.

[ICRU36] Microdosimetry, International Commission on radiation units and measurements, Report 36, 31 decembre (1983).

[KEL72] A.M. Kellerer and H.H. Rossi, The theory of dual radiation action, *Curr. Top. Radiat. Res.* Q8, 85-158, (1972).

[KEL75a] Kellerer AM, Concepts of microdosimetry: I Quantities, *Radiation Environ Biophys*, 12, 61-69, (1975).

[KEL75b] Kellerer AM, Concepts of microdosimetry: II Probability Distributions of the microdosimetric Variables, *Radiation Environ Biophys*, 12, 205-216, (1975).

[KEL75c] Kellerer AM, Concepts of microdosimetry: III Mean Values of the Microdosimetric Distribution, *Radiation Environ Biophys*, 12, 321-335, (1975).

[KEL78] Kellerer AM, A Generalized formulation of Dual Radiation Action, *Radiation research* 75, 471-488, (1978).

[KEL80] Kellerer AM, Lam YM and Rossi HH, Biophysical studies with spatially correlated ions: Analysis of cell survival data for diatomic deuterium, *Radiation Res.*, 83, 511-528, (1980).

[KEL03] Kellerer AM, Chen J, Comparative microdosimetry of photoelectrons and Compton electrons: An analysis in term of generalized proximity functions, *Radiation Res.*, 160, 324-333, (2003).

[POU01] Pouget J.P., Mather S.J.: General aspects of the cellular response to low- and high-LET radiation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 28(4), 541-561, (2001).

[ROS79] Rossi HH, *Radiation Environ Biophys*, 17, 29-40, (1979).

[SCH02] Schmid E, Regulla D, Kramer HM, and Harder D, The effect of 29 KV X rays on the dose response of chromosome aberrations in human lymphocytes, *Radiation Res.*, 158, 771-777, (2002).

[TAS01] Taschereau R, Etude microdosimétrique de l'influence des matériaux sur l'efficacité biologique d'une source d'iode 125, Thèse Université Laval, Quebec, (2001).

[TAS03] Taschereau R, Roy R and Pouliot J, A comparison of methods to calculate biological effectiveness from Monte Carlo simulations; Medical Dosimetry, Vol. 28, No. 1, pp. 21–26, (2003).

[WEB1] Projet Rhône-Alpes de centre de traitement par ions carbone des tumeurs radiorésistantes, Université Claude Bernard Lyon 1 en collaboration avec l'Université Joseph Fourier Grenoble 1 (http://lyoinfo.in2p3.fr/hadrontherapie/hadron_projet.pdf).

[WUU98] Wu CS and Zaider M, A calculation of the relative biological effectiveness of ^{125}I and ^{103}Pd brachytherapy sources using the concept of proximity function, Medical Physic., 25, 2186-2190, (1998).

Chapitre III

Survie cellulaire et applications en radiobiologie

1 – Relation Dose-effet

Lorsque des cellules biologiques sont exposées à un rayonnement ionisant un certain nombre de changements d'ordre physique, chimique et biologique se produisent. Comme nous l'avons décrit dans le chapitre précédant ces changements sont des effets résultant directement de l'ionisation des molécules dans la cellule ou résultant indirectement des radicaux libres formés par des interactions d'ionisation avec des molécules d'eau. Les effets biologiques peuvent être dus à des changements de l'ADN, de l'ARN, des enzymes, et du métabolisme cellulaire. Cependant comme l'ADN est l'élément primordial pour la régulation de la croissance et de la différenciation des cellules; on le considère comme la cible la plus importante de la radiation dans la cellule. Généralement on admet que le mécanisme dominant pour la mort des cellules et l'induction des cassures double brins (DSBs) dans l'ADN.

Les mécanismes détaillés reliant l'irradiation et ses effets sont loin d'être résolus comme nous le verrons dans ce chapitre. L'effet d'un rayonnement sur des cellules dépend de plusieurs paramètres inhérents soit à la nature de l'irradiation (nature des particules composant le rayonnement, transfert d'énergie linéique lors de l'interaction, dose et débit de dose) soit à la nature du matériau biologique irradié (type de cellules, phase dans laquelle la cellule est exposée aux rayonnements...). Cependant plusieurs modèles ont tenté de modéliser la relation entre la dose d'exposition et les effets provoqués dans la cellule, notamment pour interpréter les courbes de survie cellulaire.

1.1 - Représentation de la survie cellulaire

Définition de la courbe de survie cellulaire

Pour chaque type de cellules étudié, il est possible d'évaluer la fraction de cellules survivantes à une irradiation, en fonction de la dose absorbée ou de la fluence du rayonnement utilisé (nombre de particules qui traversent l'unité de surface de l'échantillon irradié, qui s'exprime en nombre de particules/cm²).

Expérimentalement, il s'agit de déterminer la proportion des cellules qui ont continué à se diviser après l'irradiation.

Une courbe de survie cellulaire est la représentation graphique du taux de survie en fonction de la dose pour une espèce cellulaire donnée et des conditions expérimentales déterminées.

Une des méthodes de détermination du taux de survie cellulaire repose sur la technique de clonage *in vitro*. Une série de dilutions permet par exemple, d'obtenir 100 cellules par flacon de culture. Chaque cellule clonogène peut ainsi se multiplier et donner naissance à une colonie après incubation dans des conditions bien définies.

Après l'irradiation, on admet qu'une cellule est survivante lorsqu'elle a donné naissance à une colonie (ou clone) contenant plus de 50 cellules après un certain temps (généralement deux semaines).

On définit le coefficient de clonage ou CFA (Colony Forming Ability) par le rapport du nombre de colonies formées sans irradiation au nombre de cellules initiales incubées. Ce coefficient permet de normaliser les courbes à 100 % de survie à la dose 0 Gy. Le taux de survie est défini par le rapport entre le nombre de colonies dénombrées après irradiation au nombre de colonies dénombrées sans irradiation.

La forme de la courbe de survie dépend tout d'abord du spécimen biologique irradié (incluant des paramètres tels que sa morphologie, sa radiosensibilité,...), mais surtout de la qualité du rayonnement.

1.2 - Le modèle des cibles ("Target theory")

Le modèle le plus ancien, utilisé pour analyser les courbes de survie cellulaire est le modèle des cibles ("Target theory"). Ce modèle, initié par *Lea* [LEA46] en 1946 dans sa formulation classique, repose sur le postulat qu'il existe au sein de la cellule des sites radiosensibles (cibles) dans lesquels un certain niveau d'énergie déposée est nécessaire pour inactiver la cellule.

Cette théorie est une application des concepts alors en vogue de la physique quantique à la biologie, pour obtenir une description des courbes de survie cellulaire et calculer les paramètres caractéristiques de ces courbes en vue de comparaison. Les autres postulats de base de la théorie de la cible sont:

La radiation transfère son énergie en quantum discret au moyen d'un processus stochastique, à la fois dans le temps et dans l'espace (dépôts d'énergie localisés),

- Chaque interaction, appelé « hit », est indépendante avec une probabilité selon une loi de Poisson,
- La mortalité des cellules résulte de la présence d'un nombre donné de « hit » dans un certain nombre de « cibles » dans la cellule.

La version la plus simple consiste à considérer une seule cible (version « single-hit, single target »), qui doit être touchée au moins une fois par un « hit » pour être inactivée. La fraction $S(D)/S(D_0)$ de cellules survivantes après une dose D est obtenue par la probabilité p_0 que la cellule ne reçoive aucun « hit » au cours de l'irradiation. En appliquant la statistique de Poisson au nombre de « hit », cette probabilité est égale à,

$$p_0 = S(D)/S(D_0) = e^{-kD} \quad (3.1)$$

Où k est le nombre moyen de « hit » que subit la cellule par unité de dose reçue. Comme le montre la figure (32), dans une représentation en coordonnées semi-logarithmique, cette version du modèle se traduit par une courbe de survie exponentielle représentée par une ligne droite en fonction de la dose. Ceci correspond aux formes générales des courbes expérimentalement trouvées de survie pour des virus, des bactéries et des lignées de cellules très radiosensibles et pour des radiations à haut LET.

La version la plus utilisée du modèle pour décrire essentiellement les courbes de survie de cellules exposées à de fortes doses de particules de bas LET est la version « single-hit, multitarget ». S'il y a n cibles dans la cellule, et chacune de ces cibles devant être touchée par au moins une particule pour inactiver la cellule, la probabilité pour que la cellule survive est,

$$S(D)/S(D_0) = 1 - (1 - e^{-kD})^n \quad (3.2)$$

Où $S(D)/S(D_0)$ exprime la fraction de cellule survivante après l'irradiation, k est une constante d'inactivation de chaque cible, D est la dose administrée et n est le nombre de cibles par cellule.

Comme le montre la figure (32), cette version du modèle induit la présence d'un épaulement dans la courbe de survie. Cependant la pente nulle à l'épaulement ne correspond pas aux observations expérimentales. De plus, en dessous d'un niveau de survie de 10-20%, elle prédit une courbe de survie linéaire en représentation semi-

logarithmique, en contradiction des observations expérimentales qui montrent généralement une pente décroissante lorsque la survie décroît.

Pour pallier aux problèmes pour reproduire les courbes de survie expérimentale, *Bender MA et Gooch PC* [BEN62] ont proposé une version mixte, avec une composante «single-hit, single target» et une composante «single-hit, multi target »

$$S(D)/S(D_0) = e^{-k_1 D} \left[1 - (1 - e^{-k_2 D})^n \right] \quad (3.3)$$

Où k_1 est la constante d'inactivation pour la composante « single-hit, single target », k_2 est la constante d'inactivation pour la composante « single-hit, multi target ». Cette version du modèle de la cible ne s'appuie cependant sur aucune justification précise.

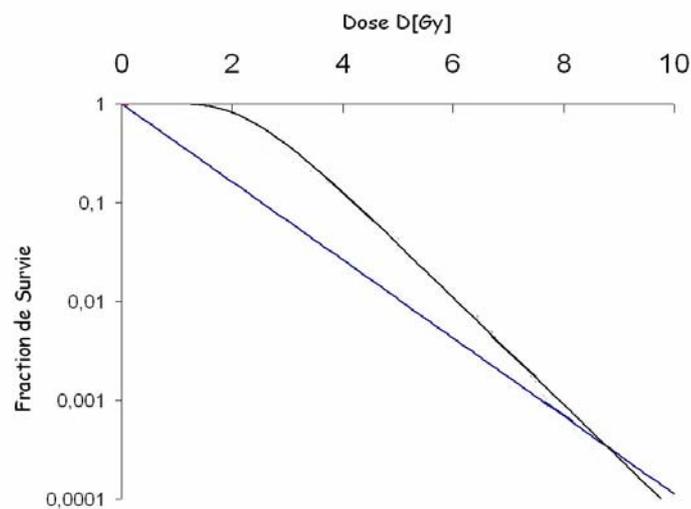


Figure (32): Représentation des courbes de survie cellulaire selon le modèle des cibles: en bleu version «single-hit, single target», en noir version «single-hit, multi target ». Dans cette dernière version, on peut constater la présence d'un épaulement dans la courbe de survie en contradiction aux observations expérimentales.

1.3 - Le Modèle quadratique-linéaire

Le modèle linéaire quadratique (LQ) est un des modèles les plus connus en radiobiologie. Ce modèle a été proposé par Chadwick et Leenhouts [CHA81] avec le but de pallier aux insuffisances du modèle des cibles.

Ce modèle suppose que:

- les molécules d'ADN sont les éléments primordiaux de la cellule pour expliquer les effets des radiations puisque l'intégrité de l'ADN est nécessaire pour préserver la capacité reproductrice des cellules,
- les dommages critiques à cette molécule sont les cassures double-brin (DSB) qui constituent des lésions létales pour la cellule,
- le rayonnement ionisant peut également casser les liaisons moléculaires dans la double hélice, provoquant les lésions sublétales de l'ADN,

- les lésions peuvent être réparées, et les modifications des effets du rayonnement peuvent être le résultat de différents types de réparations (recombinaisons physico-chimiques, restitutions chimiques, réparations enzymatiques, etc.),

Dans leur travail original, après le calcul du nombre de liaisons cassées par cellule, par unité de masse et par unité de dose, Chadwick et Leenhouts avaient introduit un facteur de correction pour tenir compte des mécanismes de réparation, de ce fait fournissant le nombre effectif de cassures double brin par unité de masse et de dose.

Si on suppose que la population est composée de N_0 cellules, le taux de survie après une dose absorbée D est donnée par l'expression suivante:

$$S(D) = \exp(-(\alpha D + \beta D^2)) \quad (3.4)$$

Une courbe de survie typique a généralement une forme parabolique dans une représentation semi-logarithmique comme le montre la figure (33).

Plusieurs tentatives ont été faites pour donner au modèle LQ une base théorique. La plus courante consiste à relier les composantes linéaire et quadratique respectivement aux événements à une seule trace ou aux événements à deux traces. Selon cette interprétation la mortalité cellulaire peut résulter:

- soit de l'action d'une seule trace provoquant une lésion létale comme une cassure double-brin,
- soit de l'action de deux traces indépendantes provoquant deux lésions sublétales, comme des cassures simple-brin sur la double hélice suffisamment proches dans le temps et l'espace pour que la combinaison résulte finalement en la mort de la cellule. Cependant de tels événements ont une probabilité très faible. Des interactions à un niveau de complexité plus importante de la structure de l'ADN ou même au niveau des chromosomes pourraient représenter un mécanisme plus plausible.

La composante quadratique pourrait également correspondre à l'accumulation de lésions provoquées par des traces simples et la saturation des mécanismes de réparation de cellules. Le rapport des coefficients des deux composantes, α / β , représente la dose pour laquelle les effets linéaires et les effets quadratiques sont égaux.

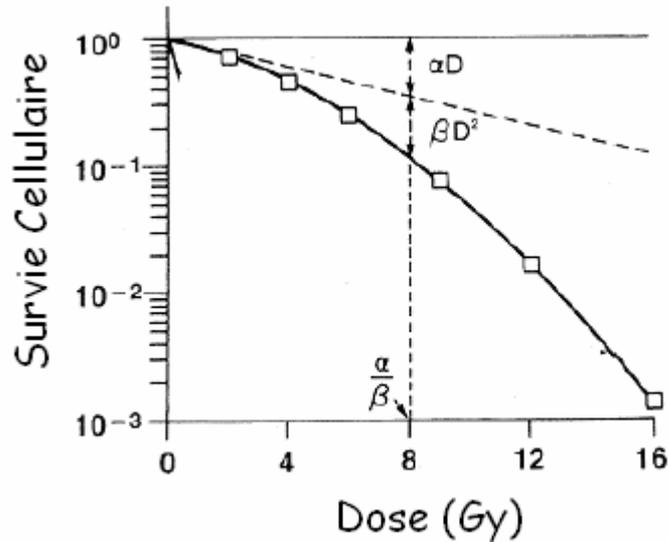


Figure (33): Courbe de survie obtenue dans le modèle linéaire quadratique. Le rapport des coefficients des deux composantes, α / β , représente la dose pour laquelle les effets linéaires et les effets quadratiques sont égaux.

Ce rapport est un indice important qui varie selon le type des cellules. Pour les cellules radiorésistantes le rapport α / β est petit et leur courbe de survie présente un large épaulement. Pour les cellules radiosensibles ce rapport est grand et la courbe de survie présente un épaulement faible.

Le modèle LQ permet une paramétrisation simple des caractéristiques expérimentales de survie de cellule, il est largement répandu en radiothérapie clinique. Il fournit également des formules relativement simples pour estimer les effets biologiques dans le cas d'irradiations fractionnées.

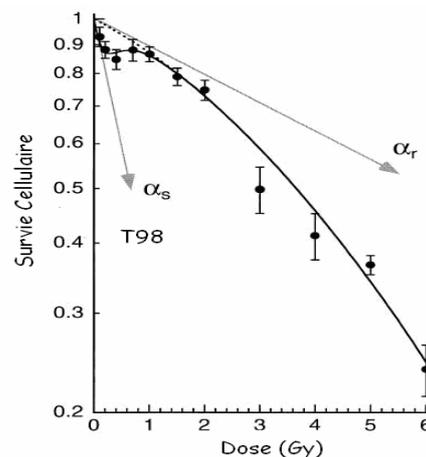


Figure (34): Hypersensibilité à basse dose de cellules humaines de gliome (T98G) irradiées par des rayons X de 240 kilovolts (points). La ligne en trait continu correspond à l'ajustement des données expérimentales par la généralisation IR du modèle Linéaire Quadratique de Lambin et al. [LAM96]. D'après Joiner et al [JOI01].

Divers facteurs de correction peuvent être introduit pour tenir compte de l'influence de la prolifération et des facteurs de réparation dans le cas ou l'on applique plus d'une fraction par jour.

Une généralisation phénoménologique du modèle LQ a été introduite pour prendre en compte le phénomène hypersensibilité, observé pour certaines lignées cellulaires à des doses faibles en dessous de 1 Gy comme le montre la figure (34).

La modification consiste à permettre au coefficient α de varier en fonction de la dose,

$$S(D) = \exp(-(\alpha(D)D + \beta D^2)) \quad (3.5)$$

Dans le modèle «Induced-Repair» (IR) de Lambin et al. [LAM96], le coefficient étant exprimé en fonction de trois paramètres supplémentaires selon l'expression,

$$\alpha(D) = \alpha_R [1 + (\alpha_S/\alpha_R - 1) \exp(D/D_C)] \quad (3.6)$$

Où α_R , α_S et D_C ainsi que β sont des paramètres phénoménologiques qui doivent être déterminés en analysant des données expérimentales. α_S représente la pente initiale dans la région des basses doses et α_R représente la pente de l'approximation parabolique aux données dans la région des hautes-doses ($D > D_C$).

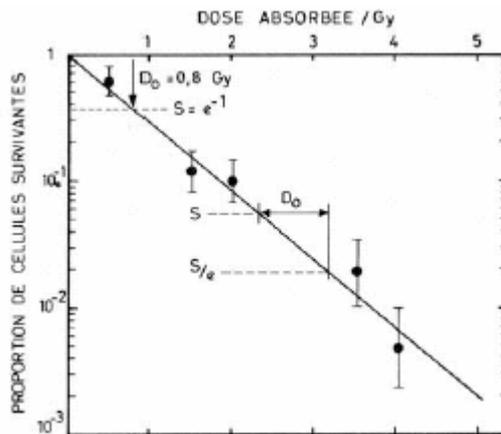


Figure (35): Exemple de courbe de survie exponentielle.

Courbe de survie pour un rayonnement neutronique

Les neutrons sont des particules à haut transfert d'énergie linéique. Dans la plupart des cas, la courbe de survie obtenue pour un rayonnement neutronique suit la loi exponentielle de l'expression (3.7). La mort cellulaire est essentiellement due à des lésions létales produites par des ions de reculs des interactions neutroniques dans le milieu cellulaire.

$$S = e^{-\alpha D/D_0} \quad (3.7)$$

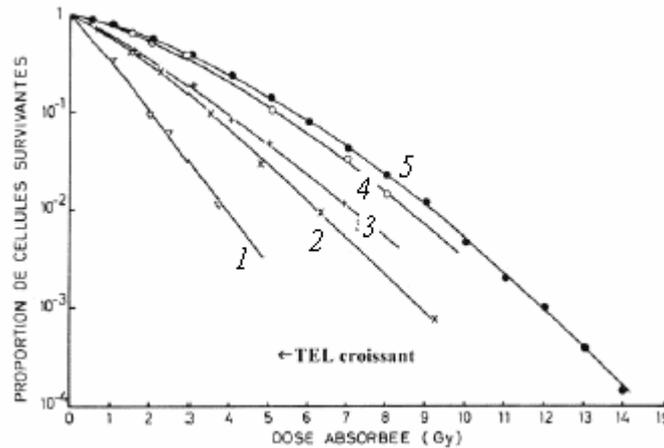


Figure (36): Influence du TEL sur la survie cellulaire [NEN03].

La figure (35) montre un exemple de courbe de survie exponentielle. Biologiquement, ce modèle signifie que la mort cellulaire est un phénomène de tout ou rien, la cellule survivante est intacte.

La figure (36) montre l'influence du transfert d'énergie linéique sur la survie cellulaire. Les courbes 1 et 2 correspondent à des particules alpha, les courbes 3 et 4 correspondent à des deutons et la courbe 5 à des rayons X. On remarque que quand le TEL augmente l'épaule des courbes de survie diminuent. Ainsi on peut considérer que le taux des lésions létales augmente avec le TEL du rayonnement.

Application à la radiothérapie et à la neutronthérapie

La radiothérapie consiste à envoyer un rayonnement sur la tumeur de façon à entraîner la mort des cellules malignes tout en essayant de préserver les tissus sains. Un traitement peut être fait en une ou plusieurs séances (fractionnement de dose) d'irradiation dépendant du type de cellules à irradier, du type de rayonnement utilisé et de la dose nécessaire pour le traitement. Cette technique repose sur une longue expérience clinique sans rationnel réel. La répétition des doses a permis de trouver un compromis entre la disparition de la tumeur sans trop d'effets secondaires sur les tissus sains.

En général, les radiobiologistes adoptent le modèle linéaire quadratique qui est détaillé dans le paragraphe suivant, parce qu'il répond le mieux à l'irradiation en photons utilisés souvent en radiothérapie. Ils se sont aperçus qu'il y avait une bonne adéquation entre tumeurs radiorésistantes et un rapport α/β petit, tumeurs radiosensibles et α/β grand en supposant que ce rapport est essentiellement dû aux variations de la composante linéaire αD , c'est-à-dire aux lésions létales d'emblée (cible à un coup).

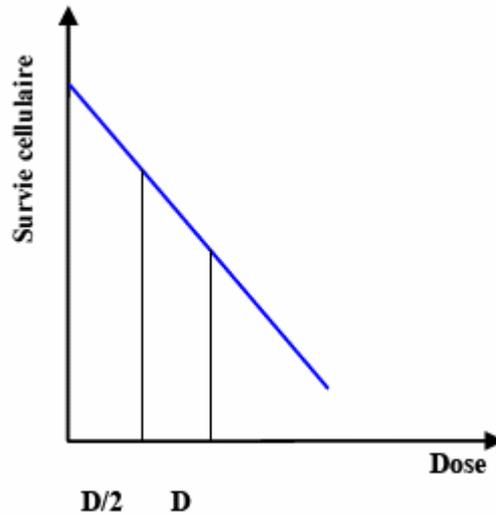


Figure (37): Effet du fractionnement d'une dose sur une courbe de survie exponentielle.

Les courbes de survie observées après une irradiation neutronique présentent une forme exponentielle pouvant être représentée par l'expression suivante [HAL00]:

$$S = e^{-\alpha D} \quad (3.8)$$

La figure (37) représente la courbe de survie cellulaire en coordonnées semi logarithmiques après une irradiation neutronique. Dans ce cas le fractionnement de la dose n'a pas d'effet sur la survie cellulaire.

La forme linéaire de la courbe de survie montre que la mort cellulaire est due à des lésions létales et des lésions non réparables. Les raisonnements en radiobiologie étaient fondés sur cette linéarité de la courbe de survie.

1.4 - L'Efficacité Biologique Relative (EBR)

L'Efficacité Biologique Relative EBR_i , d'un rayonnement donné, i , par rapport à un rayonnement de référence, j , est égale au rapport des doses absorbées du rayonnement de référence, D_j , et du rayonnement considéré, D_i , nécessaires à l'obtention d'un même effet biologique. Le rayonnement de référence pour lequel l' EBR_j est pris arbitrairement égal à 1 est un rayonnement X ou gamma ayant un TEL inférieur ou égal à 3,5 keV/ μm (X de 250 keV et gamma de 1 MeV environ) et un débit de dose de 0.1 Gy/min. l'EBR d'un rayonnement i est alors:

$$EBR_i = \frac{D_j}{D_i} \quad (3.9)$$

Pour un effet donné, l'EBR varie en fonction de la nature du tissu et du rayonnement. On peut également définir une EBR d'un rayonnement à étudier par rapport à n'importe quel autre type de rayonnement pris comme référence.

Il existe actuellement deux façons de définir l'EBR, la figure (37) et la figure (38) illustrent ces deux définitions.

- La figure (38) illustre le premier cas, L'EBR_i est donnée par la relation (3.9), l'effet biologique observé correspond à une certaine survie cellulaire, par exemple dans ce cas de figure à 50 %.
- La figure (39) illustre le deuxième cas, L'EBR_i est toujours donnée par la relation (3.3) l'effet biologique observé et différent et correspond à une chute de la survie de S à S/e.

Un certain nombre de modèles radiobiologiques ont été proposés pour expliquer les courbes de survie cellulaires mesurées expérimentalement pour différentes lignées cellulaires sous diverses radiations. Ce qui suit est une brève introduction à plusieurs de ces modèles.

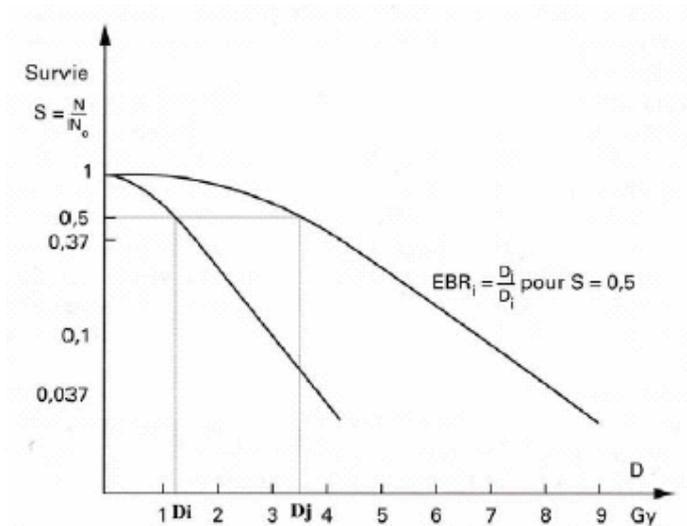


Figure (38): Définition de l'EBR pour une survie de 50%.

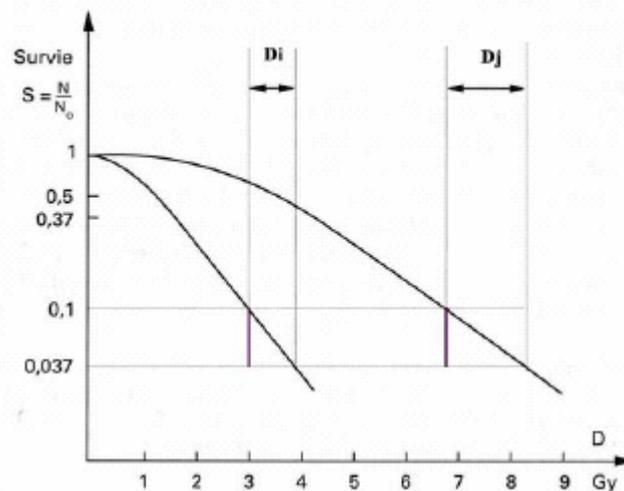


Figure (39): Définition de l'EBR pour une chute de la survie de S à S/e.

1.5 - Le Modèle de la "Dual Radiation Action" (TDRA)

Le modèle de la « Dual Radiation Action » (TDRA) a été développé par Kellerer AM et Rossi HH ([KEL72]) dans le but de donner une base plus rigoureuse à la modélisation de type Linéaire-Quadratique des courbes de survie cellulaire.

Par la suite Kellerer AM a repris les bases de cette théorie TDRA dans le cadre de la microdosimétrie que nous présenterons dans la suite de ce même chapitre ([KEL75a], [KEL75b] et [KEL75c]).

La théorie TDRA fait référence à des mécanismes pour lesquels les lésions cellulaires sont produites dans un processus en deux étapes. Quand une cellule biologique est exposée à une radiation ionisante, la première étape consiste en la production des lésions sublétales dans des sites sphériques dans la cellule par la particule et de ses secondaires. Le nombre de ces sublésions est directement proportionnel à l'énergie impartie dans ces sites.

Dans une seconde étape, les sublésions dans un site ont une probabilité d'interagir deux par deux pour donner lieu aux lésions pouvant affecter la survie de la cellule.

Fondé sur ces hypothèses le modèle de la TDRA propose que le nombre moyen de lésions ε après une dose absorbée D est:

$$\varepsilon(D) = k(\zeta D + D^2) \quad (3.10)$$

où k est une constante pour un système biologique donné et ζ est la moyenne de l'énergie impartie produit par des événements individuels dans le site.

Il est impossible d'avoir un modèle mathématique qui représente tous les mécanismes de la TDRA et qui tient compte de la distribution des énergies déposées et de la géométrie des volumes sensibles dans la cellule, vu leurs multitudes et leurs complexités. La simplification qui consiste à utiliser la notion de site sphérique est sujette à caution. Le nombre et la localisation de ces sites dans la cellule ne sont pas spécifiés. Si par exemple les sublésions peuvent être produites dans la totalité de site sensible comme le noyau de la cellule, seules les sublésions éloignées d'une distance faible pourront interagir pour former des lésions.

Une première étude effectuée par Kellerer et Rossi [KEL78], utilisant la TDRA, a montré la validité de la théorie pour le calcul de la survie des cellules irradiées. Cette étude est basée sur la distribution de probabilité des énergies déposées dans des "sites" sensibles dans le noyau cellulaire appelés « loci ». Tout transfert d'énergie dans un de ces « loci » conduit à la création d'une sous lésion. Le volume sensible ainsi constitué de ces « loci » est la matrice sensible. La figure (40) représente la cellule, son noyau et les sites de volumes sensibles considérés dans le noyau ("loci"). Les points noirs représentent les énergies déposées par le passage d'une particule.

Cependant pour certaines configurations extrêmes, la validité de ce formalisme peut être mis en cause: dans le cas de rayons X de basse énergie, où le parcours est beaucoup plus petit que le diamètres des sites, les transferts d'énergie sont très proches les uns des autres, au contraire du cas des particule à grand parcours où les transferts seront répartis dans l'ensemble du site.

La figure (41) représente ces deux configurations. Dans les deux cas, l'énergie totale déposée dans la cellule est la même mais la probabilité de combinaison des sous lésions est plus grande dans la configuration #2 que dans la configuration #1.

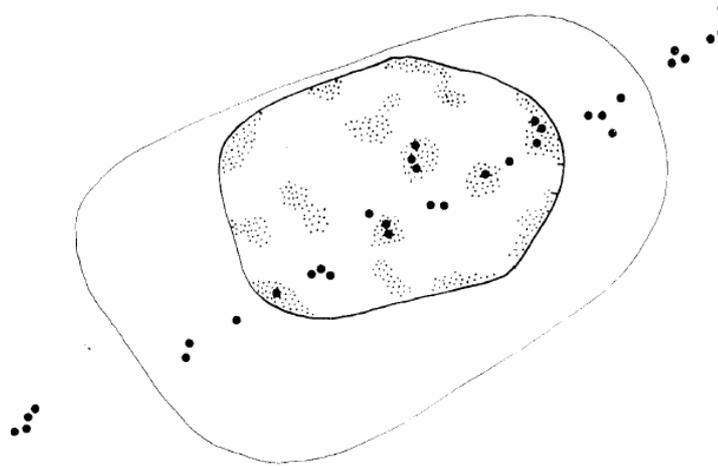


Figure (40): Représentation schématique d'une cellule et d'un noyau. Les zones annotées en gris dans le noyau représentent les « loci ». La totalité des « loci » constitue la matrice sensible. Les symboles noirs représentent les points de transfert d'énergie.

Ainsi, on peut relier la courbe dose/effet de type quadratique à des phénomènes d'interaction de sous lésions à grande distance. Par contre la formation de cassures double brin se situe à des distances si faibles que les interactions entre des transferts d'énergie issus de particules différentes peuvent être négligées sauf à des doses si élevées qu'elles sont en dehors du domaine courant des doses applicables aux organismes cellulaires.

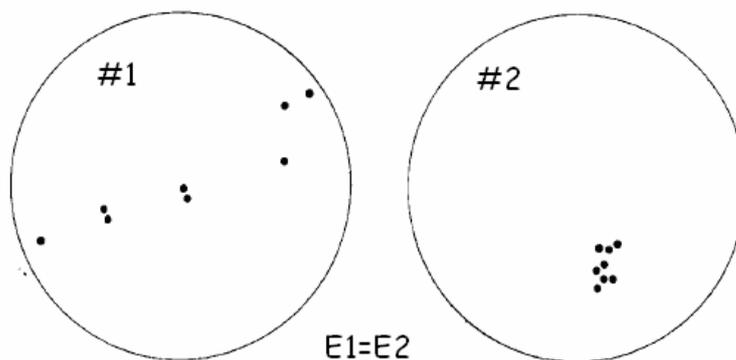


Figure (41): Représentation schématique du dépôt d'énergie pour :

#2 : une particule à courte portée à droite

#1 : une particule à longue portée à gauche

La valeur de l'énergie absorbée dans le site est la même dans les deux cas, mais l'efficacité biologique est plus importante à droite du fait de la distance plus faible entre les sublésions produites.

Soit $g(x)$ la probabilité d'interaction entre deux lésions, avec x la distance qui les sépare. Soit n nombre final de lésions et J le nombre de sublésions. Prenons par exemple le cas le plus simple où on a que 2 sublésions. La probabilité d'interaction $g(x_{12})$ dépend alors de la distance x_{12} . Dans le cas de 3 sublésions, le nombre n dépend des 3 distances qui séparent les sublésions : x_{12}, x_{13}, x_{23} . Les indices représentent les 3 sublésions. Pour J sublésions n est alors:

$$n = \sum_{\substack{i,k \\ i < k}} g(x_{ik}) \quad i, k = 1, \dots, J \quad (3.11)$$

Cependant même pour une dose donnée, différentes énergies spécifiques sont imparties à la matrice sensible; mais même à énergie spécifique impartie donnée, on peut obtenir des configurations différentes de la répartition des énergies. La constellation des sublésions est donc variable et on obtient finalement une distribution du nombre de lésions qui est une superposition de distribution de Poisson avec différentes valeurs moyennes.

On calcul le nombre moyen de lésions par cellule en fonction de la dose D .

$$\varepsilon(D) = \bar{\nu}(D) = \sum_0^{\infty} \nu d_D(\nu) \quad (3.12)$$

Cette quantité ne détermine pas forcément l'effet observable. L'observable $S(D) = \overline{S(\bar{\nu})}$ est différente de $S(\bar{\nu})$,

$$S(\bar{\nu}) = S\left(\sum_0^{\infty} \nu d_D(\nu)\right) \neq \overline{S(\nu)} = \sum_0^{\infty} S(\nu) d_D(\nu) \quad (3.13)$$

Si par exemple, la relation lésion/survie est de type exponentielle, $S(\nu) = e^{-k\nu}$ la substitution de la valeur moyenne $\bar{\nu}$ conduit à une surestimation de l'effet.

$$S(\bar{\nu}) = e^{-k\bar{\nu}} \leq \overline{e^{-k\nu}} = S(D) \quad (3.14)$$

1.6 - Le modèle "Microdosimetric-Kinetic" (MK)

Le modèle "MK" ainsi que plusieurs exemples d'applications ont été publiées par R.B. Hawkins [HAW01], [HAW03] et [HAW94].

Ce modèle distingue également deux types de lésions qui peuvent être causées par des radiations à la molécule d'ADN d'une cellule :

- Les lésions de type I, sont des lésions létales pour la cellule et sont en général irréparables.
- Les lésions de type II sont des lésions sublétales qui peuvent subir 4 genres de transformations:
 - Elles peuvent être transformées en lésions non réparables (létales) par un processus moléculaire du premier ordre à un taux constant a

- Deux lésions sublétales (Type II) peuvent se recombinaer entre elles pour former une lésion létale non réparable, par un processus moléculaire du deuxième ordre avec une constante b
- Les lésions peuvent être réparées par un processus de réparation moléculaire du premier ordre de constante c
- Elles peuvent rester sans changement pour un temps t_r avant de se transformer en lésions létales.

Dans le modèle MK, le noyau cellulaire est divisé en sous éléments appelés "domaines". Chaque domaine peut avoir une forme différente mais le volume d'un domaine peut être assimilé à une sphère de diamètre d qui est le même pour tous les domaines.

La partie d'ADN contenue dans un domaine est notée g . Quand une population de cellules est irradiée à une dose D la dose déposée dans un domaine est notée z .

La moyenne, \bar{z} , des doses pour toute la population est égale à D . Soit q le nombre de domaines dans un noyau et γ une grandeur déduite des variations aléatoires des énergies z déposées dans les domaines irradiés. γ est donnée par la formule suivante:

$$\gamma = \frac{\langle z_{d1}^2 \rangle}{\langle z_{d1} \rangle} = \frac{\delta^2 z_d}{D} \quad (3.15)$$

z_{d1} est l'énergie spécifique déposée dans un domaine par le passage d'une seule particule dans le noyau (pour un seul événement). Et z_d est l'énergie spécifique déposée dans un domaine pour une dose d'exposition D . $\delta^2 z_d$ est la variance de la distribution de z_d .

La variable γ dépend du diamètre du domaine comme décrit par la formule suivante:

$$\gamma = \frac{0.229}{d^2} L \quad (3.16)$$

L étant le transfert d'énergie linéique des radiations utilisées.

La probabilité de créer des lésions dans un domaine est proportionnelle à la dose absorbée dans ce domaine (z) et à la masse d'ADN qu'il contient (g).

La relation de survie cellulaire est alors la suivante:

$$\ln S = -(\alpha_0 + \gamma\beta)D - \beta D^2 \quad (3.17)$$

α_0 et β sont des constantes exprimées comme suit :

$$\alpha_0 = \frac{ak}{(a+c)} + \lambda + ke^{-(a+c)t_r} \quad (3.18)$$

$$\beta = \frac{bk^2}{2(a+c)} [1 - e^{-2(a+c)t_r}] \quad (3.19)$$

On retrouve que la somme $\alpha_0 + \gamma\beta$ correspond au terme α du modèle linéaire quadratique.

λ est le nombre moyen de lésions de type I formées par gray par cellule. Et k est le nombre moyen de lésions de type II formées par gray par cellule.

Dans le modèle MK le diamètre d des domaines utilisé pour les calculs peut être déduit du RBE par la relation suivante:

$$RBE = \frac{\alpha_0 + \gamma\beta}{\alpha_R} = \frac{\alpha_0}{\alpha_R} + \frac{\beta}{\alpha_R} \frac{0.229}{d^2} L \quad (3.20)$$

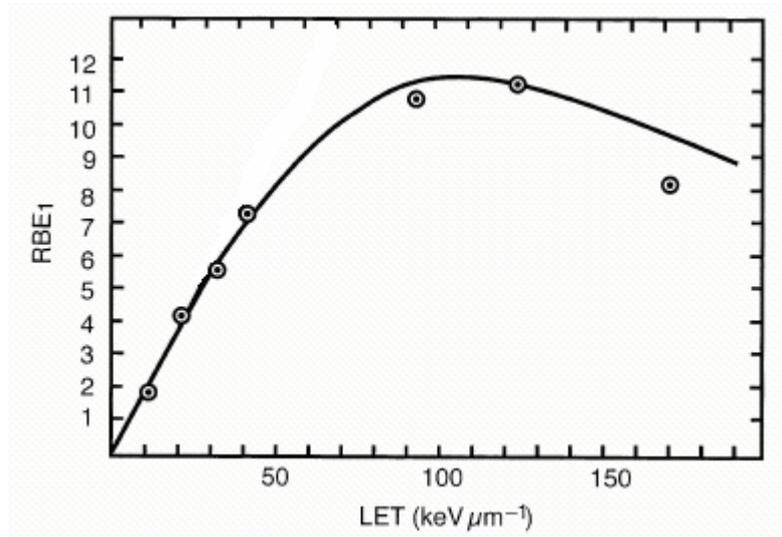


Figure (42): Variation du RBE en fonction du LET pour la lignée V79. La référence étant des Rayons X de 250 kV. Les points représentent les données expérimentales de Bird et al. [BIR80]

L'indice "R" représente le rayonnement de référence (des rayons X de 250kVp en général).

La figure (42) montre un exemple de variation du RBE en fonction du LET du rayonnement utilisé pour des cellules de la lignée V79. La référence étant des rayons X de 250 kV. Les points représentent les données de Bird et al. [BIR80].

En fait, on considère que les lésions de Type II peuvent se déplacer librement et d'une manière aléatoire dans un "domaine". Elles peuvent se combiner deux à deux pour former des lésions de Type I. Le concept du "domaine" est utilisé pour prendre en compte le fait que les lésions ne peuvent se recombiner que si elles sont proches les unes des autres. D'après R.B. Hawkins [HAW01] il est possible que la valeur d soit égale à la distance maximale que peut parcourir une lésion de type II avant d'être réparée.

2 – Hypersensibilité aux faibles doses

2.1 - Expériences faites au LPC

Les résultats expérimentaux les plus probants obtenus dans le cadre de la collaboration avec le centre Jean Perrin ont été publiés en 2000, [DIO00].

Ces résultats décrivent les effets induits sur des cellules de mélanomes par des irradiations de neutrons à faibles doses et faibles débits de doses. Les cellules irradiées

sont des cellules de mélanomes humains (M4 Beu) particulièrement résistantes [JAC85].

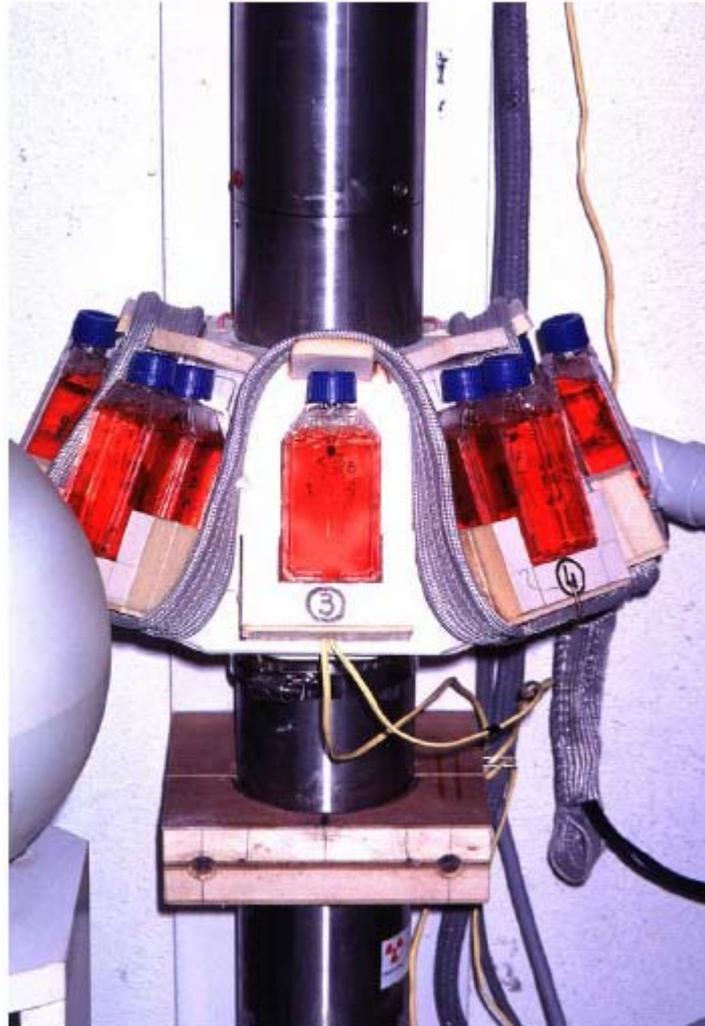


Figure (43): Dispositif expérimental du LPC. Les flacons de cultures cellulaires sont placés sur un support autour du générateur.

Après culture, les cellules sont disposées dans des flacons qui ont été irradiés avec deux types de générateurs de neutrons:

- le générateur de neutrons de type SODERN au LPC. Il s'agit d'une source scellée utilisant la réaction nucléaire $D(T,He^3)n$ pour obtenir un flux isotrope ($\max \sim 3 \cdot 10^8 \text{ n} \cdot \text{s}^{-1}$) de neutrons de 14.1 MeV. Ce générateur a permis d'irradier les cellules avec une dose comprise entre 5cGy et 1.12 Gy à un débit de dose faible de $0.8 \text{ mGy} \cdot \text{min}^{-1}$. (débit de dose dit « faible »).
- Un accélérateur électrostatique de type Van de Graff installé à l'Établissement Technique Central de l'Armement d'Arcueil (ETCA) permettant d'accélérer des deutons sous une tension maximum de 400KV pour obtenir, par la même réaction nucléaire $D(t,He^3)n$, des neutrons mono énergétiques de 14.1 MeV avec un flux pouvant aller jusqu'à $5 \cdot 10^{11} \text{ n} \cdot \text{s}^{-1}$. Cette installation a permis d'irradier les cellules dans les mêmes gammes

de dose mais avec un débit de dose de $40 \text{ mGy} \cdot \text{min}^{-1}$ (débit de dose dit « modéré »).

Les dispositifs d'irradiation utilisés sur les deux sources sont représentés sur les figures (43) et (44).

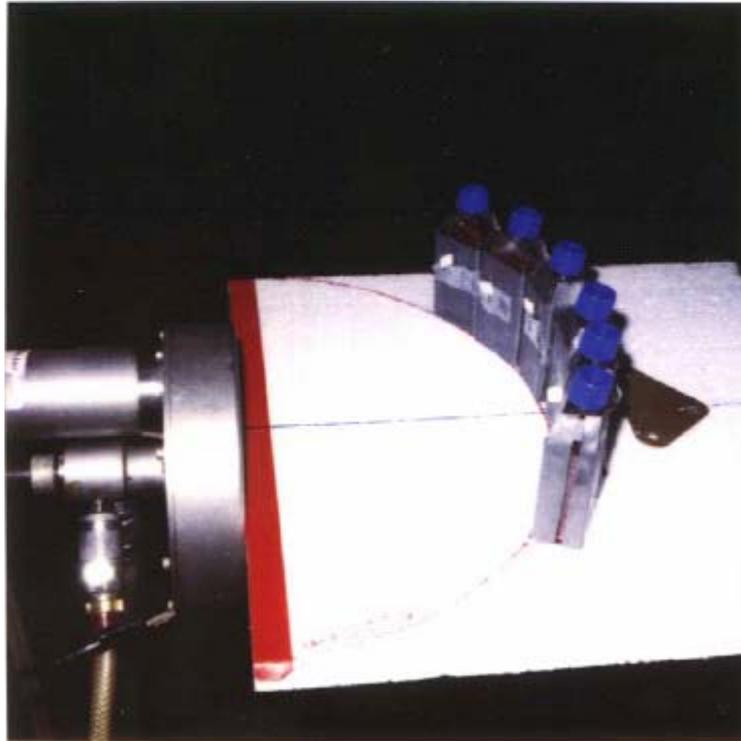


Figure (44): Dispositif expérimental de l'ETCA.

Le contrôle des doses reçues par les cellules est effectué au moyen de diodes silicium disposées sur les flacons. Les défauts créés par les neutrons à l'intérieur de la diode modifient sa conductivité donc le courant inverse. Chaque diode est calibrée pour pouvoir fournir par la mesure de son courant inverse avant et après l'irradiation, la dose totale reçue au cours de l'irradiation.

À « faible » débit de dose, au LPC, un compteur He^3 a été utilisé pour contrôler le flux de neutrons.

Les conditions de l'irradiation sont vérifiées par des mesures de dosimétrie, utilisant des chambres à ionisation, équivalent tissu (mélange de CH_4 (65%), CO_2 (32%), N_2 (3%)), Compteur Geiger, BGO, Chambre à fission.

Par exemple la dose gamma reçue par les cellules a été mesurée par une chambre à ionisation remplie en argon, ainsi qu'au moyen d'un compteur Geiger blindé par une feuille de lithium pour stopper la composante thermique du flux de neutrons.

Les débits de dose mesurés sont de $8 \text{ mGy} \cdot \text{min}^{-1}$ ($\pm 5\%$) en neutron et $0.07 \text{ mGy} \cdot \text{min}^{-1}$ ($\pm 15\%$) pour les gammas.

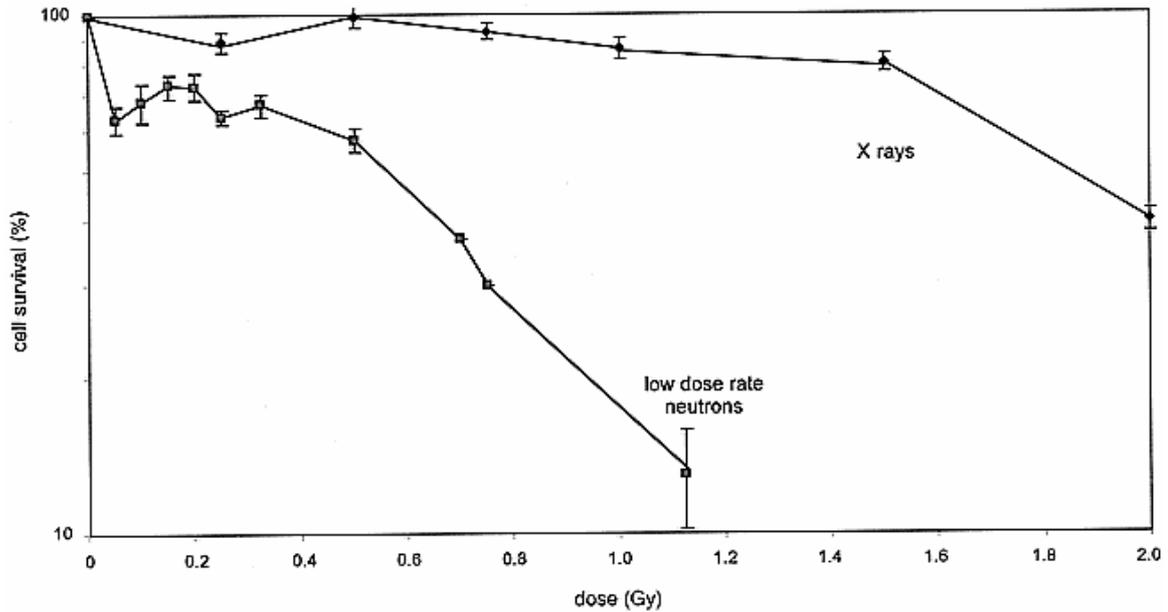


Figure (45): Courbe de survie cellulaire de cellules de mélanome (M4 Beu) à des rayons X ($3 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$) et à des neutrons à « faible » débit de dose ($5 \text{ cGy} \cdot \text{h}^{-1}$), d'après [DIO00].

A débit de dose « modéré » à l'ETCA, les flacons de culture sont entourés d'une feuille de plomb d'épaisseur 1 mm permettant d'éliminer les X et gamma de faible énergie. Les effets biologiques des radiations ont été examinés selon deux méthodes:

- Étude de survie cellulaire. Après irradiation les cellules sont mises en incubation pour une période de 14 jours. La survie cellulaire est ensuite déduite à partir du pouvoir clonogénique des cellules. Les cellules ayant formé des colonies contenant au moins 50 cellules sont considérées comme survivantes. Le protocole et la méthode sont décrits dans la référence [DIO00]. La précision du protocole adopté avec cette lignée cellulaire est de 7 %. Par ailleurs les courbes de survie cellulaire sont corrigées de l'efficacité moyenne d'ensemencement qui est de 70 %.
- Étude des aberrations chromosomiques obtenues pour les cellules qui sont entrées en mitose au cours du premier cycle après irradiation. Après irradiation, les cellules sont exposées à de la Colcemid ($0.1 \mu\text{g/ml}$) pendant 20 heures. À l'issue de cette étape, on obtient une collection de cellules qui ont été irradiées à différentes phases du cycle cellulaire et qui présentent différents types d'aberrations chromosomiques. Le détail du protocole d'analyse de ces aberrations est présenté dans la référence [DIO00].

La figure (45) représente la courbe de survie cellulaire après irradiation par des neutrons de 14 MeV à « faible » débit de dose ($5 \text{ cGy} \cdot \text{h}^{-1}$) au LPC, comparée à la courbe de survie obtenue pour des rayons X ($3 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$). La courbe de survie pour les rayons X suit une loi de type linéaire quadratique,

$$e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (3.21)$$

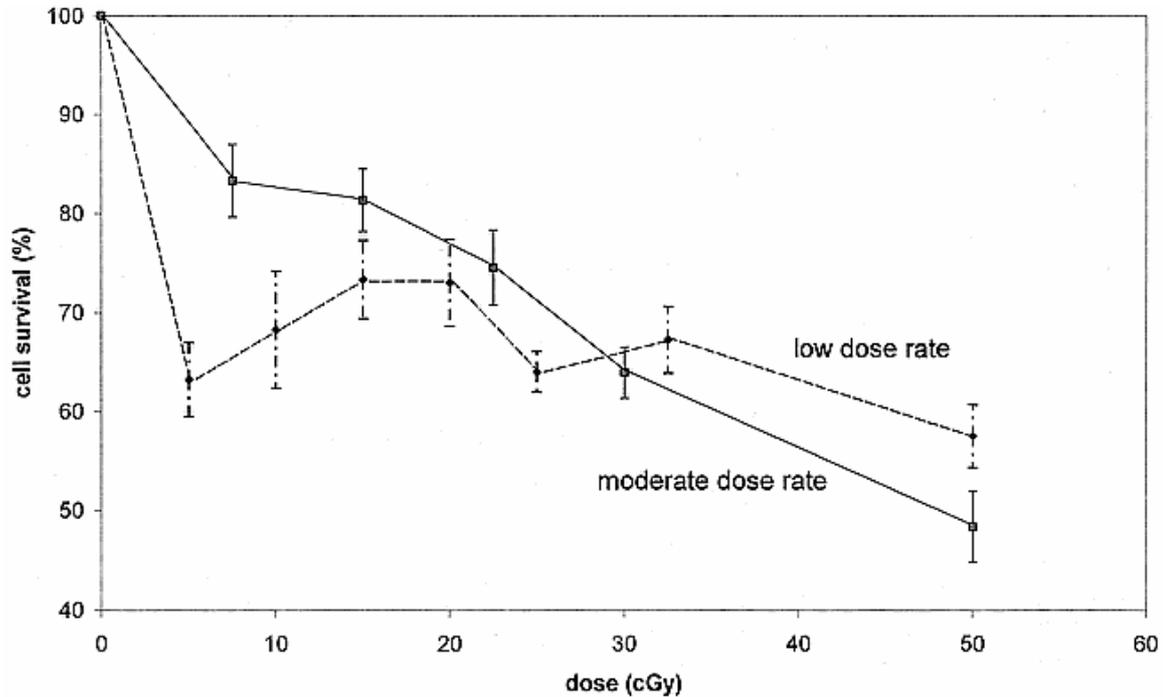


Figure (46): Courbes de survie pour des cellules de mélanome après irradiation par des neutrons de 14 MeV, pour un « faible » débit de dose et pour un débit de dose « modéré ». D'après [DIO00].

avec $\alpha = 0.152$ et $\beta = 0.068$, le rapport α/β est égal à 2.23, caractéristique de cellules radiorésistantes.

Par contre pour l'irradiation en neutron à « faible » débit de dose, et pour des doses faibles (5 à 35 cGy), on remarque un comportement inhabituel de la courbe de survie: les cellules montrent une hypersensibilité pour les très faibles doses (<1cGy) puisque la courbe de survie présente une décroissance rapide de la survie entre 0 et 5cGy. Cette hypersensibilité est suivie d'un plateau de radiorésistance jusqu'à 35 cGy où la courbe reprend une allure classique qui peut être décrite par le modèle linéaire quadratique. Pour 65 % de taux de survie, l'EBR peut varier entre 4 et 34 à cause de la présence du plateau dans la courbe de survie en neutron entre 5 et 35 cGy.

La figure (46) représente la courbe de survie cellulaire après irradiation en neutrons à « faible » débit de dose (LPC; 5 cGy.h⁻¹) comparé à la courbe obtenue à un débit de dose « modéré » (ETCA; 240 cGy.h⁻¹). La courbe obtenue pour un « faible » débit de dose présente trois phases distinctives:

- une décroissance rapide jusqu'à 5 cGy,
- un plateau entre 5 cGy et 32.5 cGy pour un taux de survie de 65 %,
- un retour à une décroissance exponentielle,

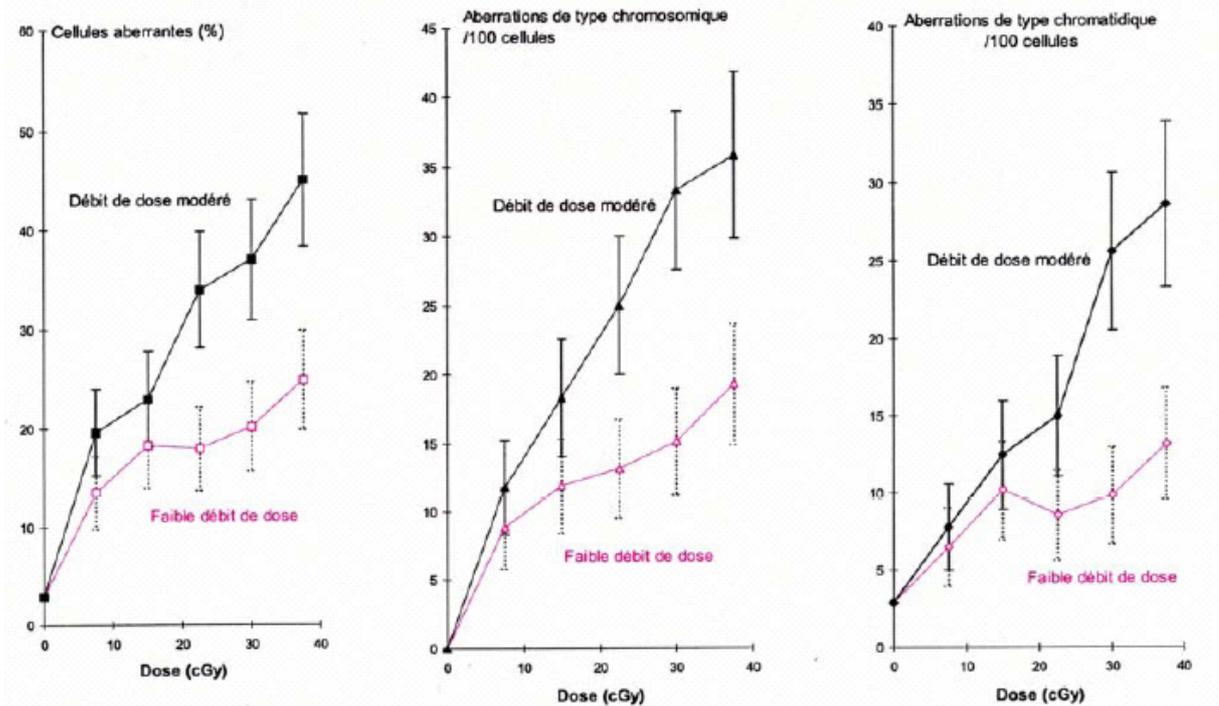


Figure (47): Aberrations chromosomiques et chromatidiques pour des cellules de mélanome irradiées avec des neutrons à « faible » débit de dose et à débit de dose « modéré », d'après [DIO00].

Chromosome aberration types	Aberration frequencies per 100 metaphases	
	Moderate dose rate	Low dose rate
Terminal deletions	5.2 ± 2.3	4.5 ± 2.1
Interstitial deletions/acentric rings	16.8 ± 4.1	7.0 ± 2.7
Centric rings	1.6 ± 1.3	0.26 ± 0.5
Dicentric	5.7 ± 2.4	1.9 ± 1.4
Chromatid deletions	16.1 ± 4.0	7.4 ± 2.7
Chromatid exchanges	8.8 ± 3.0	2.3 ± 1.5

Table (3.1): Fréquences moyennes de plusieurs types d'aberrations pour des cellules de mélanomes irradiées avec des neutrons de 14MeV à faibles débits de doses et débits de doses modérés.

Par contre la courbe obtenue à débit de dose « modéré » présente une décroissance continue en fonction de la dose. L'analyse statistique de ces données confirme que ces deux courbes sont significativement différentes. Ces résultats semblent prouver que l'effet d'hypersensibilité a tendance à diminuer et à disparaître au fur et à mesure que le débit de dose augmente.

La figure (47) présente les courbes des taux de cellules aberrantes, d'aberrations chromosomiques et d'aberrations chromatidiques, en fonction de la dose pour un débit dose « faible » (5 cGy.h⁻¹) et un débit de dose « modéré » (240 cGy.h⁻¹).

Les taux d'aberrations chromosomiques induites en fonction de la dose présentent une pente relativement identique jusqu'à 7.5 cGy, quel que soit le débit de dose.

Ensuite les taux d'aberrations mesurés à « faible » débit de dose et à débit de dose « modéré » divergent statistiquement au-dessus de 15 cGy. Les taux de cellules anormales et d'aberrations chromosomiques et chromatidiques induites par des neutrons à « faible » débit de dose sont sensiblement inférieurs à ceux produits par des neutrons à débit de dose « modéré ». Cette diminution relative entre les taux à « faible » débit de dose et les taux à débit de dose « modéré » est différente selon les diverses classes d'aberrations. A débit de dose faible, on peut remarquer pour certain type d'aberrations, une diminution de la pente de la courbe, pour atteindre pratiquement un plateau entre 15 et 30 cGy.

Dionet *et al* ont calculé la fréquence moyenne d'aberrations induites pour la même gamme de dose comprise entre 15 et 30 cGy. Les résultats sont rassemblés dans la table (3.1) et confirment que l'exposition à de « faibles » débits de dose est significativement moins efficace pour induire des aberrations que des expositions à des débits de dose « modérés ».

La technique de mesure des aberrations chromosomiques nécessite que les cellules irradiées entrent en mitose. De ce fait, toute mort cellulaire survenant avant la mitose n'est pas décelée par cette technique. Cela explique qu'à 5 cGy il n'y ait pas d'excès d'aberrations chromosomiques avec le « faible » débit de dose par rapport au débit de dose « modéré ». Ce qui laisse supposer que la mesure de la survie cellulaire à 5 cGy décelé un phénomène intervenant avant que la cellule soit entrée en mitose.

Les deux effets cellulaires étudiés (courbe de survie et données cytogénétiques) sont directement liés aux dommages induits à l'ADN par les radiations et en particulier aux cassures double brin de l'ADN (DSBs). Cependant, alors que les DSBs sont les lésions principales liées à la formation des aberrations chromosomiques, plusieurs mécanismes et/ou processus complexes peuvent être à la base de la mort cellulaire (lésions de la membrane, induction de gène, apoptose).

La réparation des cassures double brin est un processus continu qui est déclenché dès le début de l'irradiation. Dionet *et al.* [DIO00] suggère que l'induction des dommages pourrait être complètement compensée par le processus de réparation de l'ADN dans cette gamme de dose à « faible » débit de dose. De plus, dans ce cas, le nombre de cassures double brin est relativement faible et donc la probabilité d'avoir des aberrations chromosomiques de types échanges ou délétions interstitielles est moins importante que dans le cas des irradiations à débit de dose « modéré » [FAB85].

Néanmoins, un certain nombre de DSBs induits par des neutrons restent non réparés 18 h après l'irradiation [PEA91].

Ces DSBs non réparées peuvent être des groupements des dommages, incluant les modifications de base et de sucre. Ces lésions non réparées peuvent induire des délétions terminales et une partie des délétions chromatidiques détectées en métaphase. La fréquence de ces aberrations est moins influencée par la réduction du débit de dose.

En conclusion, C. Dionet *et al* [DIO00] ont montré que des doses faibles en neutrons (5 cGy) peuvent tuer très efficacement des cellules tumorales relativement résistantes aux rayons X. À une dose plus élevée, un plateau apparaît aussi bien pour la courbe de survie cellulaire que pour le niveau d'aberrations cytogénétiques. Ce phénomène, qui

est observé à un débit de dose très faible ($0.8 \text{ mGy}\cdot\text{min}^{-1}$), disparaît pour un débit de dose modéré ($40 \text{ mGy}\cdot\text{min}^{-1}$).

Comme l'EBR des neutrons est plus élevé pour des cellules tumorales que pour les cellules normales, particulièrement pour des cellules malignes radio résistantes en rayon X ou γ , l'augmentation de l'EBR pour des débits de dose très bas pourrait être examinée dans les traitements des cancers radio résistants.

Ces résultats apportent de nouvelles perspectives aux effets biologiques des neutrons à débit de dose « faible » et mènent à une reconsidération des modalités de la neutronthérapie. D'un point de vue plus général, ces résultats soulignent l'importance d'une analyse soigneuse du rayonnement neutronique de basse dose et de bas débit de dose pour la radioprotection et les risques de cancer.

2.2 - Les données expérimentales et études de l'hypersensibilité

L'effet d'hypersensibilité induit par des faibles doses de radiations a été observé par une multitude d'expériences depuis les années 60. Ainsi dès 1963 *G. Eriksson* [ERI63] décrivait un phénomène d'hypersensibilité sur des cellules végétales (pollen de maïs) irradiées en rayons gamma.

Dès la fin des années 80, les effets des faibles doses par fractions (inférieures à 0.5 Gy) ont été évalués sur la peau [JOI86], le rein [JOI88] et le poumon [PAR85]. Mais c'est surtout par des études *in vitro*; c'est-à-dire par l'exposition de différents types de lignées cellulaires sous diverses formes de rayonnement que l'étude de l'hypersensibilité à faible dose a connu un essor important ces vingt dernières années.

Si globalement le protocole est similaire: on ensemence un certain nombre de cellules, et après irradiation et incubation appropriées, le nombre de cellules survivantes est examiné par « colony forming »; le développement des méthodes d'analyse clonogénique a permis de mesurer les effets des très faibles doses de radiations à basses doses au moyen de courbes de survies cellulaires concernant toute une série de cellules: bactéries, cellules végétales, cellules animales (humaines, mammifères...).

Jusqu'à très récemment les irradiations étaient effectuées par l'exposition des cellules à un flux de particules d'un type et d'énergie fixés, dans le champ d'un faisceau relativement large (macrofaisceau). Plus récemment des techniques de microfaisceau sont apparues qui permettent de cibler les cellules, voir un sous élément d'une cellule et d'y déposer une dose donnée par l'intermédiaire d'un nombre de particules incidentes fixe.

Ces expériences ont été interprétées par de nombreux auteurs, indiquant que des irradiations à faibles doses (et faibles débits de doses) entraînent une mortalité par unité de dose plus importante que pour des irradiations à doses élevées. Et ceci jusqu'à un certain seuil où alors apparaît une radiorésistance induite. Ces phénomènes sont couramment appelés "Low dose hypersensitivity" (HRS) et radiorésistance induite (IR) et suppose l'existence d'un seuil de transition entre les deux phénomènes. Ce phénomène se traduit par une courbe de survie cellulaire « multiphasique ». La figure (48) représente une telle courbe de survie, obtenue après irradiation de cellule de type V79 à des faibles doses de neutron et de rayon X par *B. Marples et MC Joiner* en 1993 [MAR93].

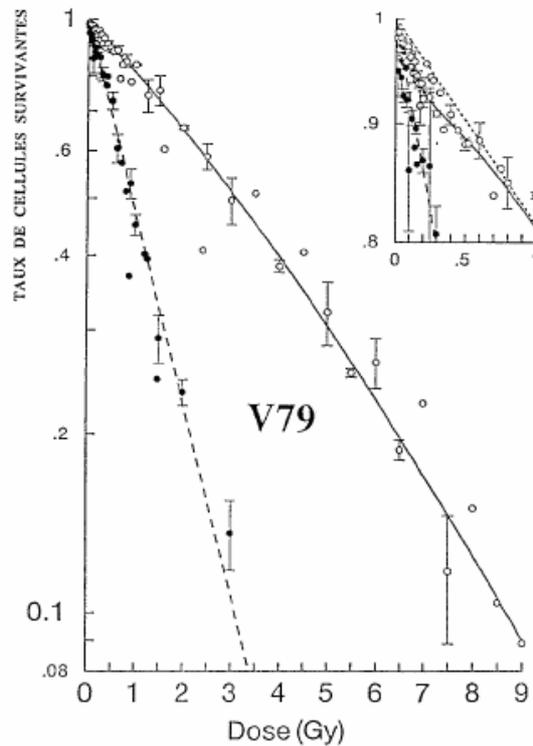


Figure (48): Courbe de survie multiphasique de la lignée V79 aux neutrons (symboles pleins) et aux rayons X (symboles vides). D'après B. Marples et MC Joiner [MAR93].

Au cours de la même année, P. Lambin *et al* [LAM93a], [LAM93b], [LAM93c] ont réalisé des expériences sur des cellules de lignée HT29, cellules tumorales d'origine humaine radiorésistante et facile à manipuler. Quatre expériences indépendantes les unes des autres ont été effectuées avec cette lignée, irradiée par des rayons X.

L'examen des résultats, d'expérience en expérience, montre que l'écart entre la courbe Linéaire-Quadratique (LQ) extrapolée et les points expérimentaux, est systématique jusqu'à 0.3 Gy; stade à partir duquel on observe une augmentation de la survie jusqu'à 1 Gy. Entre 2 Gy et 5 Gy les résultats sont reproduits de manière satisfaisante par le modèle LQ.

La sensibilité de la lignée HT29 aux neutrons a également été étudiée à l'issue de quatre expériences dont deux ont été effectuées simultanément avec des rayons X: les résultats montrent que la lignée HT29 est beaucoup plus sensible aux neutrons qu'aux rayons X.

Pratiquement à la même période que les travaux de P. Lambin *et al*, une hypersensibilité comparable a été décrite avec d'autres cellules tumorales humaines au moyen d'une technique différente, utilisant un cytofluoromètre, mise en œuvre par l'équipe de BG. Wouters et LD Skarsgardt [WOU94]. La figure (49) représente les résultats pour la lignée HT29.

B Singh *et al*. [SIN94] ont également, avec la méthode utilisant un système appelé "Dynamic Microscopic Imaging Processor System" (DMIPS), retrouvé une courbe de survie multiphasique sur une cellule épithéliale non tumorale d'origine humaine.

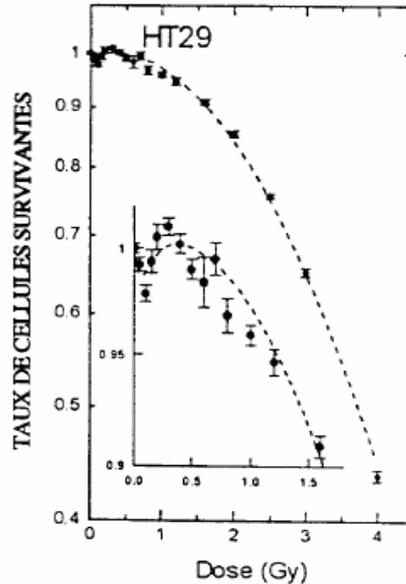


Figure (49): Courbe de survie aux rayons X de la lignée HT29 en plateau obtenue par la technique du cytofluoromètre. D'après BG Wouters et al [WOU94].

Une méthode pour quantifier l'aspect multiphasique de la courbe de survie ou le degré de radiorésistance induite pour chaque lignée, consiste à extraire de la courbe de survie expérimentale le paramètre α_R en considérant le modèle LQ ($S = e^{-\alpha D + \beta D^2}$) dans la gamme des basses doses inférieures à 0.5 Gy; ainsi que le paramètre α_S en utilisant ce même modèle dans la gamme des doses élevées (4-10 Gy). Le rapport α_S/α_R peut être une mesure de l'hypersensibilité à faible dose. Cette méthode est illustrée sur la figure (50) pour des cellules de lignée V79 irradiée par des rayons X [MAR04a].

Les expériences initiales de P. Lambin et al ont été complétées en 1996, par une étude sur 6 lignées cellulaires de radiosensibilité différentes: HT29, RT112, BE11, MeWo, SW48, et HX142.

L'objectif de Lambin et al était d'évaluer la radiosensibilité aux faibles doses, des cellules tumorales humaines de radiosensibilités intrinsèques différentes en vue d'apporter éventuellement des éléments qui permettent d'améliorer la compréhension du déterminisme de la radiosensibilité intrinsèque de ces cellules tumorales humaines; et notamment d'examiner si le phénomène de radiorésistance induite est corrélé à la radiosensibilité intrinsèque.

Comme le montre la figure (51), entre 0.5 et 5 Gy, les courbes de survie des 2 lignées radiorésistantes (HT29 et RT112) sont ajustées de manière satisfaisante par le modèle LQ. Par contre, les taux de survie pour les doses inférieures à 0.5 Gy sont tous situés sous l'ajustement LQ. Ce sont les survies entre 0 et 0.5 Gy qui traduisent l'existence d'une hypersensibilité. Cet aspect multiphasique de la courbe de survie est nettement moins accentué pour la lignée MeWo (radiosensibilité intermédiaire); il est absent pour les lignées SW48 et HX142 (lignées très radiosensibles).

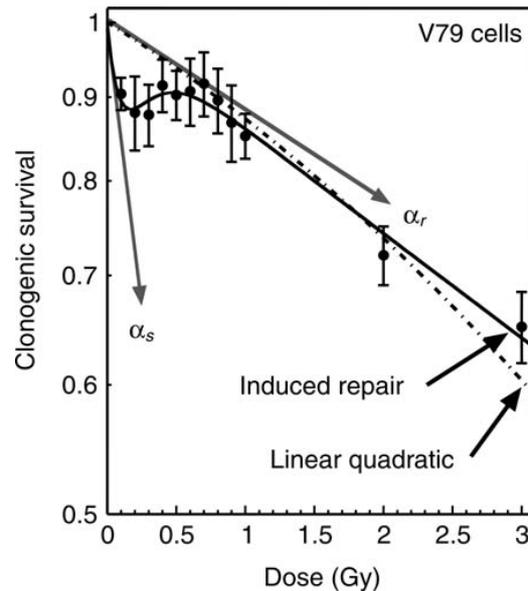


Figure (50): Courbe de survie de cellules V79 irradiées par des rayons X. Chaque point représente la moyenne de 6 expériences. Ces données dues à B. Marples [MAR04a] sont ajustées par l'expression du modèle LQ ($S = e^{-\alpha D + \beta D^2}$) dans la gamme des basses doses inférieures à 0.5 Gy pour extraire le paramètre α_r ainsi que le paramètre α_s en utilisant ce même modèle dans la gamme des doses élevées (4-10 Gy). Le rapport α_s/α_r peut être une mesure de l'hypersensibilité à faible dose.

En 1999, MC Joiner *et al.* [JOI99] ont compilé les résultats obtenus sur une quinzaine de lignées cellulaires humaines de radiosensibilités intrinsèques différentes. Ces données étaient issues d'expériences réalisées au Gray Laboratory par P Lambin et MC Joiner [LAM94a],[LAM94b], [LAM94c], [LAM94d], [LAM93d] et au Vancouver laboratory par B.C Wouters et LD Skarsgard, [WOU94], [WOU96] selon des techniques différentes.

Parmi ces lignées certaines sont particulièrement intrinsèquement radiosensibles : HT29 (colorectal carcinoma), U1 et Be11 (melanoma), RT112 (bladder carcinoma), T98G et A7 (glioma). Par contre quatre lignées ne présentent pas de radiosensibilité intrinsèque: HX142 (neuroblastome), SiHa (carcinome cervical), T98G et A7 (glioma). La figure (52) présente la corrélation entre la valeur de SF_2 (radiosensibilité intrinsèque) et le rapport α_s/α_r (hypersensibilité induite) pour ces 15 lignées cellulaires. Les hautes valeurs du rapport α_s/α_r indiquent une plus grande hypersensibilité à faible dose en comparaison avec la réponse extrapolée à forte dose. Les deux valeurs obtenues dans les deux différents laboratoires sont indiquées pour la lignée cellulaire HT29 (symboles creux). A part les 4 lignées cellulaires qui ne présentent pas de radiosensibilité intrinsèque, la corrélation entre SF_2 et α_s/α_r est évidente pour les autres lignées cellulaires.

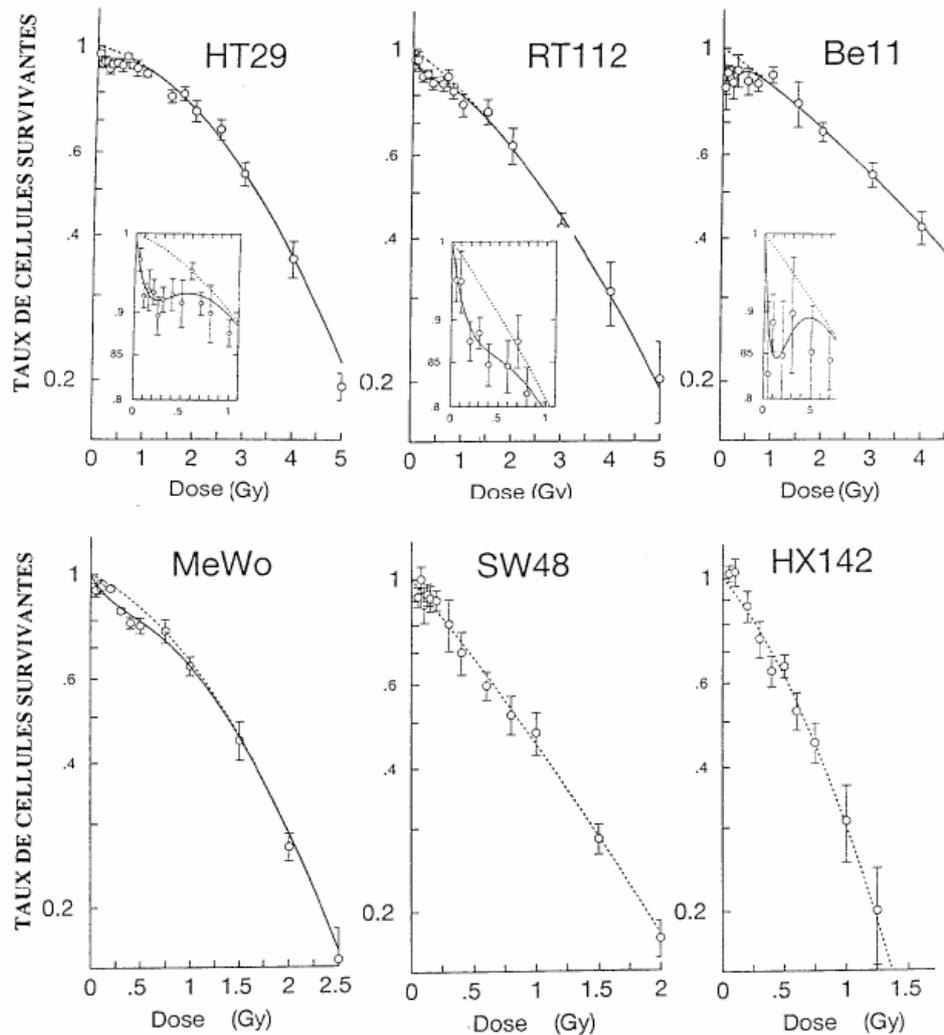


Figure (51) : Courbe de survie aux rayons X de 6 lignées tumorales humaines de radiosensibilités différentes. D'après P Lambin et al. [LAM96].

L'ensemble de ces premières données a été analysé par de nombreux auteurs pour essayer de trouver des interprétations à l'observation de ces courbes de survie multiphasiques:

- Est-ce que ces courbes étaient le résultat d'artefacts expérimentaux ?
- Cet aspect multiphasique traduisait-il la présence d'une sous population particulièrement hypersensible ?
- Ces phénomènes pouvaient-ils refléter un phénomène de radiorésistance induite ?

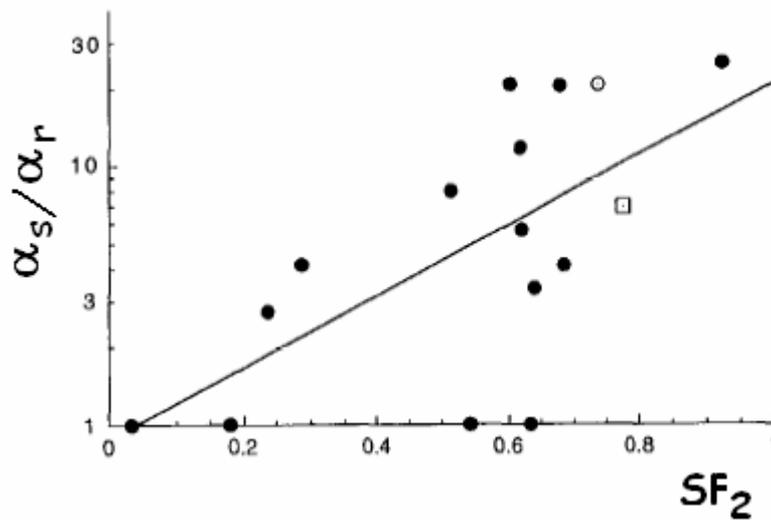


Figure (52) : Corrélation entre la valeur de SF_2 (radiorésistance intrinsèque) et le rapport α_s/α_r (hypersensibilité induite) pour 15 lignées cellulaires. Ces données sont issues d'expériences réalisées au Gray Laboratory par P Lambin et MC Joiner [LAM94a], [LAM94b], [LAM94c], [LAM94d], [LAM93d] et au Vancouver laboratory par BC Wouters et LD Skarsgard, [WOU94], [WOU96] selon des techniques différentes. Les deux valeurs obtenues pour la lignée HT29 dans les deux différents laboratoires sont indiquées en symboles creux. Les hautes valeurs du rapport α_s/α_r indiquent une plus grande hypersensibilité à faible dose en comparaison avec la réponse extrapolée à forte dose.

Compte tenu du nombre concordant d'observations expérimentales, issues de techniques différentes, la réponse à la première question était qu'il était indéniable qu'il existait une hypersensibilité à l'effet létal des faibles doses de radiations ionisantes (<0.5 Gy); cette hypersensibilité ne pouvant pas être décrite par le modèle linéaire-quadratique. Ce dernier a des qualités descriptives essentiellement pour une gamme de dose comprise entre 1Gy et 10-12 Gy en dose unique.

Cette hypersensibilité initiale est suivie d'une radiorésistance relative. La partie « classique » de la courbe de survie serait le résultat d'une réponse de la cellule, *P. Lambin* parle aussi de «stress cellulaire» aboutissant à la radiorésistance induite.

Ce phénomène semble proportionnel à la radiosensibilité intrinsèque des cellules tumorales en sorte qu'aux faibles doses, l'hypersensibilité des différentes lignées est comparable. *P. Lambin* a émis l'hypothèse qu'une cellule serait radiosensible parce qu'elle n'aurait pas la capacité d'induire un certain type de réponse. Mais quelle est l'origine exacte du phénomène de radiorésistance ?

A partir de la fin des années 90 toute une série de nouvelles expériences ont été consacrées à l'étude de l'hypersensibilité aux faibles doses et la radiorésistance induite. Ces expériences avaient pour but d'explicitier les facteurs prépondérants dans le mécanisme à l'origine de cette hypersensibilité et donc d'aller au delà de la simple observation du phénomène de courbe multiphasique. Malgré tout, la compréhension de ce phénomène reste encore compliquée du point de vue biologique.

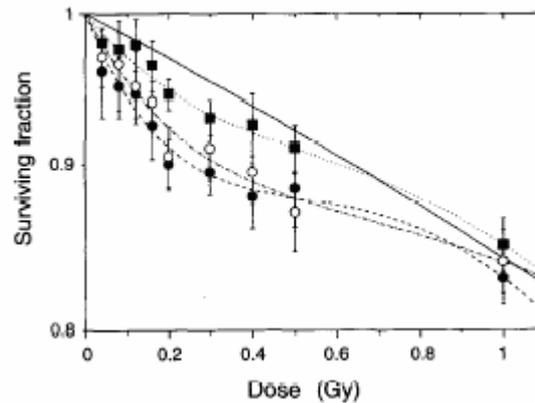


Figure (53): Courbe de survie de V79-379A après une exposition à des rayons X de 250 kV: phénomène initial d'hypersensibilité à faible dose (●), Une première dose de 0.2cGy délivrée 6 h avant une seconde dose annihile l'hypersensibilité des faibles doses (■), mais la présence de cycloheximide (33 mM) entre les deux doses permet de nouveau l'apparition du phénomène d'hypersensibilité (○). D'après B Marples and MC Joiner [MAR95].

Certaines études ont montré que le phénomène d'hypersensibilité aux faibles doses est éliminé pour des cellules traitées préalablement soit par des doses non toxiques d'agents chimiques (H₂O₂ ; peroxyde d'hydrogène), soit par une irradiation préalable de quelques dizaines de cGy.

L'expérience la plus remarquable a été réalisée par B Marples et MC Joiner [MAR95] en utilisant des cellules V79 et qui démontre, comme le montre la figure (53), qu'une première dose initiale de quelque dizaine de cGy, délivrée 6 h avant une seconde dose annihile l'hypersensibilité des cellules V79 à une seconde irradiation à faible dose. Par contre la présence de cycloheximide (33 mM) entre les deux doses permet de nouveau l'apparition du phénomène d'hypersensibilité. Ce phénomène d'adaptation est dépendant de la dose, mais une première dose avec un optimum de 20 cGy est la plus efficace pour atténuer l'hypersensibilité à la seconde dose. Ceci indique qu'un niveau de seuil des dommages d'ADN est nécessaire pour annihiler l'hypersensibilité à basse dose et induire une résistance à la seconde dose.

Par contre cet effet « suppresseur » ne dure qu'un certain temps. Pour les cellules V79, ce temps est de 4 à 6 heures. Pour des cellules humaines (HT29, RT112 et T98G), le retour à un état présentant le phénomène d'hypersensibilité réapparaît après un délai de 6-8 heures après la première dose [SHO01].

Peu de choses sont actuellement connues au sujet du temps nécessaire entre deux irradiations de cellules mammifères pour conserver le phénomène de l'hypersensibilité induite (par conséquent le temps optimum entre deux irradiations dans un traitement fractionné pour obtenir un plus grand effet pour le programme total) excepté pour les exemples limités cités ci-dessus, mais il semble que celui-ci va dépendre de l'importance de la dose initiale, avec un temps de recouvrement plus court pour des doses initiales plus faibles.

Ces observations ont suscité chez de nombreux auteurs l'idée d'un lien direct entre les phénomènes d'hypersensibilité à basse dose et de radiorésistance induite à des doses plus élevées, et les mécanismes de réparation des cassures double-brins. Cette hypothèse a été conforté par deux études réalisées par M Wojewodzka et al. [WOJ95]

sur des lymphocytes humains et *T. Ikushima et al* [IKU96] sur des cellules V79, qui tous les deux ont indiqué que le prétraitement des cellules par des rayons X ou du peroxyde d'hydrogène permettait une réparation plus rapide et plus complète des cassures double-brins lors d'une seconde dose plus forte, quelques heures plus tard.

Plus récemment, en 2005, *SC Short et al.* [SHO05] ont essayé de mettre en évidence un effet de seuil dans l'hypersensibilité de deux lignées cellulaires (T98G et U373) irradiées à de faibles doses de rayons X. En particulier ils ont recherché un seuil d'activation des agents médiateurs de la réponse aux dommages radioinduits (ATM, TP53, CHK1 et CHK2).

La conclusion de leur étude est que le déclenchement des signaux médiateurs de la réparation des cassures doubles-brins se fait dès 20 cGy et ne présente pas de seuil d'activation, mais par contre les auteurs suggèrent l'existence d'un changement dans l'équilibre des taux des enzymes responsables de la réparation.

Par contre une étude publiée en 2006 par *SM Wykes et al.* [WYK06] contredit l'existence d'un lien direct entre les phénomènes d'hypersensibilité et les mécanismes de réparation en suggérant que l'hypersensibilité cellulaire aux faibles doses n'était pas due à un manque de détection des cassures double-brin.

Une des premières réactions cellulaires aux dommages d'ADN induits par des rayonnements, est la phosphorylation des variants d'histones H2AX (γ -H2AX). Les γ -H2AX facilitent les concentrations locales de plusieurs protéines de réparation autour des cassures de l'ADN. *Wykes et al.* ont essayé d'établir une relation entre l'identification des dommages induits dans l'ADN, en observant le nombre de foyers γ -H2AX qui se forment dans le noyau, et la dose d'irradiation pour les doses suivantes: 0.1Gy, 0.25Gy, 0.5Gy, 1Gy et 2Gy. Comme le montre la figure (54), ils ont utilisé 3 paires de cellules isogéniques (de fond génétique similaire) de radiosensibilités et de fonctionnalités de réparations connues (différences de RAS, ATM ou DNA-PKcs). Des différences entre les six lignées ont été observées pour des doses supérieures à 1Gy reflétant la capacité de réparation de chacune des lignées. Mais l'absence de l'activité des molécules ATM ou des DNA-PK n'a pas d'effet sur la survie cellulaire pour des doses inférieures à 0.2 Gy. Ceci confirme que l'hypersensibilité est synchrone avec un manque de réparation aux faibles doses.

La conclusion de leur étude est que pour les six lignées utilisées, on n'observe pas un seuil particulier (en nombre de γ -H2AX) de transition entre la phase hypersensibilité et la phase de radiorésistance induite, ni une différence entre le cas des cellules de sensibilités différentes. Ceci suggérerait que l'hypersensibilité n'est pas due à un manque de détection des cassures doubles brins. Pour des irradiations de 2 Gy on a pu relever une relation entre la persistance des foyers γ -H2AX 4 heures après l'irradiation et la sensibilité des cellules aux rayonnements. Ces résultats pourront être exploités en radiothérapie pour prédire la réponse des cellules aux irradiations cliniques.

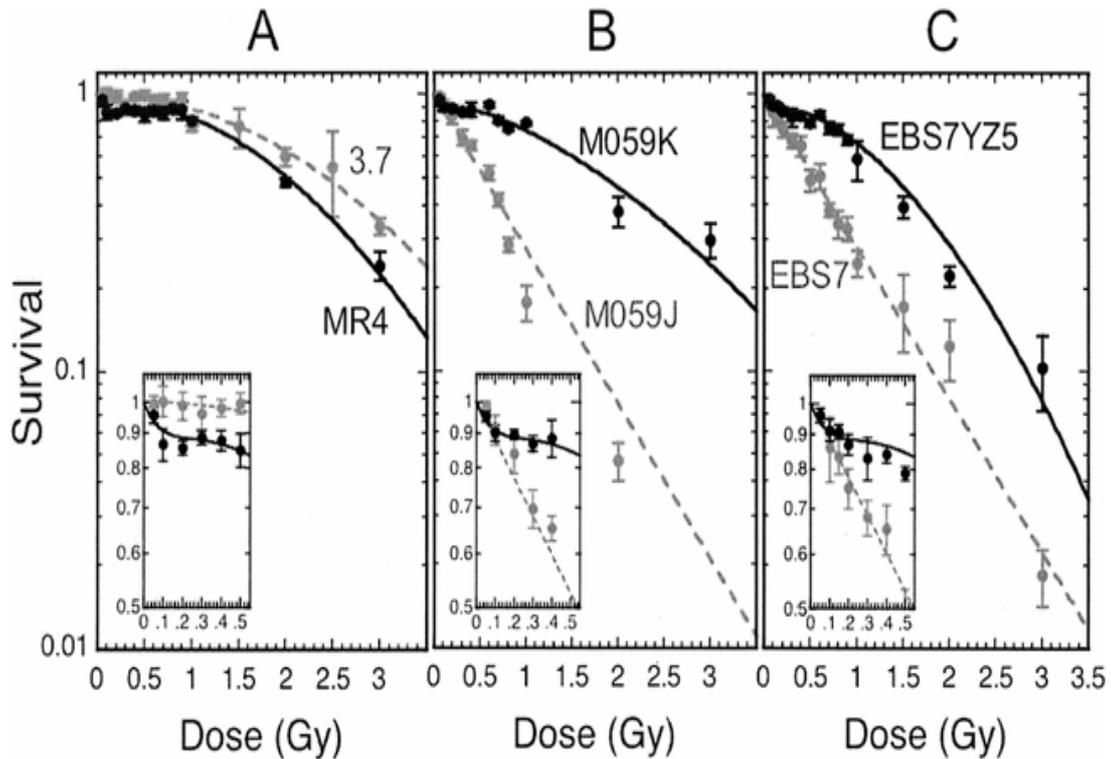


Figure (54): Courbes de survie de 3 paires de cellules isogéniques (de fond génétique similaire) de radiosensibilités et de fonctionnalités de réparations connues (différences de RAS, ATM ou DNA-PKcs):

- (partie A) fibroblastes de rat: MR4 (Myc) et 3.7 (Myc + Ras),
- (partie B) gliome humain: lignées M059J et M059K
- (partie C) lignée EBS7 (AT) and EBS7YZ5 (ATM complemented).

Les lignées cellulaires MR4, M059K and EBS7YZ5 montrent clairement une hypersensibilité à faible dose. D'après SM Wykes et al [WYK96].

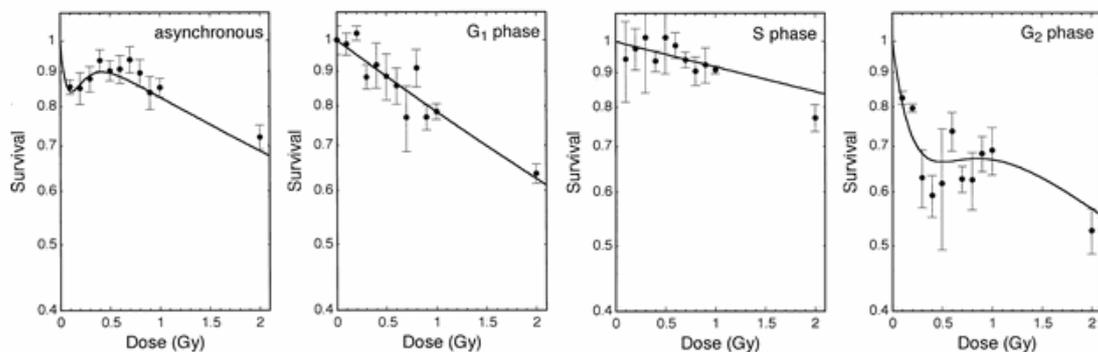


Figure (55): Survie cellulaire pour des cellules (V79) asynchrones et pour des cellules en phase G1 (~94%), S (~81%) et G2 (~83%) irradiées en rayon X. Le lot asynchrone et le lot enrichi en phase G2 montre clairement une hypersensibilité. La ligne solide correspond à un ajustement des données par un modèle théorique différencié selon la phase du cycle cellulaire (voir texte). D'après B Marple [MAR03].

Parmi les autres facteurs pouvant expliquer le phénomène d'hypersensibilité, et étudier au moyen de plusieurs expériences, certains sont reliés au cycle cellulaire comme la différence de sensibilité des cellules selon la phase du cycle cellulaire dans lequel les cellules se trouvent au moment de leur radiation. Ainsi *B. Marples et al.* ont publié en 2003 et 2004 plusieurs articles sur cette hypothèse [MAR03], [MAR04a], [MAR04b].

La première expérience publiée en 2003 [MAR03] concernait l'irradiation de 4 lots de cellules V79 par une source de Co60: trois de ces lots sont composés de cellules dans une même phase du cycle cellulaire au moment de l'irradiation (G1, S et G2), le dernier lot étant constitué d'une population de cellules asynchrones au moment de l'irradiation. Les résultats présentés dans la figure (55) montre une hypersensibilité pour le lot asynchrone qui se retrouve uniquement pour le lot de cellules irradiées en phase G2.

La figure (55) montre également le résultat d'un ajustement par un modèle dérivé du modèle "Induced Repair" (RI) où des paramètres différents sont utilisés pour chaque phase du cycle, et avec trois paramètres spécifiant la fraction de cellule dans chacune des phases du cycle. En fait comme le montre la figure (56), cette paramétrisation utilise le modèle LQ pour les phases G1 et S et une paramétrisation du type:

$$S = \exp \left[-\alpha_R \left[1 + \left(\frac{\alpha_s - 1}{\alpha_R} \right) e^{-d/d_c} \right] d - \beta d^2 \right] \quad (3.22)$$

où α_R , α_s , β , d_c et d_c sont des paramètres ajustables.

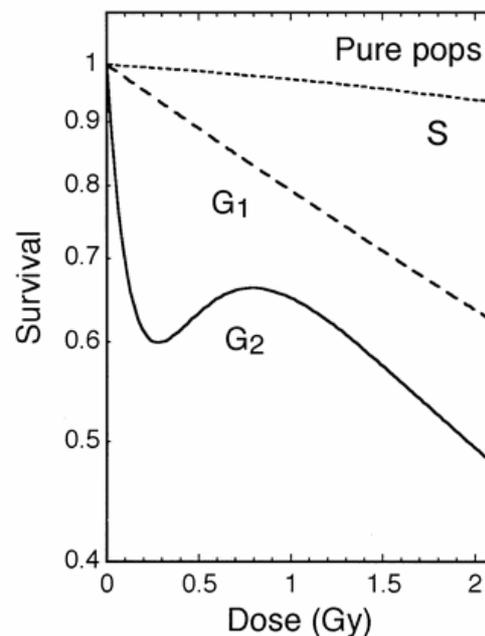


Figure (56): Modèle de courbe de survie cellulaire utilisé par *B. Marples et al.* [MAR03] [MAR04a], [MAR04b] pour ajuster leurs données expérimentales. Les phases S et G1 utilisent un simple modèle LQ, la phase G2 nécessite quatre paramètres (α_R , α_s , β et d_c) selon le modèle RI (voir texte).

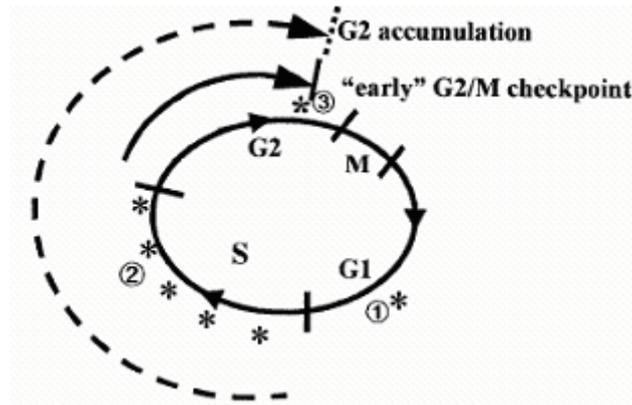


Figure (57): Accumulation en G2 des cellules irradiées en phase S et G1. Le point de contrôle « early » G2/M est déclenché pour les cellules irradiées en phase G2. D'après [XU02].

En conclusion, *B Marples et al* suggèrent que l'hypersensibilité à faible dose est dû essentiellement à une réponse spécifique de cellules en phase G2.

L'existence de points d'arrêt entre deux phases du cycle cellulaire (G1/S et G2/M) permet de faciliter la réparation de l'ADN en bloquant la progression des cellules et en permettant d'activer les différents mécanismes de reconnaissance des dommages et de leur réparation [HWA98].

Pour expliquer le phénomène d'hypersensibilité à faible dose, *B Marples* [MAR04a], [MAR04b], propose un modèle basé sur la présence d'un second point de contrôle entre les phase G2 et M. Ce second point d'arrêt G2/M a été mis en évidence récemment par *B. Xu et al.* en 2002 [XU02].

En effet, dans leur étude *B. Xu et al* distinguent deux points de contrôle G2/M comme le montre la figure (57). Le premier point de contrôle, « early » G2/M est activé relativement tôt après l'irradiation ; il dépend de l'ATM et est indépendant de la dose (entre 1 et 10Gy). Il arrête les cellules irradiées pendant la phase G2 de progresser dans la phase M, mais son activation est temporaire (0–2 h).

Un deuxième point est repéré (l'accumulation G2/M) quelques heures après l'irradiation, il est indépendant de la molécule d'ATM et dépendant de la dose. Il s'agit d'un point d'accumulation des cellules irradiées pendant les autres phases que la phase G2 (les phases G1 et S). Le point d'arrêt « early » G2/M a pour autre caractéristique d'être spécifique aux cellules irradiées pendant leur phase G2 et d'empêcher la cellule de passer à la mitose. Cependant la présence d'un seuil de déclenchement de ce point de contrôle a pour conséquence que les cellules irradiées avec des doses inférieures à 40 cGy vont passer en mitose avec des dommages de l'ADN non réparés, ce qui les conduit à une mort cellulaire et une certaine radiosensibilité

Parmi les divers facteurs pouvant influencer fortement sur la réponse cellulaire, le débit de dose est celui qui a été le moins étudié. A la même période où a été publiée l'étude en neutrons par *C Dionet et al.* [DIO00], *C Mitchell et al.* [MIT02] ont publié une étude intéressante, sur l'influence du débit de dose d'irradiation de trois lignées humaines tumorales différentes, PC3 (cancer de prostate), T98G et A7 (glioblastomes humains)

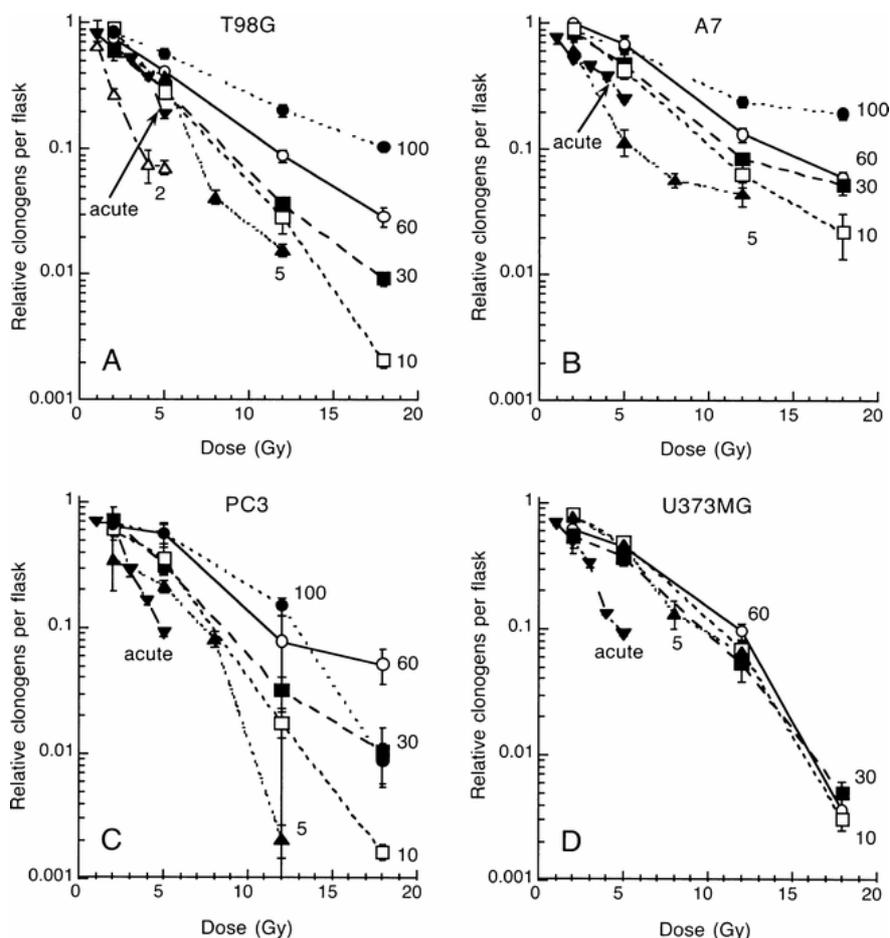


Figure (58) : Courbes de survie cellulaire obtenues sur des lots de cellules asynchrones T98G (graphe A), A7 (graphe B), PC3 (graphe C) et U373MG (graphe D) après irradiation à faibles doses de rayons γ de Co60. Les débits de dose sont exprimés en cGy/h pour chaque courbe. Le débit de dose "acute" correspond à une irradiation à 33 Gy/h. D'après [MIT02].

par des γ de Co60, qui présentent toutes les trois une hypersensibilité lors d'irradiations à faibles doses.

Sur chaque graphe, la courbe de survie correspondant à un débit de dose élevé (33 Gy/h) est également tracée à titre de comparaison. On observe une mortalité plus élevée pour des débits de dose faibles (utilisant des doses élevées).

Comme le montre la figure (58), les trois lignées cellulaires radiosensibles, PC3, T98G et A7, présentent un effet inverse en fonction du débit de dose: pour des débits de dose inférieurs à 1 Gy/h, une diminution du débit de dose correspond à une augmentation de l'effet par unité de dose absorbée.

La figure (59) montre l'influence du débit de dose dans le cas de cellule T98G où le maximum correspond à un débit de dose de 30 cGy/h.

Par contre, la lignée U373MG qui n'est pas hypersensible aux faibles doses ne montre pas la même réaction puisque les courbes correspondantes aux différents débits de dose se superposent pratiquement quelque soit ce débit de dose. Cependant il y a une différence significative entre les effets à débits de dose faibles (inférieure à 1 Gy/h) et débits de dose élevés (33 Gy/h).

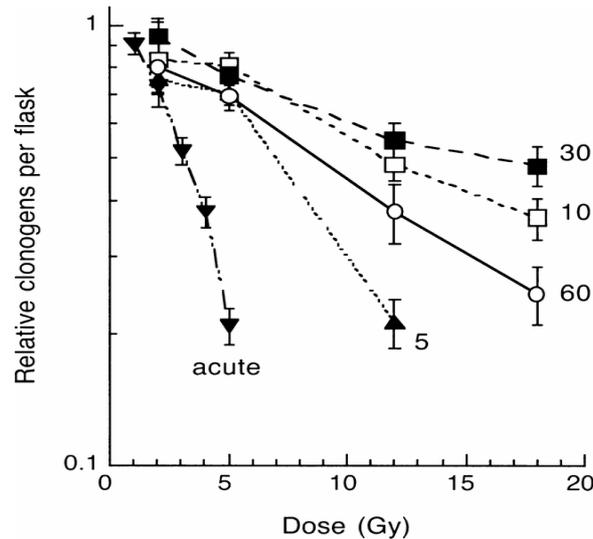


Figure (59): Courbes de survies obtenues pour des cellules T98G irradiées à faibles débits de dose de rayons γ de Co60. Les débits de dose sont exprimés en cGy/h pour chaque courbe. Le débit de dose "acute" correspond à une irradiation à 33 Gy/h. D'après [MIT02].

CR Mitchell *et al.* indiquent dans leur article que l'analyse du cycle cellulaire montre que cet effet inverse en fonction du débit de dose n'est pas dû à une accumulation des cellules en phase G2/M ou de tout autre perturbation du cycle cellulaire. Des cellules T98G, arrêtées en phase G1, présentent un effet inverse en fonction du débit de dose en dessous de 30 cGy/h.

Leur conclusion est que cet effet inverse est du même type que l'hypersensibilité observée pour ces lignées cellulaires à de très faibles doses à débits de dose plus élevés; c'est-à-dire qu'à très faibles débits de dose, le taux de dommages induits est trop faible pour induire les mécanismes de réparation. Cette conclusion est proche de celle de C Dionet *et al.*: le taux de dommage induit est le paramètre prépondérant dans le mécanisme de réparation capable de pallier à l'hypersensibilité à faible dose et d'induire par la suite une certaine radiorésistance.

La plupart des expériences réalisées pour étudier le phénomène d'hypersensibilité utilisaient comme type de radiations des X ou des γ . Quelques études ont été effectuées avec des mésons pi [MAR94], [MAR96] ou des neutrons; notamment pour tester l'influence du TEL du rayonnement sur le phénomène d'hypersensibilité.

La mise en place de centre d'hadronthérapie (proton, carbone) a conduit à étudier l'effet de tel type de radiation sur des lignées cellulaires. En 2001 G Schettino. *et al.* [SCH01] ont publié les résultats d'irradiation de cellules de types V79 avec des protons de 1 et 3.2 MeV délivrés directement dans le noyau cellulaire des cellules par le micro faisceau de proton du "Gray Laboratory". Ce type de dispositif présente l'avantage de contrôler les doses délivrées aux cellules par l'intermédiaire du nombre de particules incidentes dans chaque noyau cellulaire.

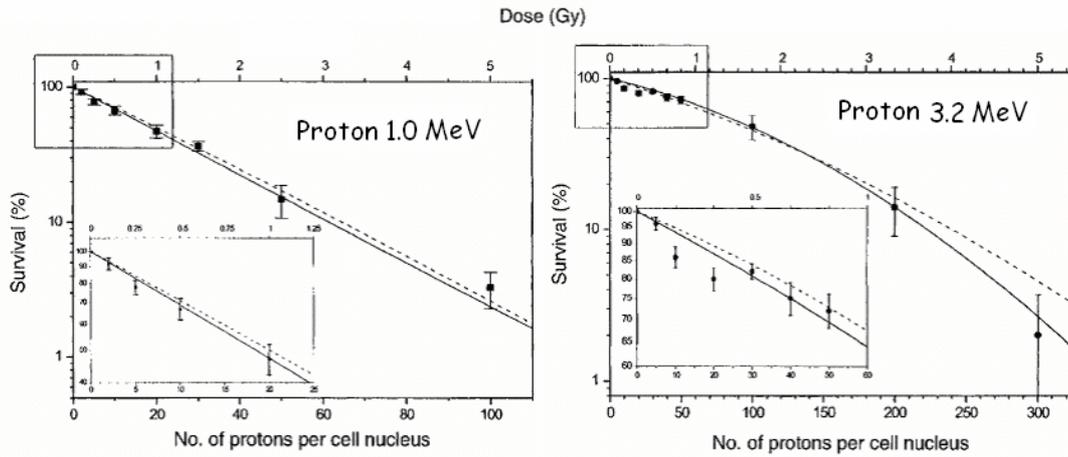


Figure (60): Courbes de survie des cellules V79 irradiées avec un microfaisceau de protons de 1 MeV (■) et de 3.2 MeV (●). Les lignes représentent un ajustement des données suivant le modèle linéaire quadratique et montrent clairement un phénomène d'hypersensibilité à faible dose, notamment pour les protons de 3.2 MeV. D'après G. Schettino et al. [SCH01].

Comme le montre la figure (60), pour chaque énergie examinée, les survies aux faibles doses (<1Gy) montrent une déviation des courbes extrapolées à partir des survies aux fortes (>1Gy) doses suivant le modèle linéaire quadratique. Les données sont mieux décrites par le modèle de radiorésistance induite (RI) ; c'est-à-dire en utilisant une expression du type,

$$S = \exp \left[-\alpha_R \left[1 + \left(\frac{\alpha_s}{\alpha_R} - 1 \right) e^{-d/d_c} \right] d - \beta d^2 \right] \quad (3.23)$$

Où α_R , α_s , β d_c et d_c sont des paramètres ajustables. Ces études confirment le phénomène d'hypersensibilité est présent pour des particules de LET différents.

X. D. Jin et al. [JIN06] ont publié en 2006 les résultats d'irradiation de cellules d'hépatome (SMMC-7721) exposées à de faibles doses de rayons X (Co60) et d'ions de carbone (50MeV/u). La figure (61) montre qu'aussi bien en photon qu'en carbone, les courbes de survie présentent un aspect multiphasique caractéristique d'un phénomène d'hypersensibilité. La courbe en pointillés représente un ajustement suivant le modèle LQ. La courbe en trait continu représente un ajustement suivant le modèles de radiorésistance induite, avec les paramètres ajustables α_R , α_s , β et d_c .

Lorsque l'on compare les valeurs des paramètres α_R , α_s , β et d_c résumés dans la table (3.2), on peut remarquer une différence entre les effets d'une particule de bas LET (γ) et de haut LET (C^{12} 50 MeV/u). X. D. Jin et al. mettent en avant la différence de dépôt d'énergie entre un photon et un ion carbone.

En effet la caractéristique principale d'une trace d'un ion carbone est la grande concentration d'énergie déposée le long de cette trace, et donc d'une grande densité de dommages induits aux cellules, et notamment de cassures double brins (DSB), de dommages multiples complexes (« Multiple Damage Sites » et « lesion clustering »). Du fait du nombre important de ces dommages, les mécanismes de réparation sont activés très tôt.

Radiation	α_R (Gy ⁻¹)	α_S (Gy ⁻¹)	D_C (Gy)	β (Gy ⁻²)
γ -rays	0.034 ± 0.014	0.56 ± 0.31	0.33 ± 0.02	0.09 ± 0.01
Carbon ions	0.07 ± 0.04	2.21 ± 0.42	0.28 ± 0.03	0.13 ± 0.03

Table (3.2): Valeurs des paramètres α_R , α_S , β et d_c , obtenus par ajustement suivant le modèles de radiorésistance induite des données de X. D. Jin et al. [JIN06] concernant les résultats d'irradiations de cellules d'hépatome (SMMC-7721) exposées à de faibles doses de rayons X (Co60) et d'ions de Carbone (50MeV/u).

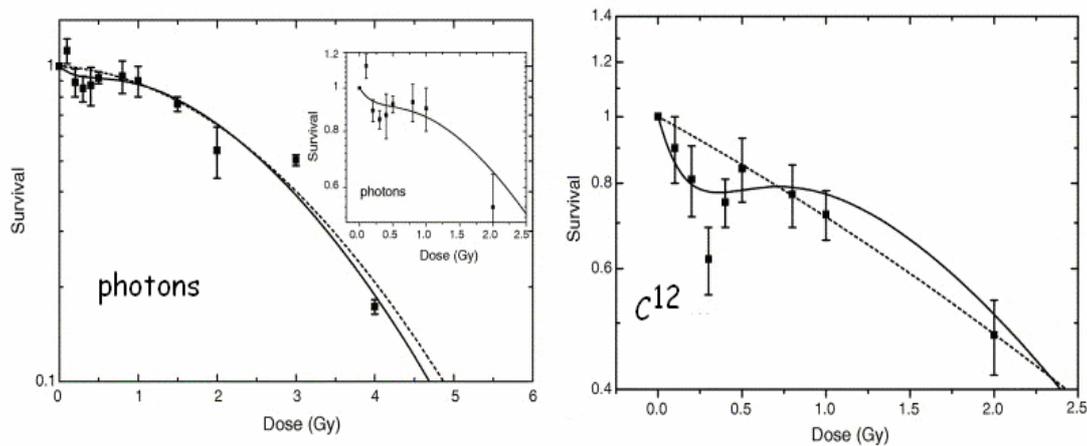


Figure (61): Courbes de survie cellulaire pour des irradiations en photons et en ions de carbone de cellules SMMC-7721. Les lignes représentent un fit suivant le modèles de radiorésistance induite et les pointillés représentent un ajustement suivant le modèle linéaire quadratique. D'après [JIN06].

Un autre argument avancé par les auteurs est que les senseurs responsables du mécanisme de radiorésistance seraient de natures différentes lors d'une irradiation à bas LET et à haut LET. B. Marples et al. [MAR04b] suggèrent que les molécules PARP, ATM ou H2AX sont les senseurs qui induisent les mécanismes de réparation. Mais par ailleurs B Jakob et al. [JAK00], [JAK02] ont démontré un enrichissement particulier de molécule CDKN1A près des sites de cassures double brins en cas d'irradiation par des particules de haut LET. Si donc dans le cas des ions carbone, les senseurs déclencheurs des mécanismes de réparation s'avère être différents du fait de la topologie des dommages induits, et plus efficace (molécule CDKN1A en comparaison avec les molécules PARP, ATM ou H2AX), la réparation sera d'autant mieux activée.

En conclusion, malgré la réalisation d'un grand nombre d'expériences par plusieurs groupes indépendants, le phénomène d'hypersensibilité reste encore mal connu. Cet effet dépend de plusieurs paramètres physiques comme la qualité du rayonnement utilisé, le débit de dose et la dose délivrée à la cellule et aussi de plusieurs paramètres liés à la cellule même, par exemple la taille de la cellule, la lignée cellulaire et la phase du cycle cellulaire.

Les aspects biologiques liés à cet effet, qui sont la réponse cellulaire à un stress, sont extrêmement complexes. Cependant les retombées en terme de la carcinogenèse d'une part, et des traitements du cancer d'autre part, impliquent qu'il s'agit d'un domaine en

pleine activité. Par ailleurs la mise en place de modalité de traitement de radiothérapie innovante comprenant l'utilisation de faisceau de protons et de carbone, va également susciter de nouvelles études. Enfin l'apparition de nouvelles installations expérimentales, comme les lignes microfaisceaux (Gray Laboratory, AIFIRA), associées à de nouvelles méthodes d'observation (immunofluorescence) va permettre d'obtenir des observables expérimentales plus précises, capable de déconvoluer les divers facteurs impliqués dans ces phénomènes.

Références

[ALA 99] J.P. Alard et al *Effets de faibles doses de neutrons délivrées à très faible débit de dose sur des cellules d'un cancer humain : aspect physique*, Congrès général de la SFP, Clermont-Ferrand, (1999).

[BAK03] C. J. Bakkenist, M. B. Kastan, *DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation*. Nature 421 (6922): 499-506, (2003).

[BEN62] Bender MA, Gooch PC, The kinetic of x-ray survival of mammalian cells in vitro, Int. Journal of Radiat. Biol., 5, 133-145, (1962).

[BIR80] R. P. Bird, N. Rohrig, R. D. Colvett, C. R. Geard and S. A. Marino, Inactivation of synchronized Chinese hamster V79 cells with charged particle track segments. *Radiat. Res.* 82, 277-289 (1980).

[BOH02] G. Böhrnsen, K. J. Weber and M. Scholz, *Measurement of biological effects of high-energy carbon ions at low doses using semi-automated cell detection system*, Int. J. Radiat. Biol. 78(4), 259-266, (2002).

[CHA81] Chadwick KH, Leenhouts HP, The molecular theory of radiation biology. Springer-Verlag, (1981).

[DIO84] C. Dionet, P. Verrelle, *Curability of Mouse L1210 Leukaemia by Combinaison of 5-Fluorouracil, cis-Diamminedichloroplatinum(II), and Low Doses of γ -Rays*, Cancer research 44, 652-656, (1984).

[DIO00] C. Dionet et al *Effects of Low Dose Neutrons Applied at Reduced Dose Rate on Human melanoma Cells*, Radiat Res 154, 406-411, (2000).

[DIO02] C. Dionet, M. Rapp and A. Tchirkov *Comparisons of Carboplatin and Cisplatin as Potentiators of 5-Fluorouracil and Radiotherapy in the Mouse L1210 Leukaemia Model*, Anticancer research 22, 721-726, (2002).

[ERI63] G. Eriksson, induction of waxy mutants in maize by acute and chronic gamma radiation, *Hereditas*, 50, 161-178, (1963).

[FAB85] Fabry L. & Coton C., Study on the repair of the radioinduced lesions involved in the formation of chromosomal aberrations in G0 human lymphocytes after exposure to γ -rays and fast neutrons. *Mutat. Res.* 149, 475-483. (1985)

[HAL00] E. J. Hall: *Radiobiology for the radiobiologist, fifth edition*, Lippincott Williams and Wilkins, (2000).

[HAW94] R.B. Hawkins, A Statistical Theory of Cell Killing by Radiation of Varying Linear Energy Transfer, *Rad. Res.* 140, 366-374 (1994).

- [HAW01] R.B. Hawkins, A Microdosimetric-Kinetic Model for the Sensitization of V79 Cells to Radiation by Incorporation of Bromodeoxyuridine, *Radiat. Res.* 155, 698–702 (2001).
- [HAW03] R.B. Hawkins, A Microdosimetric-Kinetic Model for the Effect of Non-Poisson Distribution of Lethal Lesions on the Variation of RBE with LET, *Radiat. Res.* 160, 61–69 (2003).
- [HWA98] Hwang, A., Muschel, R. J. Radiation and the G2 phase of the cell cycle. *Radiat. Res.* 150, (Suppl. 5), S52-S59, (1998).
- [IKU96] Ikushima T, Aritomi H, Morisita J, Radioadaptive response: efficient repair of radiation-induced DNA damage in adapted cells, *Mutat. Res.* 358, 193-198, (1996).
- [JAC85] R. Jacobovich, H. Cabrilat, D. Gerlier, M. Bailly and J. F. Dore, Tumorigenic phenotypes of human melanoma cell lines in nude mice determined by active antitumour mechanism. *Br. J. Cancer* 51, 335–345 (1985).
- [JAK00] B. Jakob, M. Scholz, G. Taucher-Scholz, *Radiat. Res.* 154 398, (2000).
- [JAK02] B. Jakob, M. Scholz, G. Taucher-Scholz, *Int. J. Radiat. Biol.* 78,75, (2002).
- [JEG98] P. A. Jeggo, DNA breakage and repair. *Adv. Genet.* 38, 185-218 (1998).
- [JIN06] Xiao-dong Jin, Qiang Li, Wen-jian Li, Ju-fang Wang, Chuan-ling Guo, Ji-fang Hao, The hyper-radiosensitivity effect of human hepatoma SMMC-7721 cells exposed to low dose c-rays and C ions, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* 245 (2006) 310–313
- [JOI86] Joiner MC, Denekamp J et Maughan RI, the use of « top-up » experiments to investigate the effect of very small doses per fraction in mouse skin, *International Journal of Radiation Biology*, 49, 565-580, (1986).
- [JOI88] Joiner M.C. et Johns H., Renal damage in the mouse: the response to very small doses per fraction. *Radiation Research*, 1988 ; 114: 385-398.
- [JOI99] Joiner MC, Lambin P, Marples B, Adaptive response and induced resistance, *C.R. Acad Sci Paris, Life Sciences*, 322, 167-175, (1999).
- [JOI01] M.C. Joiner et al, Low-Dose Hypersensitivity: Current Status and Possible Mechanisms, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 49(2), 379-389, (2001).
- [KEL72] Kellerer AM and Rossi HH, The theory of dual radiation action, *Curr Top Radiat Res Q*8, 85-158, (1972).
- [KEL75a] Kellerer AM, Concepts of microdosimetry: I Quantities, *Radiation Environ Biophys*, 12, 61-69, (1975).
- [KEL75b] Kellerer AM, Concepts of microdosimetry: II Probability Distributions of the microdosimetric variables, *Radiation Environ Biophys*, 12, 205-216, (1975).

[KEL75c] Kellerer AM, Concepts of microdosimetry: III Mean Values of the Microdosimetric Distribution, Radiation Environ Biophys, 12, 321-335, (1975).

[KEL78] A.M. Kellerer and H.H. Rossi, A Generalized Formulation of Dual Radiation Action, Radiation Research 75, 471-488 (1978).

[KEL89] A.M. Kellerer, Studies of the dose-effect relation, Experientia 45 (1989).

[LAM93a] Lambin P. et al., Hypersensitivity of a human tumour cell line to very low radiation doses. International Journal of Radiation Biology, 63, 639-650, (1993).

[LAM93b] Lambin P, Marples B, Malaise E.P, Fertil B, et Joiner MC, Low dose radiation response of human tumor cell lines of different intrinsic radiosensitivity. Proceedings of prediction of response in Radiotherapy: radiosensitivity and repopulation, edited par B.R. Paliwal, D. Herbert, JF. Fowler and TJ Kinsella (New York; American Institute of Physics) 311-320, (1993).

[LAM93c] Lambin P., Malaise E.P. et Joiner M.C, Mégafractionnement: une méthode pour agir sur les tumeurs radiorésistantes ? Bulletin de Cancer/Radiothérapie, 80, 417-421, (1993).

[LAM93d] Lambin P., Marples B., Fertil B., Malaise E.P., Joiner M.C., Hypersensitivity of a human tumour cell line to very low radiation doses, Int. J. Radiat. Biol. 63, 639-650, 1993.

[LAM94a] Lambin P., Coca Martin I., Legal J.D., Begg A.C., Parmentier C., Joiner M.C., Malaise E.P., Intrinsic radiosensitivity and chromosome aberration analysis using fluorescence in situ hybridization in cells of two human tumor cell lines, Radiat. Res. 138, S40-S43, (1994).

[LAM94b] Lambin P., Fertil B., Malaise E.P., Joiner M.C., Multiphasic survival curves for cells of human tumor cell lines: induced repair or hypersensitive subpopulation?, Radiat. Res. 138, S32-S36, (1994).

[LAM94c] Lambin P., Malaise E.P., Joiner M.C., The effect of very low radiation doses on the human bladder carcinoma cell line RTI 12, Radiother. Oncol. 32, 63-72, (1994).

[LAM94d] Lambin P., Malaise E.P., Joiner M.C., Might intrinsic radioresistance of human tumour cells be induced by radiation?, Int. j. Radiat. Biol. 69, 279-290, (1996).

[LAM96] Lambin P, Malaise EP, Joiner MC, Might intrinsic radioresistance of human tumour cells be induced by radiation ? Int J. Radiat Biol 69, 379-290 (1996).

[LAM98] P. Lambin, *Hypersensibilité aux faibles doses de radiation et radiorésistance induite*, Revue de l'ACOMEN, vol. 4, n°4, (1998).

[LEA42] LEA D. E., et D. G. CATCHESIDE, "The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in *TRADESCANTIA*", *Journal of Genetics*, p. 216-245, (1942).

[LEA46] Lea DE, *Actions of radiations in Living cells*, Cambridge University press, pp69-100, (1946).

[MAR93] Marples B, Joiner MC, the response of V79 to low radiation doses: evidence of enhanced sensitivity of the whole cell population, *Radiation Research*, 133, 41-51, (1993).

[MAR94] Marples B, Lam GK, Zhou H, Skov KA: The response of Chinese hamster V79-379A cells exposed to negative pi mesons: Evidence that increased radioresistance is dependent on linear energy transfer. *Radiat Res* 138(1 Suppl): S81–S84, (1994).

[MAR95] Marples B, Joiner MC: The elimination of low-dose hypersensitivity in Chinese hamster V79-379A cells by pretreatment with X rays or hydrogen peroxide. *Radiat Res* 141(2): 160–169, (1995).

[MAR96] Marples B, Adomat H, Koch CJ, Skov KA: Response of V79 cells to low doses of X-rays and negative pi-mesons: Clonogenic survival and DNA strand breaks., *Int J Radiat Biol* 70(4): 429–436, (1996).

[MAR03] B. Marples, B. G. Wouters, M. C. Joiner, An Association between the Radiation-Induced Arrest of G2-Phase Cells and Low-Dose Hyper-Radiosensitivity: A Plausible Underlying Mechanism? , *Radiat. Res.* 160, 38–45 (2003).

[MAR04a] Marples B, is low dose hyper-radiosensitivity a measure of G2-phase cell radiosensitivity ?, *Cancer and Metastasis Review* 23, 197-207, (2004).

[MAR04b] B. Marples, B. G. Wouters, S. J. Collis, A. J. Chalmers and M.C. Joiner, *Low-Dose Hyper-radiosensitivity: A Consequence of Ineffective Cell Cycle Arrest of Radiation-Damaged G2-Phase Cells*, *Rad. Res.* 161, 247-255 (2004).

[MIT02] Mitchell CR, Folkard M, Joiner MC, Effects of exposure to low-dose-rate ⁶⁰Co gamma rays on human tumor cells in vitro., *Radiat Res* 158(3): 311–318, (2002).

[NEN03] M.L.Nenot, Thèse, DIANE, un code de simulation de l'interaction des neutrons rapides avec la matière vivante, (2003).

[PAR85] Parkins CS, Fowler JF, Repair in mouse lung of multifraction X-rays and neutrons: extension to 40 fractions. *British Journal of Radiobiology*, 58, 225-241, (1985).

[PEA91] Peak M. J., Wang L., Hill C. K. & Peak J. G., Comparison of repair of DNA double-strand breaks caused by neutron or gamma radiation in cultured human cells. *Int. J. Radiat. Biol*, 60, 891-898, (1991).

[SCH01] G. Schettino, M. Folkarda, K. M. Prisea, B. Vojnovica, A. G. Bowey a, B. D. Michaela, Low-Dose Hypersensitivity in Chinese Hamster V79 Cells Targeted with

Counted Protons Using a Charged-Particle Microbeam, *Radiat. Res.* 156, 526–534 (2001).

[SHI03] Y. Shiloh, *ATM and related protein kinases: Safeguarding genome integrity.* *Nat. Rev. Cancer* 3, 155-168 (2003).

[SHO01] Short SC, Kelly J, Mayes CR, Woodcock M, Joiner MC: Low-dose hypersensitivity after fractionated low-dose irradiation in vitro, *Int J Radiat Biol* 77(6): 655–664, (2001).

[SHO05] S. C. Short, S. Bourne, C. Martindale, M. Woodcock, S. P. Jackson, DNA Damage Responses at Low Radiation Doses, *Radiat. Res.* 164, 292–302, (2005).

[SIN94] Singh B, Arrand JE et Joiner MC, Hypersensitive response of normal human lung epithelial cells at low radiation doses, *International Journal of Radiation Biology*, 4, 457-464, (1994).

[TUB86] M. Tubiana, J. Dutreix, A. Wambersie : *Radiobiologie, Hermann, Paris*, (1986).

[WOU94] Wouters BG. et Skarsgardt LD., The response of a human tumor cell line to low radiation doses: evidence of enhanced sensitivity, *Radiation Research*, 138, 76-80, (1994).

[WOJ95] Wojewodzka M, Wojcik A, Szumiel I, Streffer C, Fester, DNA damage repair in adapted human lymphocytes, *Radiation Research* 1895-1995, Congress Abstract 10th ICRR Society, Wurzburg (1995), pp 307, Hahen U, Jung H, Streffer C editors.

[WOU96] Wouters B.C., Sy A.M., Skarsgard L.D., Low-dose hypersensitivity and increased radioresistance in a panel of human tumor cell lines with different radiosensitivity, *Radiat. Res.* 146, 399-413, (1996).

[WYK06] S. M. Wykes, E. Piasentin, M. C. Joiner, G. D. Wilson and B. Marples, *Low-Dose Hyper-radiosensitivity is not Caused by a Failure to Recognize DNA Double-Strand Breaks*, *Rad. Res.* 165, 516-524 (2006).

[XU02] Xu, B., Kim, S. T., Lim, D. S., Kastan, M. B. Two molecularly distinct G2/M checkpoints are induced by ionizing irradiation. *Mol. Cell Biol*, 22, 1049-1059, (2002).

Problématique de la thèse

La deuxième partie de cette thèse va être consacré à la modélisation et la simulation des irradiations de cellules effectuées au LPC à faibles doses de neutrons.

Les résultats de ces simulations doivent fournir des indications physiques pour mieux comprendre les effets biologiques observés et les courbes de survies obtenues. Plus globalement, notre but est également de mettre au point une méthodologie de l'analyse physique d'irradiation cellulaire qui puisse être systématique.

Dans l'étude de la relation « dose-effet », la plupart des études effectuées jusqu'à présent se concentrent sur l'étude des effets, en globalisant par ailleurs les différents paramètres possibles de la cause de ces effets. L'utilisation des concepts de la microdosimétrie fournit le formalisme pour affiner la description des paramètres d'entrée des mécanismes d'action des rayonnements ionisants sur la matière biologique.

La mise au point d'un cadre de modélisation précis sous la forme d'un programme de simulation le plus complet possible, conjointement à l'émergence de dispositifs d'irradiation sophistiqués comme les lignes micro- et nano-faisceaux, ainsi que des techniques d'analyse des effets induits de plus en plus performantes, permettront dans un futur proche de donner un outil d'analyse susceptible d'aller au delà de la simple analyse de courbes de survie cellulaire par des modèles phénoménologiques du type modèle Linéaire Quadratique, et donc d'initier de nouveaux types d'expériences d'irradiation.

De nombreux efforts ont donc été engagés pour mettre au point des outils de simulation des effets induits par un rayonnement ionisant à divers niveau de complexité du matériau biologique :

- Application de la plateforme « GATE » pour les simulations Monte Carlo de la radiothérapie et la curiethérapie [THI06],
- Plateforme « This » (A GEANT4 Therapeutic Irradiation Simulator) [GUI06]
- Interface CAO «FASTRAD» dédiée au calcul de dose [BEU03]
- Plateforme « GEANT4 ADN » (Simulation of Interactions of Radiation with Biological Systems at the Cellular and DNA Level) [CHA06], [CHA06a], [CHA06b]

Le travail de simulation présenté s'inscrit dans le cadre de cette dernière collaboration dont le but est de mettre au point une plateforme de simulation spécifique au niveau de l'échelle cellulaire, utilisant le code de Monte Carlo GEANT4. Comme nous le verrons dans les chapitres suivants, cette étude a initié un certain nombre de développements et de travaux qui ont été introduit dans la plateforme générique GEANT4 ADN et donc qui trouveront une application pour d'autres type d'analyse et d'étude.

Le protocole de simulation spécifique à la simulation des irradiations effectuées avec le générateur de neutrons, sera détaillé dans le chapitre 4.

Un certain nombre de développements physiques ont été nécessaires pour tenir compte des interactions des particules avec l'eau liquide, considérée comme l'élément primordial de la matière biologique. Ce sont essentiellement des sections efficaces d'interaction de protons et d'électrons à basse énergie, dont le formalisme théorique sera décrit dans le chapitre 5.

Les résultats principaux obtenus des simulations, notamment en utilisant les concepts de la microdosimétrie seront présentés dans le chapitre 6.

Chapitre IV

Simulation de la casemate d'irradiation

1 - Introduction

Pour une meilleure compréhension des résultats obtenus et pour optimiser le temps de calcul, les simulations ont été faites en plusieurs étapes.

La première phase de la simulation, faite avec le code MCNPX, décrit la géométrie de l'installation d'irradiation utilisée, c'est-à-dire la casemate d'irradiation et les flacons en PMMA dans lesquels sont placées les cellules à irradier et situés à 10.5 cm environ de la source de neutrons. Cette première phase permet de calculer le flux de neutrons à travers les faces du PMMA, tout en montrant l'effet des parois de PMMA sur le spectre d'irradiation. Elle permet aussi d'estimer la dose macroscopique déposée dans les cellules irradiées (estimation de la dose utilisée en abscisse des courbes de survie cellulaire).

La deuxième phase de la simulation faite aussi avec le code MCNPX, ne prend en compte que les neutrons diffusés sur les parois de la casemate. Pour cela, tous les neutrons provenant directement de la source vers la cellule ont été annihilés durant le processus de simulation : la dose déposée dans la cellule est alors due aux neutrons diffusés dans la chambre d'irradiation.

La troisième phase de la simulation est effectuée en utilisant GEANT4 et MCNPX. On a pu estimer ainsi avec ces deux codes, le flux de neutrons et de protons à travers la face interne du PMMA, et tester la convergence des résultats entre GEANT4 et MCNPX.

Cette simulation prend en compte uniquement les trajectoires des protons de recul issus des interactions des neutrons dans le PMMA du flacon et aussi dans le milieu de culture cellulaire. En effet un simple comptage du nombre d'ions de recul dans l'eau permet de conclure que la majorité (~88 %) des ions de reculs issus des interactions des neutrons avec les molécules d'eau sont des protons, et que 90% des électrons produits dans l'eau sont issus des interactions des protons. Donc, dans les simulations qui suivent on ne tiendra compte que des interactions des neutrons, des protons et des électrons dans l'eau. Cependant le temps de calcul dans GEANT4 étant très long surtout en tenant compte des ions de recul dans les matériaux utilisés dans la simulation (PMMA, eau et béton), le comptage des protons et des neutrons qui entrent dans le volume d'une cellule (assimilée à une sphère) n'a pas pu être fait qu'avec le code MCNPX en se servant des techniques de réduction de variance.

Ces trois premières phases de la simulation permettent d'obtenir les caractéristiques du rayonnement qui atteint le volume cellulaire pendant les irradiations. Ces caractéristiques définissent le flux du rayonnement qui sera utilisé dans la dernière phase pour une simulation détaillée à l'échelle de la cellule elle-même. Cette dernière phase utilise uniquement le code GEANT4. Cependant les seuils de production des électrons secondaires dans la version standard de GEANT4 sont relativement grands et ne permettent pas de réaliser des simulations de trajectoires à l'échelle subcellulaire, d'où la nécessité d'apporter des extensions au code GEANT4.

Des sections efficaces d'ionisation, d'excitation et de collisions élastiques pour les électrons et pour les protons (les collisions élastiques sont négligées dans le cas des protons) dans l'eau ont été calculées en utilisant la théorie de Born et plusieurs modèles semi empiriques.

Le calcul de ces sections efficaces est détaillé dans le chapitre V. Ces sections efficaces ont été introduites dans GEANT4 sous forme de nouveaux processus, afin de les utiliser dans nos simulations. Ces nouveaux processus ont un seuil de production de 15eV ce qui permet d'affiner les estimations des énergies déposées dans la cellule.

2 - Codes de simulation de l'interaction avec la matière biologique

Beaucoup de codes de simulation ont été réalisés dans le but de décrire l'interaction des particules chargées ou neutres dans des matériaux divers et en particulier dans l'eau dont la composition est proche de celle du milieu biologique [CAS72], [BRE77].

D'autres codes tels que ceux proposés par [COB93], [COB94], [COB96], [FRO98], [HER00], sont plus spécifiques de l'interaction de particules chargées avec la matière biologique en simulant les trois phases de l'action des radiations ; c'est-à-dire les processus physiques (excitations et ionisations des molécules du milieu, avec des temps de l'ordre de 10^{-15} s), les processus physicochimiques (sur un intervalle de temps entre 10^{-15} s et 10^{-12} s), et les processus chimiques (sur un intervalle de temps entre 10^{-12} s et 10^{-6} s).

D'autres simulations ont été élaborées pour décrire l'action des rayonnements sur la molécule d'ADN en particulier, les lésions complexes, les ruptures simples et doubles brins. Citons par exemple les travaux de Nikjoo et al [NIK91], [NIK94], [NIK97], [NIK99], [NIK02], Terrissol [TER94], Friedland et al [FRI98], [FRI99], [FRI02], et Ottolenghi et al [OTT97] ces deux derniers utilisant respectivement les codes PARTRAC et MOCA15.

Au contraire des méthodes déterministes, qui résolvent explicitement les équations de transport pour obtenir le comportement moyen des particules, les codes de Monte-Carlo calculent le comportement individuel d'un grand nombre de particules pour en déduire au moyen d'estimateurs, leur comportement moyen.

La méthode Monte Carlo peut ainsi être utilisée pour reproduire théoriquement des processus statistiques tel que l'interaction des particules avec les matériaux, et est particulièrement utile pour des problèmes complexes qui ne peuvent être résolus par des codes déterministes.

Les capacités des codes Monte Carlo permettent d'envisager que ces programmes peuvent être la base de plateforme complète de simulation pour obtenir des prédictions sur trois échelles différentes :

- à l'échelle de la molécule d'ADN, pour simuler les effets physiques (interactions physiques élémentaires fondamentales telles la diffusion élastique, l'excitation, l'ionisation et le transfert de charge), chimiques (production et suivi des espèces radicalaires générées, effets directs versus effets indirects) et biologiques (quantification de dommages à l'ADN: cassures simple- et double-brin, fragments d'ADN) à partir d'une géométrie d'ADN sophistiquée.
- à l'échelle de la cellule individuelle, implémentation de modèles phénoménologiques de survie cellulaire à partir d'une estimation de la dose absorbée dans les lignées cellulaires irradiées.
- à l'échelle macroscopique, calcul de la dose absorbée lors de l'exposition à l'échelle de l'organe humain, avec des applications évidentes dans le domaine de l'hadronthérapie et de la radiothérapie

Les codes de simulations Monte Carlo les plus couramment utilisés sont :

- MCNP [MCN00], mis au point au laboratoire de Los Alamos, Ce code est l'un des codes de calcul les plus utilisés de par le monde, pour la simulation du transport des particules à travers la matière. Ses domaines d'application sont très vastes et variés, mais est plus spécifiquement utilisé pour les calculs de réacteurs ou toute autre installation nucléaire et la radioprotection,. Ce code offre plusieurs méthodes de calculs avancées, appelée techniques de réduction de variance, qui peuvent être combinées à la méthode Monte Carlo afin d'accélérer les temps de calcul. Ce code souffre de ne pouvoir avoir accès au code source, qui reste la propriété de Los Alamos. Cependant son utilisation est facilitée par l'existence d'un forum d'assistance très étendu parmi un grand nombre d'utilisateurs. Nous avons utilisé pour nos simulations, la version MCNPX dont nous détaillerons les spécificités et les conditions d'utilisation dans les paragraphes suivants.
- GEANT4 [GEA03] développé au Centre Européen de Recherche Nucléaire (CERN), qui permet d'effectuer des simulations Monte Carlo applicables dans divers domaines de la physique des hautes énergies et de la physique nucléaire. C'est un logiciel spécialisé au niveau des interactions de particules et photons dans la matière. Ce logiciel est actuellement celui qui permet de couvrir la plus grande gamme de phénomènes physiques allant de la physique médicale à la physique des particules relativistes. Il est également utilisé en astrophysique nucléaire et en astroparticule. Il s'agit donc d'un logiciel versatile et de conception moderne (C++). GEANT 4 est conçu pour être utilisé aussi bien sur un simple PC, que sur les fermes parallélisée de calculateurs, et plus récemment les grilles de calcul. GEANT4 est aussi l'un des rares codes en OPENSOURCE et donc l'utilisation et les développements sont facilités par l'existence d'une collaboration nationale qui maintient au CERN les outils de gestion du code. L'existence d'un forum d'assistance très performant est l'un des facteurs du succès inégalé de ce code, dont les applications couvrent des domaines de plus en plus variés.
- Penelope [SAL01] est un autre code qui utilise la méthode Monte Carlo pour calculer le transport des électrons et des photons dans un matériaux quelconques. Ce code bien que moins couramment utilisé que MCNP et GEANT couvre un domaine d'énergie assez large allant de quelques centaines d'électron volts jusqu'aux énergies de l'ordre du GeV. Un package "PENGEOM" est utilisé pour définir des sources de particules de plusieurs formes et des matériaux de géométrie variée comme par exemple des plans, des sphères et des cylindres...

Ce type de simulations numériques par code Monte Carlo offre généralement les meilleures précisions, mais celles-ci sont essentiellement limitées par la puissance de calcul nécessaire. Cette puissance de calcul dépend de la complexité géométrique de la simulation (nombre d'interfaces, géométrie de chacune, etc.), de la quantité de processus physiques élémentaires que l'on veut inclure (Compton, photoélectrique, etc.), et de la précision et quantité de détails que l'on veut obtenir. Dans le cas de simulations de systèmes, de sources ou de dosimétrie trouvant application chez l'humain, on a besoin d'un grand nombre d'information pour chacune de ces catégories pour obtenir la meilleure précision possible, et donc on doit généralement disposer de grande puissance de calcul.

Dans le cadre de ce travail nous avons utilisé les codes MCNPX2.5.b et GEANT4.7.0, en choisissant à chaque fois le code qui permettait d'obtenir les meilleurs résultats en minimisant le temps de calcul. Nous avons toutefois vérifié à chaque fois que les deux codes donnaient des résultats identiques en comparant les résultats de configurations tests.

3 - Présentation du code GEANT4

3.1 - Principes de base de GEANT4

Le développement de la version 4 de GEANT a démarré conjointement au CERN (Genève) et au KEK (Japon) en 1993, afin de profiter des nouvelles technologies de programmation pour optimiser et améliorer la précédente version GEANT3 codé sous fortran. Les deux activités ont fusionné en 1994 et ont abouti à la construction du code GEANT4 basé sur la programmation orientée objet.

La première version a été publiée en 1998 et encore aujourd'hui, le code est toujours en développement dans le but d'y apporter de nouvelles fonctionnalités et des améliorations. Ce projet rassemble aujourd'hui plusieurs collaborations internationales regroupant des physiciens et des programmeurs de tous niveaux dans plusieurs disciplines.

La principale caractéristique de cette nouvelle version de GEANT4 est que sa construction, et par conséquent son utilisation est très fortement inspirée de la programmation orientée objet. Les développements successifs qui ont été apportés au code, comme de sa maintenance et de sa portabilité sont contraints par l'utilisation de méthodologies rigoureuses qui relèvent du génie logiciel.

Dans GEANT4 les particules sont générées à partir d'un point source ; leurs trajectoires dans la matière sont calculées suivant des processus physiques modélisant leurs interactions avec les molécules et les atomes du milieu.

Un processus physique est une classe codée en langage C++, qui décrit la manière et la fréquence d'occurrence d'un type d'interaction spécifique tout le long de la trajectoire de la particule.

Une particule peut se voir attribuer plusieurs processus possibles : un processus décrivant de manière générique l'interaction physique qu'il représente.

Un modèle dans GEANT4, est une classe qui implémente les détails caractéristiques d'une version donnée d'un certain type d'interaction comme les sections efficaces par exemple qui sont utilisées par la classe du processus : un ou plusieurs modèles peuvent être attribués à chaque processus. Pour le processus d'ionisation des ions, par exemple pour les protons, on peut avoir deux modèles de sections efficaces, l'un étant obtenu des rapports ICRU [ICR49], et l'autre suivant les paramétrisations de Ziegler [SRI].

Les particules secondaires générées par les interactions sont aussi prises en compte et leurs trajectoires sont calculées aussi de la même manière que pour les particules primaires.

Toutes les particules sont suivies jusqu'à leur arrêt total. L'utilisateur a accès à toutes les variables pendant la simulation comme par exemple l'énergie déposée dans un volume prédéterminé ou le flux de particules à travers une surface.

Un grand nombre de types de particules sont pris en compte, les neutrons, les protons, les électrons, les photons, les antiprotons ... et pour chaque type de particules correspond une série de processus qui modélisent ses interactions dans différents

matériaux. L'utilisateur peut également définir et utiliser ses propres types de particule, la plus courante étant le « geantino », particule sans interaction fort pratique pour tester et valider les simulations.

La figure (61) montre la structure principale de GEANT4. Le code est constitué en fait de plusieurs catégories de classes en langage C++ dont chacune décrit une des parties nécessaire de la simulation. Nous ne détaillerons pas toutes les catégories de classe dans ce chapitre ; leur description peut être trouvée dans les nombreux guides d'utilisation mise à disposition des utilisateurs par la collaboration GEANT4. Cependant certaine catégorie de classe présente un intérêt particulier dans le cadre de ce travail, notamment celles accessible à l'utilisateur, et en particulier la catégorie des processus physiques (*Processes*) qui sera amplement détaillée par la suite :

- La catégorie *Track* contient toutes les classes concernant les « track » (trajectoires des particules) et les « Step » (pas entre deux interactions successives d'une particule) des particules.
- La catégorie *Tracking* regroupe les classes utilisées par l'utilisateur pour accéder aux informations des classes de *Track*, comme par exemple l'énergie déposée au cours d'une trajectoire ou le nombre de particules secondaires produites tout au long d'un trajectoire.
- La catégorie *Processes* contient toutes les classes concernant les processus physiques décrivant les interactions des particules avec les matériaux.
- La catégorie *Geometry* regroupe toutes les classes nécessaires à l'utilisateur pour créer une configuration bien précise. Parmi ces classes par exemple, la classe « G4BOX » utilisée pour créer un parallélépipède
- Les catégories *Event*, *Readout* et *Run* gèrent l'ensemble des « Track » par exemple remise à zéro des variables comme l'énergie déposée pendant une trajectoire ou aussi génération d'une nouvelle graine de nombre aléatoire à chaque « Run » (càd à chaque lancement du programme).

3.2 - Procédures d'échantillonnage utilisées dans GEANT4

GEANT4 utilise une combinaison de la décomposition et de la méthode de rejection pour les calculs Monte Carlo. Cette combinaison offre l'avantage d'être plus rapide en temps de calcul que la méthode de rejection classique. D'une manière générale le calcul est fait de la façon suivante.

Supposons qu'on veuille générer une variable x dans l'intervalle $[x_1; x_2]$ suivant une distribution $f(x)$ et que la densité de probabilité normalisée puisse être décomposée et écrite de la manière suivante :

$$f(x) = \sum_{i=1}^n N_i f_i(x) g_i(x) \quad (4.1)$$

Avec $N_i > 0$ et $f_i(x)$, $g_i(x)$ sont des fonctions de densité normalisées dans l'intervalle $[x_1; x_2]$ avec $0 \leq f_i(x), g_i(x) \leq 1$.

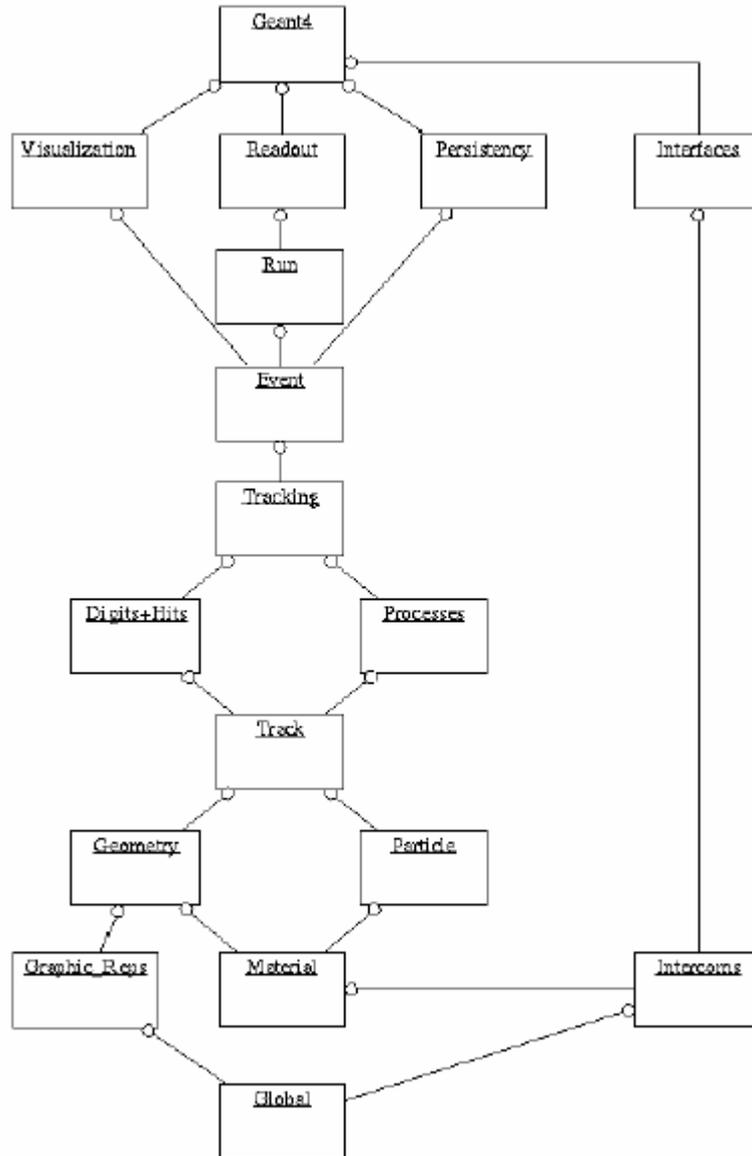


Figure (61) : Structure générale du code GEANT4, chaque case correspond à une catégorie de classes codées en langage C++.

La variable x est générée alors de la manière suivante:

1. On tire un entier aléatoire $i \in \{1, 2, \dots, n\}$ avec une probabilité proportionnelle à N_i .
2. On sélectionne une valeur x_0 de la distribution $f_i(x)$
3. On calcule $g_i(x_0)$ et on accepte la valeur $x = x_0$ avec une probabilité $g_i(x_0)$;
4. Si x_0 est rejetée reprendre à l'étape 1.

Le nombre moyen d'essais nécessaires pour obtenir une valeur de x est $\sum_i N_i$.

En pratique, une bonne méthode de génération de variables aléatoires suivant $f(x)$ doit satisfaire les propriétés suivantes :

- Toutes les distributions $f_i(x)$ peuvent être modélisées facilement.
- Les fonctions de rejection $g_i(x)$ peuvent être évaluées facilement (rapidement);
- Le nombre d'essais moyen ne doit pas être très grand.

Il est important de noter que le temps de génération des variables aléatoires dépend fortement de la manière dont les densités de probabilités sont décomposées. Différentes décompositions de $f(x)$ sont possibles et il est possible de faire varier la décomposition pour minimiser le temps de calcul.

3.3 - Utilisation de GEANT4

Une simulation typique dans GEANT4 nécessite au minimum trois fichiers contenant donc trois types d'informations à fournir par l'utilisateur.

Dans le premier fichier, on définit la géométrie de la modélisation. L'utilisateur a accès à différentes classes permettant de représenter plusieurs formes géométriques élémentaires. Les formes qui peuvent être modélisées sont les suivantes :

- Forme parallélépipédique (Classe utilisée « G4BOX »).
- Sphère (« G4Sphere »)
- Cylindre (« G4Tubs »)
- Cône (« G4Cones »)
- Trapézoïde (« G4Trd »)
- Tore (« G4Torus »)
- Polycône (« G4Polycone »)
- Ellipsoïde (« G4Ellipsoid »)
- Cône dont la base est de la forme d'une ellipse («G4Ellipticalcone »)
- ...

D'autres formes plus compliquées générées à partir de ces formes basiques peuvent aussi être reproduites. L'utilisateur peut également combiner plusieurs formes de la manière qu'il souhaite pour définir des configurations plus ou moins compliquées. Il est possible d'utiliser aussi la technique d'une géométrie répétée pour des configurations où la même forme géométriques se répète à chaque distance définie (ex : trous d'un collimateur à photons). La figure (62) montre un exemple qui représente la géométrie de la navette spatiale LISA (Projet de l'ESA) modélisée avec GEANT4.

L'utilisateur doit définir aussi tous les matériaux utilisés dans la géométrie. Il est possible de définir des matériaux de composition complexe en se servant des éléments déjà présents dans GEANT4 suivant les proportions convenables.

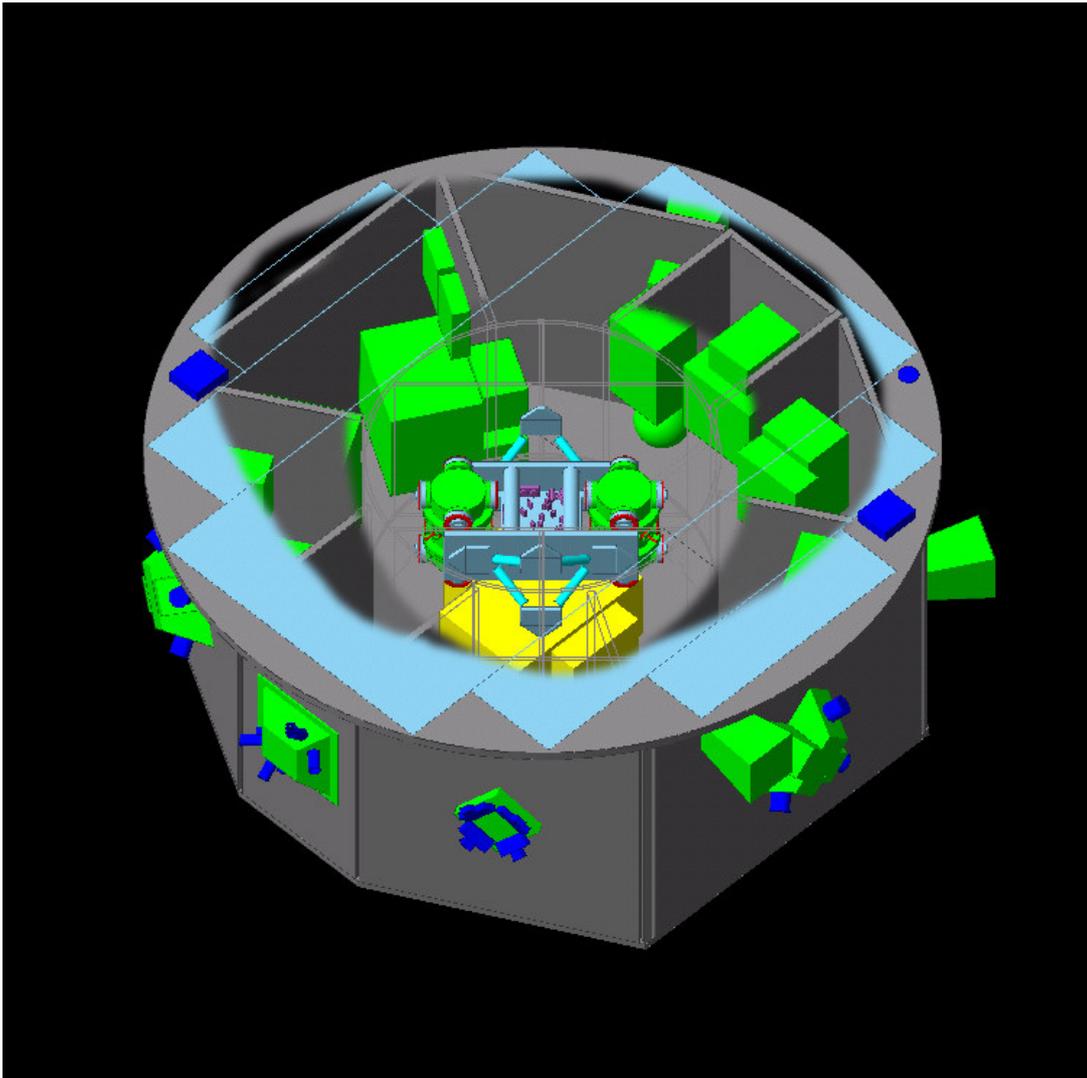


Figure (62) : Exemple d'une géométrie modélisée avec le code GEANT4 : projet ESA de navette spatiale LISA.

Dans le deuxième fichier l'utilisateur définit la source de particules utilisée. La source peut être simplement ponctuelle, ou avoir des formes géométriques complexes. Sa position peut être fixée à un endroit précis, mais peut être aussi variable au cours de la simulation. La direction des particules générées ainsi que leurs énergies peuvent être définies suivant les besoins de l'utilisateur. Par exemple, il est alors possible de générer plusieurs particules suivant un spectre d'énergie défini.

Dans le troisième fichier, on définit toutes les particules utilisées dans la simulation, incluant les particules secondaires qui peuvent être produites par les interactions des particules primaires. On définit aussi, tous les processus physiques attribués à chaque particule dans la simulation. Ainsi, pour les photons par exemple, il faut définir leurs propriétés et leur attribuer les processus qui les concernent ; par exemple pour ce qui nous concerne, l'effet photoélectrique, L'effet Compton et la création de paires. Ci-dessous un exemple de code qui définit une particule gamma et les processus qui lui sont attribués.

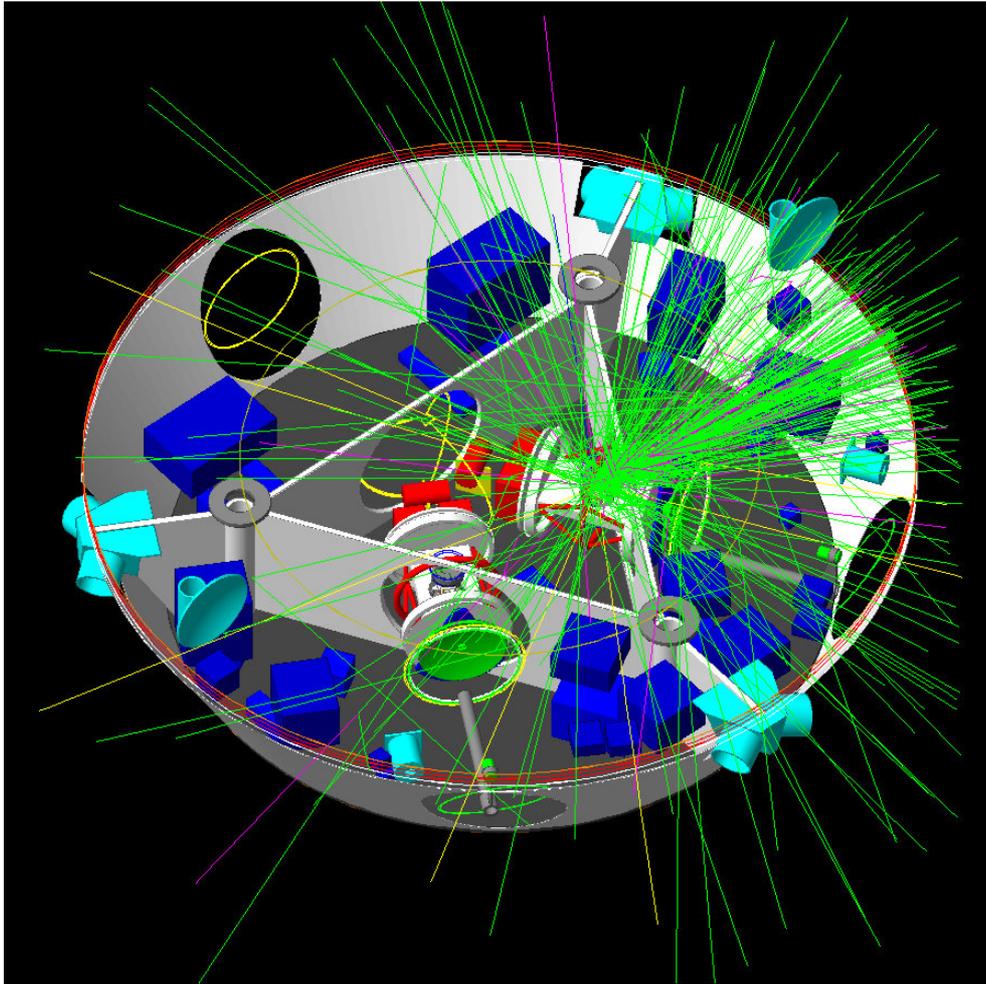


Figure (63) : Exemple d'une visualisation des trajectoires des particules (chargées) générées par des interactions nucléaires des protons cosmiques qui traversent la navette spatiale LISA [GEA].

```
G4Gamma::GammaDefinition();  
  
if (particleName == "gamma") {  
  
    pmanager->AddDiscreteProcess(new G4PhotoElectricEffect);  
    pmanager->AddDiscreteProcess(new G4ComptonScattering);  
    pmanager->AddDiscreteProcess(new G4GammaConversion);  
}
```

L'utilisateur peut avoir accès à toutes les variables et les grandeurs calculées pendant la simulation, en utilisant les « Action classes ». Par exemple la classe « SteppingAction » nous donne accès à l'énergie déposée et à la position de la particule générée, ainsi qu'à plusieurs autres variables, à la fin de chaque « step ». Sachant qu'un « step » est la distance parcourue par la particule entre deux interactions successives (voir paragraphe suivant pour plus de détails). De même la classe « TrackingAction » donne accès aux variables au début et à la fin de chaque trajectoire d'une particule.

GEANT4 offre aussi des capacités de visualisation très importantes permettant une meilleure clarté des géométries modélisées. La figure (63) montre les trajectoires des

particules (chargées) générées par des interactions nucléaires des protons cosmiques qui traversent la navette spatiale LISA [GEA].

Donc comme on peut constater, tous les aspects nécessaires aux processus de simulation ont été inclus dans cet outil :

- La géométrie du système,
- La définition des matériaux,
- La définition des particules à simuler,
- La production des particules primaires,
- Le suivi des particules à travers les matériaux et les champs magnétiques ou électriques
- La définition des processus physiques intervenants lors des interactions des particules
- Le stockage des grandeurs estimées à partir des trajectoires des particules
- La visualisation de la géométrie simulée et des trajectoires des particules à travers les matériaux

La clarté du code source le rend relativement simple à comprendre pour des utilisateurs de différents niveaux. Le grand avantage de la technologie de programmation orienté objet est la flexibilité qu'elle offre. Cette flexibilité a permis l'extension de l'utilisation de GEANT 4 à d'autres domaines que la physique des particules comme les applications médicales et plus particulièrement les simulations à l'échelle cellulaire. Ainsi, il est relativement facile à n'importe quel utilisateur, d'apporter des extensions au code. Donc, GEANT4 peut s'adapter aux besoins d'applications très différentes ce qui a conduit à son succès.

Dans nos travaux de recherche, nous nous intéressons aux simulations à l'échelle de la cellule et donc on ne détaillera que la partie concernant les extensions des processus physiques, expliquées dans le paragraphe qui suit.

3.4 - Structure des processus physiques dans GEANT4 et leur implantation dans le code

Un processus dans GEANT4 représente un type d'interaction physique d'une particule dans un milieu. D'une manière générale dans GEANT4, les calculs liés aux sections efficaces des processus physiques dans le code se présente de la façon suivante.

Soit, $d\sigma(Z, E, T)/dT$, la section efficace différentielle d'éjection d'une particule secondaire, en fonction du numéro atomique du milieu traversée (Z), de l'énergie de la particule incidente (E) et de l'énergie d'éjection de la particule secondaire (T) :

La section efficace totale par atome pour l'éjection d'une particule secondaire d'énergie $T > T_{cut}$ est obtenue en intégrant:

$$\sigma(Z, E, T_{cut}) = \int_{T_{cut}}^{T_{max}} \frac{d\sigma(Z, E, T)}{dT} dT \quad (4.2)$$

où T_{max} est l'énergie maximale qui peut être transmise à la particule secondaire.

La perte d'énergie moyenne par unité de longueur c'est-à-dire le transfert d'énergie linéique est obtenue à partir de la section efficace selon la formule:

$$\frac{dE(E, T_{cut})}{dx} = \eta_{at} \cdot \int_0^{T_{cut}} \frac{d\sigma(Z, E, T)}{dT} T \cdot dT \quad (4.3)$$

Avec : η_{at} : le nombre d'atomes par unité de volume dans le matériau traversé
 T_{cut} : l'énergie de coupure c'est à dire l'énergie minimale en dessous de laquelle les particules secondaires ne sont plus éjectées.

Dans le cas où il y a perte d'énergie par plusieurs processus, le transfert d'énergie linéique est:

$$\frac{dE^{tot}(E, T_{cut})}{dx} = \sum_i \frac{dE_i(E, T_{cut})}{dx} \quad (4.4)$$

Cette procédure adoptée dans le code permet d'économiser du temps de calcul ; ce qui présente un avantage très important pour les simulations aux grandes échelles (>millimètre). Le fait d'intégrer la section efficace à partir d'une énergie minimale T_{cut} implique que les particules qui peuvent être produites avec une énergie inférieure à ce seuil ne sont pas prises en compte dans la simulation.

Dans GEANT4, le transport des particules à travers un milieu se fait par des "Step". Un "Step" représente le pas que fait la particule entre deux interactions successives. Au début du "Step" un tirage aléatoire pondéré par des sections efficaces des différents processus possibles, permet de choisir le type de processus qui interviendra pendant le "Step". La section efficace totale d'un processus physique est calculée par l'expression (4.2). Le libre parcours moyen est déduit de cette expression:

$$\lambda = (\eta_{at} \cdot \sigma)^{-1} \quad (4.5)$$

η_{at} étant le nombre d'atome par unité de volume.

La longueur du "Step" est de l'ordre d'un libre parcours moyen. L'énergie perdue pendant le "Step" entre deux interactions successives, est calculée suivant des tables de transferts d'énergies linéiques comme celles publiées dans les rapports ICRU. A la fin du "Step" la particule incidente peut produire une particule secondaire en lui transférant une énergie supérieure à T_{cut} et inférieure à T_{max} .

Parmi les processus implantés dans GEANT4, on distingue trois types de processus principaux:

- Processus discret (exemple: collisions élastiques)
- Processus continu (exemple, perte d'énergie électromagnétique d'un ion tout le long de son parcours)
- Processus de désintégration

Il existe aussi des processus combinant plusieurs types d'interactions, comme les "Processus continus discrets". Par exemple le processus "G4Ionisation" s'occupe de la perte d'énergie continue d'un ion traversant un milieu et de la production de rayons delta.

Tout les processus physiques dans GEANT4 sont représentés sous forme de classes. Chacune de ces classes hérite de la classe de base "G4VProcess". La figure (64) montre comment tout les processus héritent de la classe de base "G4VProcess". Prenons par exemple la classe "G4ComptonScattering" qui décrit l'effet Compton, cette classe hérite de "G4VDiscreteProcess" parce que l'effet Compton est considéré parmi les processus de type "Discret". La classe "G4VDiscreteProcess" hérite elle-même de la classe de base "G4VProcess".

Une classe définissant un processus contient au moins deux fonctions obligatoires:

- GetMeanFreePath()
- XXXDoIt() (PostStepDoIt, AlongStepDoIt, AtRestDoIt).

La fonction GetMeanFreePath calcule le libre parcours moyen à partir de la section efficace du processus considéré. La valeur du libre parcours moyen est ensuite utilisée par GEANT4, pour choisir le processus qui va interagir durant le « step » et pour définir la longueur du « step » pour cette interaction.

Le tout étant codé en C++ (programmation orientée objet) l'utilisateur peut définir d'autres fonctions dans le code pour faciliter le calcul et le rendre plus clair.

Trois types d'actions peuvent être appliquées, à la particule primaire et les éventuelles particules secondaires, par un processus. La différence entre les types d'action est qu'elles sont invoquées à des moments différents pendant le « Step » :

- Action sur particule au repos. Ce type d'action concerne les interactions subies par la particule au repos comme par exemple les désintégrations. Il est invoqué à la fin du « Step » par la fonction « AtRestDoIt » du processus en question.
- Action continue le long du Step. Ce type d'action concerne les interactions intervenant tout le long du « step ». Par exemple, les interactions électromagnétiques d'une particule chargée avec les électrons d'un milieu traversé (perte d'énergie par interactions faibles qui ne sont pas prises en compte par un processus d'une manière indépendante, excitations). Cette action est invoquée par la fonction « AlongStepDoIt ».
- Action ponctuelle à la fin du Step. Ce type d'action concerne les interactions discrètes comme la production de rayons delta par ionisation. Ces actions sont invoquées à la fin du « Step » par la fonction « PostStepDoIt ».

Dans les fonctions "XXXDoIt()" sont définis tous les changements concernant la particule primaire et la création des particules secondaires. Depuis cette fonction, on a accès à plusieurs variables qui représentent l'état de la particule à suivre, par exemple son énergie et sa direction. Donc, c'est dans cette fonction que sont pris en compte les :

- Changements de l'énergie cinétique de la particule primaire pendant et après chaque « Step ».
- Changement de la direction de la particule primaire à la fin de chaque « Step ».
- Changement de l'état et de la charge (dans le cas d'un ion) de la particule primaire à la fin de chaque « Step ».
- Création d'une particule secondaire en lui attribuant une direction et une énergie cinétique à la fin du « Step »...

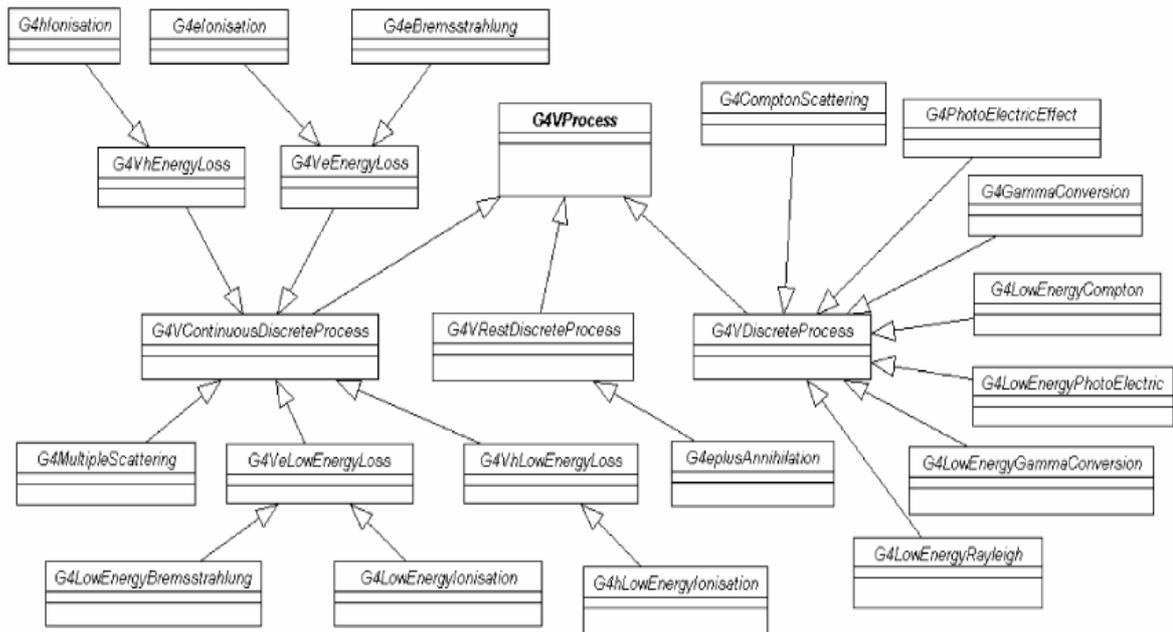


Figure (64): Les classes décrivant des processus héritent de la classe de base G4VProcess

Les particules secondaires sont ensuite suivies de la même façon que les particules primaires. Prenons comme exemple un processus d'ionisation par des protons qui ne considère que la production de rayons delta donc l'arrachement d'un électron de la molécule d'eau. Ces diffusions qui interviennent après des parcours successifs sont à ranger dans la classe des processus discrets.

L'éventail des processus physique inclus actuellement dans GEANT4 est très complet. Malgré tout, le code est en perpétuelle amélioration par l'ajout de nouveaux modèles physiques qui permettent de compléter les capacités du code à pouvoir effectuer des simulations de plus en plus variées.

Grâce à la technologie orientée objet, adoptée pour construire GEANT4, la partie physique du code est très facilement ouverte à ces extensions, sans pour cela affecter le noyau central de GEANT4 ou les autres parties applicatives (géométrie, « tracking », visualisation...)

Parmi la collaboration GEANT4, des groupes d'expert sont en charge de tester et valider ces nouveaux modèles pour fournir plusieurs fois par an des nouvelles versions du code.

Pour pouvoir simuler des dépôts d'énergie à l'échelle subcellulaire, nous avons été obligé, comme nous le verrons au chapitre suivant, d'améliorer la capacité de GEANT4 de suivre l'interaction des protons et des électrons à des énergies bien plus basse que celles qui sont utilisées dans la version standard de GEANT4. Pour cela il nous a fallu définir les modèles physiques adéquats, puis incorporer les sections efficaces correspondantes dans le code. Les principes généraux de l'implantation de nouveaux processus discrets sera brièvement présenté dans la dernière partie du chapitre V. Cette phase d'amélioration des modèles physiques de GEANT4 a été effectuée dans le cadre de la collaboration GEANT4 DNA, en adoptant une méthodologie extrêmement rigoureuse de génie logiciel. [CHA06c].

4 - Présentation du code MCNP

4.1 - Principes de base de MCNP

MCNP (Monte Carlo N Particles) est un code capable de simuler le transport des particules à travers la matière en utilisant la méthode Monte-Carlo. Un grand nombre de particules est généré et les trajectoires de ces particules sont calculées suivant les sections efficaces correspondantes à ces particules.

Connaissant les trajectoires des particules générées, des observables physiques peuvent être estimées comme par exemple la dose déposée dans un volume quelconque ou le flux de particules à travers une surface déterminée. Dans la version MCNPX 2.5.b utilisée pour ce travail, il est possible de suivre les particules à partir de leur source en tenant compte de toutes les interactions qu'elles subissent dans un matériau quelconque et aussi de suivre les particules secondaires ou les particules de recul induites par les particules sources dans le milieu traversé.

Par exemple, dans le cas d'une source de neutrons rapides dans un volume d'eau, les protons de recul peuvent être suivis dans le milieu jusqu'à une certaine énergie minimale qu'on appelle énergie de coupure. Pour les protons, l'énergie de coupure utilisée dans nos simulations est de **1 keV**.

Les particules qui peuvent être prises en compte dans MCNPX sont les neutrons, photons, électrons, positrons, muons, anti-muons, neutrinos, anti-neutrinos, protons, anti-protons, pions⁺, pions⁻, pions neutres, kaons⁺, kaons⁻, k_{0S}, k_{0L}, deutérons, tritons, helium-3, helium-4.

Les paramètres requis pour la simulation sont résumés dans un fichier d'entrée créé par l'utilisateur et relu par MCNPX au départ de la simulation. Ce fichier définit :

- La géométrie du problème.
- La description des matériaux utilisés et la sélection des sections efficaces correspondantes à chacun de ces matériaux.
- La définition de la source de particules incluant la nature des particules, leur énergie, la position de la source, la direction initiale des particules émises par la source ...
- Les techniques de réduction de variance pour diminuer les incertitudes statistiques et améliorer des résultats.

Pour illustrer simplement le principe général des codes de type Monte-Carlo, considérons un exemple simple du transport d'un neutron à travers un matériau.

MCNPX va décrire le passage de ce neutron dans le matériau par une succession de 7 événements dont l'historique est le suivant :

- Le premier événement (1) est la collision du neutron incident 1 avec un noyau du matériau. Le neutron est alors diffusé dans le matériau selon une direction qui est sélectionnée aléatoirement à partir de la loi physique décrivant la diffusion. Un photon est aussi produit dont l'analyse et le suivi est temporairement mis de côté.
- Le deuxième événement (2) décrit une fission résultant de l'arrêt du neutron 1 et de la naissance de deux autres neutrons et d'un photon.
- Le troisième événement (3) correspond à la capture d'un des neutrons de la fission (2).

- Le quatrième événement (4) est la perte du second neutron qui s'échappe hors du matériau.
- Le photon de la fission (2) subit une collision et constitue l'événement (5).
- Sixième événement (6) : le photon de la fission s'échappe du matériau.
- Le photon généré par l'événement (1) est maintenant suivi et subit une capture ce qui constitue le dernier événement (7).

L'histoire du neutron incident est maintenant complète. La figure (65) ci-dessous illustre l'histoire aléatoire de ce neutron incident selon sept événements décrits ci-dessus.

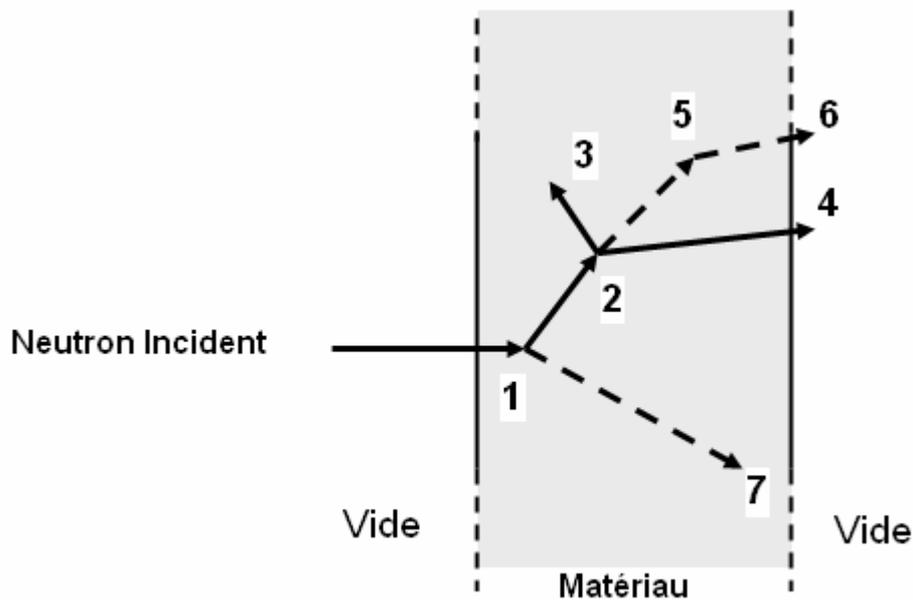


Figure (65) : Historique de la propagation d'un neutron dans un matériau. En (1) le neutron est diffusé sur un noyau du matériau, avec production d'un photon par le noyau excité. En (2) fission et production d'un photon et de deux neutrons secondaires. L'événement (3) correspond à la capture de l'un des deux neutrons secondaires. En (4) fuite du deuxième neutron secondaire. En (5) diffusion du photon issu de la fission. En (6) fuite du photon issu de la fission. En (7) photo-absorption du photon issu de la désexcitation du noyau.

Cet exemple illustre la façon dont la méthode Monte-carlo conçoit un phénomène physique. Lorsqu'une interaction se produit et conduit à la naissance de deux ou plusieurs particules, la particule avec la plus haute énergie est analysée en premier. Les autres particules filles sont temporairement stockées en mémoire avant d'être étudiées à leur tour. Quand toutes les particules sont suivies et analysées, on dit que l'histoire du phénomène est terminée. En pratique, on a besoin de générer un grand nombre d'histoires (événements) afin d'obtenir une variance acceptable sur les observables estimées par le modèle.

4.2 - Utilisation des générateurs de nombres aléatoires

Dans la méthode Monte Carlo, les interactions individuelles qui composent la trajectoire d'une particule sont simulées séquentiellement. Les distributions de probabilité (sections efficaces différentielles, totales et angulaires) décrivant les divers aspects d'un type d'interaction sont échantillonnées pour être utilisées dans la génération de la trajectoire par le code. Le processus d'échantillonnage statistique est basé sur la sélection de nombres aléatoires. Les distributions de probabilités sont aléatoirement échantillonnées utilisant les données du transport de la particule (sections efficaces) pour déterminer son devenir à chaque étape de son histoire.

Par exemple, les déterminations de la localisation et du type d'interaction de la particule incidente avec le milieu sont obtenues par la sélection de nombres aléatoires compris entre 0 et 1 basées sur les lois physiques et les distributions de probabilités gouvernant les processus mis en jeu.

La figure (66), ci-dessous, illustre l'utilisation d'un nombre aléatoire compris dans l'intervalle $[0,1]$ pour la détermination du point d'interaction d'une particule à la position x à l'intérieur d'un volume de matériau de largeur D le long de la trajectoire de la particule. La probabilité d'interaction de la particule dans l'élément dx vaut:

$$P(x)dx = e^{-\Sigma_t x} \Sigma_t dx \quad (4.7)$$

Où Σ_t est la section efficace totale d'interaction avec le matériau, en prenant en compte tous les phénomènes physiques susceptibles de se produire.

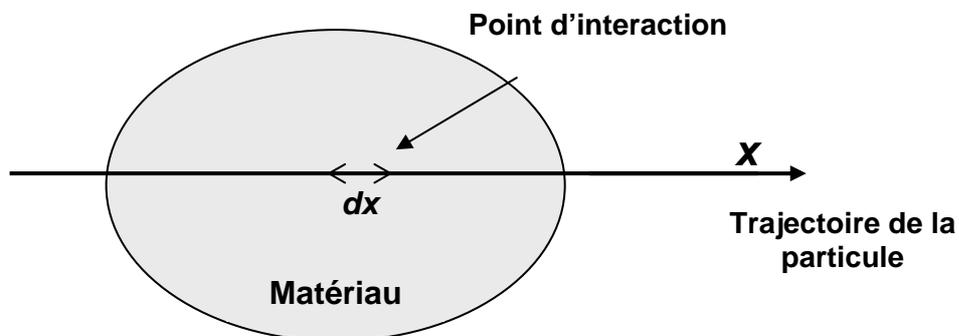


Figure (66) : Détermination du point d'interaction d'une particule le long de sa trajectoire à partir d'un nombre aléatoire tiré entre 0 et 1.

Soit maintenant ε un nombre aléatoire tiré entre 0 et 1. La probabilité d'interaction de la particule au point x selon la direction initiale de la trajectoire vaut:

$$\varepsilon = \int_0^x e^{-\Sigma_t s} \Sigma_t ds = 1 - e^{-\Sigma_t x} \quad (4.8)$$

D'où :

$$x = \frac{1}{\Sigma_t} \ln(1 - \varepsilon) \quad (4.9)$$

Mais comme $(1 - \varepsilon)$ est distribué uniformément entre 0 et 1 comme ε , on peut remplacer $(1 - \varepsilon)$ par ε , et par conséquent:

$$x = \frac{1}{\Sigma_t} \ln(\varepsilon) \quad (4.10)$$

Ainsi, si $x < D$ l'interaction a lieu à l'intérieur du matériau.

La détermination du type d'interaction utilise également un nombre aléatoire compris entre 0 et 1, et fournit une autre illustration du principe de fonctionnement des codes de type Monte-Carlo.

Le type de l'interaction dépend du noyau avec lequel la particule incidente va interagir. La composition atomique du matériau cible doit être connue car elle détermine les différentes interactions possibles. La section efficace totale du matériau Σ_t est égale à la somme des sections efficaces des noyaux composant le milieu :

$$\Sigma_t = \sum_{i=1}^n \Sigma_i \quad (4.11)$$

Où Σ_i est la section efficace du noyau de type i . Si ε est un nombre aléatoire tiré entre 0 et 1, le noyau subissant l'interaction est donné par l'évaluation des inégalités suivantes :

$$\sum_{i=1}^{k-1} \Sigma_i < \varepsilon \sum_{i=1}^n \Sigma_i < \sum_{i=1}^k \Sigma_i \quad (4.12)$$

Par exemple, si le matériau est composé d'un seul type de noyau, alors $n = 1$ et $\Sigma_t = \Sigma_1$, d'où :

$$0 < \varepsilon \Sigma_1 < \Sigma_1 \text{ et } 0 < \varepsilon < 1 \quad (4.13)$$

Quelle que soit la valeur de ε comprise entre 0 et 1, nous obtiendrons toujours Σ_t : le seul type de noyau composant le milieu sera forcément le seul à interagir avec la particule incidente.

Si par contre le matériau est composé de deux types de noyaux, alors $n = 2$ et

$$\Sigma_t = \Sigma_1 + \Sigma_2 \quad (4.14)$$

Pour le noyau de type 1, les inégalités précédentes avec $k = 1$ donnent :

$$0 < \varepsilon(\Sigma_1 + \Sigma_2) < \Sigma_1 \quad \text{d'où} \quad 0 < \varepsilon < \frac{\Sigma_1}{(\Sigma_1 + \Sigma_2)} \quad (4.15)$$

Pour le noyau de type 2, les inégalités avec $k = 1$ donnent :

$$0 < \varepsilon(\Sigma_1 + \Sigma_2) < \Sigma_1 + \Sigma_2 \quad \text{d'où} \quad \frac{\Sigma_1}{(\Sigma_1 + \Sigma_2)} < \varepsilon < 1 \quad (4.16)$$

Donc selon la valeur de ε , soit le noyau 1, soit le noyau 2 sera sélectionné :

- Si $0 < \varepsilon < \Sigma_1 / (\Sigma_1 + \Sigma_2)$ le noyau 1 est sélectionné
- Si $\Sigma_1 / (\Sigma_1 + \Sigma_2) < \varepsilon < 1$ le noyau 2 est sélectionné

On peut visualiser le choix du noyau par la figure suivante :

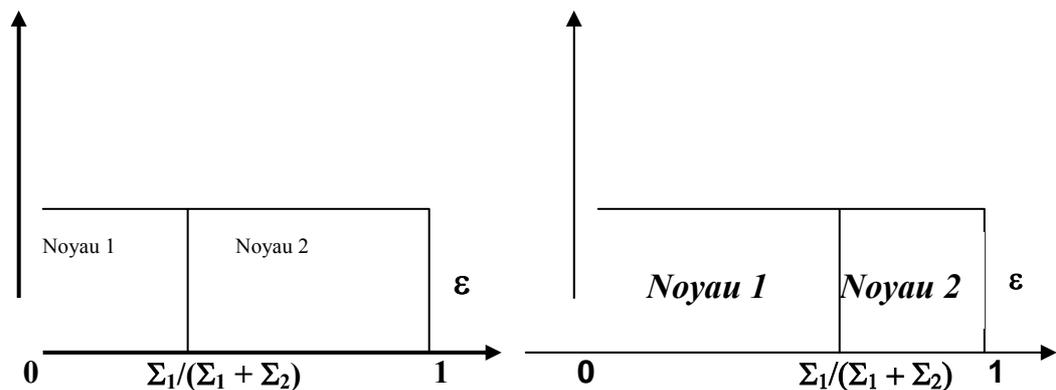


Figure (67) : Représentation des probabilités des interactions avec les noyaux 1 et 2 dans le cas où $\Sigma_1 < \Sigma_2$ (figure de gauche), où $\Sigma_1 > \Sigma_2$ (figure de droite).

4.3 - Sections efficaces utilisées dans MCNP

Une des spécificités majeures du code MCNP est l'utilisation de tables de sections efficaces expérimentales. Les sections efficaces de réactions considérées par MCNP proviennent de nombreuses compilations effectuées dans différents centres ou laboratoires comme le « Applied Nuclear Science (T-2) Group » de Los Alamos [LOS], ou le Laboratoire « Livermore » [LIV].

Ces données ont été constamment complétées et améliorées depuis plus de 30 ans par les développeurs de MCNP. Elles sont contenues dans des tables couvrant une grande gamme d'énergies pour les particules essentielles (neutrons, photons et électrons). Par contre pour les protons ou ions légers, dont le transport est possible dans les dernières

	Protons	Electrons	Neutrons	Protons	Autres
TeV	TABLES		TABLES	MODELES	
GeV					
		TABLES			
MeV					
KeV					
eV					

Figure (68): Distribution des tables des sections efficaces pour différentes particules suivant différentes gammes d'énergie.

versions (MCNPX) [MCK05], le code utilise des modèles théoriques pour certains types de réactions (cascade intranucléaire, évaporation, fragmentation, fission...). Ces tables de données existent comme le montre la figure (68), pour les interactions des neutrons, des photons induits par les neutrons, l'interaction propre des photons, l'interaction des électrons et l'interaction des protons.

Les tables disponibles pour MCNP sont réunies dans des bibliothèques. Elles sont identifiées de manière univoque au moyen d'un identificateur unique: le ZAIDs. Ces identificateurs contiennent le numéro atomique Z et le nombre de masse A spécifiques du noyau choisi et un identificateur supplémentaire. Il existe pour les interactions des trois types de particules: neutrons, photons et électrons plus de 500 tables disponibles pour environ 100 différents isotopes et éléments.

4.4 - Poids des particules générées

Les estimateurs calculés par MCNP (« Tallies ») sont normalisés au nombre de particules générées. L'estimation d'une observable dans MCNP est toujours accompagnée par un second nombre R , qui est l'erreur relative sur l'estimation de cette observable. C'est à dire l'écart-standart sur la moyenne normalisée à cette moyenne.

$$R = \frac{1}{\sqrt{N}} \times \frac{\sigma}{\mu} \quad (4.17)$$

Avec σ et μ la variance et la moyenne de l'estimateur, calculée avec un nombre d'événement N dans un temps T .

Cette erreur relative peut être utilisée pour avoir une idée sur la précision du calcul de l'estimateur par le code (incertitude statistique) mais pas sur l'écart entre l'estimation et la valeur physique inconnue.

Si N est suffisamment grand, le théorème de la limite centrée indique que l'on a 68% de chance que la moyenne calculée soit dans l'intervalle $m(1 \pm R)$ et 95% qu'il soit dans l'intervalle $m(1 \pm 2R)$. Pour que le calcul d'un estimateur soit associé à un intervalle de confiance correct, il faut que la valeur de R soit généralement inférieure à 0.1. Pour guider l'utilisateur, MCNP affecte chaque estimateur calculé sur T minutes, d'un facteur de qualité (FOM).

$$FOM = \frac{1}{R^2 \times T} \quad (4.18)$$

Le facteur de qualité doit être relativement constant pour une simulation bien exécutée. En effet, on a:

$$T \propto N \text{ et } R \propto \frac{1}{\sqrt{N}} \propto \frac{1}{\sqrt{T}} \quad (4.19)$$

Si on essaye de diminuer R on peut augmenter le nombre d'événement sans contraindre le temps de calcul. Cette solution atteint vite des limites non raisonnables. S'il faut 2 heures pour obtenir R égal à 0.1, il faudra 200 heures pour obtenir R égal à 0.01. On peut également fixer une limite raisonnable sur le temps de calcul, et essayer de diminuer R en augmentant la quantité d'information utilisable pour calculer l'estimateur d'une observable, tout en gardant un temps de calcul raisonnable.

Un des problèmes majeurs dans les programmes de Monte-Carlo réside dans la difficulté d'obtenir un peuplement statistiquement significatifs dans certaine partie de l'espace de phase: par exemple dans une région de l'espace de phase, contribuant de manière importante pour l'estimation d'une observable.

La méthode la plus simple consiste bien sur à accumuler suffisamment d'événements pour peupler ces parties de l'espace de phase. Mais MCNP résout ce problème d'une autre façon au moyen des techniques de réduction de variance qui consistent à affecter les particules de poids qui peuvent varier au cours du temps et de l'espace.

Dans une région de l'espace de phase importante pour l'estimation d'une observable, on peut dupliquer une particule MCNP de poids ν en N particules identiques, chacune affecté d'un poids ν/N et dont on suivra la propagation. Il aurait fallu au moins N fois plus d'événements sans cette technique pour obtenir la même quantité d'information.

Par contre dans une région de l'espace de phase peut importante car contribuant faiblement à l'estimation de l'observable, on peut être amener à "tuer" des particules avant qu'elle ne consomme trop de temps de calcul, tout en affectant les particules restantes d'un poids supérieur destiné à compenser les particules "tuées". MCNP permet l'utilisation de plusieurs techniques de réduction de variance, allant de la plus simple (coupure en énergie) à la plus complexe (sphère DXTRAN). Nous donnerons un aperçu de l'emploi de ces techniques par la suite.

5 - Utilisation de MCNP

Le principe de fonctionnement consiste donc à ce que l'utilisateur définisse un fichier de données, décrivant les paramètres fondamentaux du problème à traiter. Ces paramètres sont :

- La définition de la géométrie du dispositif à simuler,
- La description des matériaux, notamment leur composition en terme des éléments simples, ainsi que le choix des sections efficaces les mieux adaptées à ces matériaux,
- La sélection des sections efficaces associées aux différents noyaux atomiques considérés
- La nature des particules à transporter,
- La définition des sources de particules en terme de spectre d'émission, volume d'émission, loi d'émission angulaire,
- Les définitions des observables désirées (fluence, flux, dépôt d'énergie) par l'utilisation d'estimateurs ("tallies").
- Des paramètres additionnels utilisés pour améliorer l'efficacité de la simulation,

5.1 – La définition de la géométrie dans MCNP

La définition de la géométrie utilise une décomposition en cellules de milieu homogène, limitées par des surfaces prédéfinies et codées au moyen d'une syntaxe spéciale. Par exemple **SO** désigne une sphère centrée sur l'origine. Chaque surface utilisée dans le fichier doit être numérotée. De plus l'utilisateur doit fournir les paramètres nécessaires pour la définition de cette surface de manière non ambiguë. Par exemple le rayon de la sphère pour la surface **SO**. La définition de la surface sur une ligne du fichier de données est donc :

- Numéro de la surface
- Code de la surface
- Valeurs numériques des paramètres de la surface,

On peut utiliser 29 types différents de surface dont les plus importantes sont les suivantes :

- Plan normal à un axe, par exemple celui des x (code **PX**),
- Sphère centrée à l'origine (code **SO**),
- Sphère générale (code **S**),
- Sphère centrée sur un axe, par exemple celui des x (code **SX**),
- Cylindre parallèle à un axe, par exemple celui des x (code **C/X**),
- Cylindre dont l'axe coïncide avec un axe, par exemple celui des x (code **CX**),

Afin de faciliter le travail, on peut utiliser des « macrobodies ». Une « macrobody » est une forme géométrique dont la description dans MCNP a été simplifiée.

Les surfaces peuvent être combinées pour définir des cellules géométriques. En utilisant la propriété que chaque point de l'espace peut être repéré selon qu'il est positionné d'un côté ou de l'autre de la surface, et des opérateurs logiques (OU pour l'union, ET pour l'intersection), il est alors facile de définir le sous-espace correspondant au volume de la cellule.

Pour chaque cellule, sont attribuées : la nature et la densité du matériau qui la remplit ainsi que l'importance de chaque particule dans cette cellule. L'importance correspond à une valeur précisant la contribution des particules dans la cellule : une importance 0 pour un type de particule dans une cellule donnée signifie que le transport de cette particule n'est pas prise en compte (la particule est « tuée »).

Dans certaines configuration répétitives, une cellule peut apparaître plusieurs fois dans la structure globale. Dans ce cas, on définit cette cellule une fois et on la duplique en différentes positions.

5.2 - Définition des estimateurs

Les estimateurs «tallies» dans MCNP sont prédéterminés et permettent d'estimer des observables pour des détecteurs ponctuels, des surfaces, ou bien des volumes. Il y a huit estimateurs principaux qui sont résumés dans la table suivante:

Types de tally :	Description du tally :	Unités :
F1	Courant à travers une surface	Particules
F2	Flux moyen à travers une surface	Particules/cm ²
F4	Flux moyen à travers une cellule	Particules/cm ²
F5	Flux en un point détecteur	Particules/cm ²
F6	Energie déposée dans une cellule	MeV/g
F7	Energie moyenne déposée par fission dans une cellule	MeV/g
F8	Fréquence de pulses énergétique dans un détecteur	pulses

Table (4.1) : Les différents types de « tallies » disponibles dans MCNP et leurs unités.

5.3 - Définition de la source de particules

MCNP permet à l'utilisateur de définir une grande variété de sources. On peut spécifier :

- La nature des particules (électron, photon, neutron...),
- Leur énergie,
- La position initiale des particules sources,
- La direction initiale des particules sources,

Les paramètres des particules peuvent suivre des distributions de probabilité quelconques. D'ailleurs, certaines distributions types sont disponibles dans MCNP : distribution Gaussienne, distribution de Maxwell... En plus, une des variables peut être fonction d'une autre : par exemple l'énergie en fonction de l'angle de production d'une particule.

5.4 - Les techniques DXTRAN de réduction de variance

Les techniques de réduction de variance jouent un rôle très important dans la réduction du temps de calcul afin d'obtenir des résultats de précision suffisante. Il existe diverses techniques de réduction de variance, dont le principe commun consiste à modifier le

poids de certaines particules selon des critères géométriques ou énergétiques. On peut alors produire ou détruire des particules. Le résultat de l'estimation des observables étant conservé par une modification du poids de ces particules.

Nous allons détailler uniquement la technique DXTRAN qu'on utilisera le plus souvent dans nos simulations où nous voulions estimer la dose déposée dans un volume extrêmement petit.

DXTRAN est une des deux techniques de réduction de variance de MCNP qui utilise la direction de propagation des particules.

.La technique DXTRAN consiste à définir une sphère fictive qui englobe la région concernée.

- Lors d'une collision, une particule de type "DXTRAN" est générée, et est diffusée en direction de la sphère sans subir d'autre collision,
- Par ailleurs, la collision est traitée de manière normale, produisant une particule dite "non DXTRAN", qui sera transportée sans modification de son poids, avec toutefois la condition que cette particule "non DXTRAN" sera tuée s'il s'avère qu'elle pénètre dans la sphère "DXTRAN",

On peut voir la technique DXTRAN comme une technique de multiplication où chaque particule à la sortie d'une diffusion se voit dupliquée en deux particules:

- Une particule qui ne pointe pas en direction de la sphère "DXTRAN" ou qui sinon subira une collision avant de pénétrer dans cette sphère. Cette particule dite, "non DXTRAN", est affectée du poids w_1 .
- Une particule, dite "DXTRAN", identique à la particule précédente mais qui pénètre dans la sphère "DXTRAN". Cette particule est affectée du poids w_2 .

La subtilité dans la technique "DXTRAN" réside dans la façon dont les poids additionnels, portés par les particules "DXTRAN" sont contrebalancés par les poids des particules "non DXTRAN", tuées parce qu'elles pénètrent dans la sphère DXTRAN.

Soit w_0 le poids de la particule avant une diffusion.

- p_1 est la probabilité que la particule, à la suite de la diffusion, ne pénètre pas dans la sphère "DXTRAN". Le poids des particules n'entrant pas dans la sphère est $w_1 = w_0 \cdot p_1$
- $p_2 = 1 - p_1$ est la probabilité complémentaire que la particule après la diffusion pointe la sphère DXTRAN. Le poids des particules pointant la sphère est $w_2 = w_0 \cdot p_2$

La probabilité p_1 n'est pas connue, il est donc impossible d'affecter le poids w_1 à la particule qui est en fait suivie avec le poids w_0 .

On peut expliquer cette apparente incohérence en considérant que la particule subit, à la suite de la diffusion, une « roulette russe » avec une probabilité de survie $p_1 = w_1 / w_0$.

En effet tirer la particule normalement et en ne la gardant seulement que si elle n'entre pas dans la sphère, revient bien à effectuer implicitement une roulette russe avec une probabilité de survie p_1 .

Lors de l'épreuve:

- Soit la particule diffusée ne pénètre pas dans la sphère (probabilité p_1), la particule survit et son poids est multiplié par $1 / p_1 = w_0 / w_1$ Il passe donc de w_1 à $w_1 \cdot w_0 / w_1 = w_0$

- Soit la particule diffusée pénètre dans la sphère (probabilité p_2), la particule est tuée

Le poids des particules ne pénétrant pas dans la sphère est finalement,

$$w_0 \cdot p_1 + 0 \cdot p_2 = w_1$$

Ce qui correspond bien au poids désiré.

Quant à la particule DXTRAN, c'est à dire la particule pointant la sphère, le problème consiste à choisir le point d'impact sur la surface:

- L'angle Φ est tiré de manière isotrope entre 0 et 2π
- L'angle θ devrait être tiré en utilisant la loi de probabilité physique et la fonction de distribution associée. Cela signifie concrètement que à chaque collision, il faudrait intégrer la loi de probabilité de diffusion. En fait, plutôt que de tirer l'angle θ selon la vraie loi de distribution de probabilité, on tire l'angle θ avec une loi arbitraire et l'on ajuste le poids de la particule en conséquence.

Concrètement, on définit deux sphères concentriques dites « DXTRAN ». La sphère interne doit entourer la région contenant un "tallie", la sphère externe doit entourer les régions voisines où les particules se diffuseront pour se diriger vers la sphère interne. Par contre, il faut que le rayon de la sphère interne soit au moins de même mesure que le rayon du "tallie" entouré. De cette façon nous augmenterons le nombre de particules diffusées dans le problème, qui vont se diriger vers le "tallie" après la diffusion.

6 - Simulations de la casemate d'irradiation

Ces simulations ont pour but d'évaluer le flux de neutrons et de protons à travers les différentes surfaces du flacon contenant les cellules et l'estimation de la dose déposée par les neutrons et par les protons dans la cellule.

Les simulations faites avec MCNPX et GEANT4 ont été divisées en trois étapes:

- La première étape faite avec MCNPX, est une simple estimation du flux de neutrons à travers les surfaces du flacon et de la dose déposée dans la cellule.
- La deuxième étape faite avec MCNPX montre la contribution des neutrons diffusés à la dose déposée.
- La troisième étape faite avec les deux codes MCNPX et GEANT4 prend en compte les trajectoires des protons de recul dans le milieu de culture et leur contribution à la dose déposée dans la cellule.

6.1 - Estimation des flux de neutrons à travers les surfaces du flacon

Cette première simulation a pour but d'estimer le flux de neutrons à travers les surfaces du flacon et la dose déposée dans la cellule.

La géométrie de la configuration simulée est représentée par les figures (69) et (70) :

- Le flacon de $4 \times 2.9 \times 7 \text{ cm}^3$ est placé dans une casemate en béton de $70 \times 70 \times 120 \text{ cm}^3$ comme le montre la figure (69).
- La source émet des neutrons de 14 MeV dans 4π stéradians, et le flacon est positionné à 10 cm de la source de neutrons, comme le montre également la figure (69).

- L'épaisseur des parois en PMMA du flacon est de 2 mm. Une cellule de forme sphérique de 20 micromètres de rayon est placée à l'intérieur du flacon collé contre la paroi intérieure du flacon du côté de la source comme le montre la figure (70). L'eau est considérée comme l'élément constituant majeur de la cellule vivante. Les flacons et la sphère sont remplis d'eau.

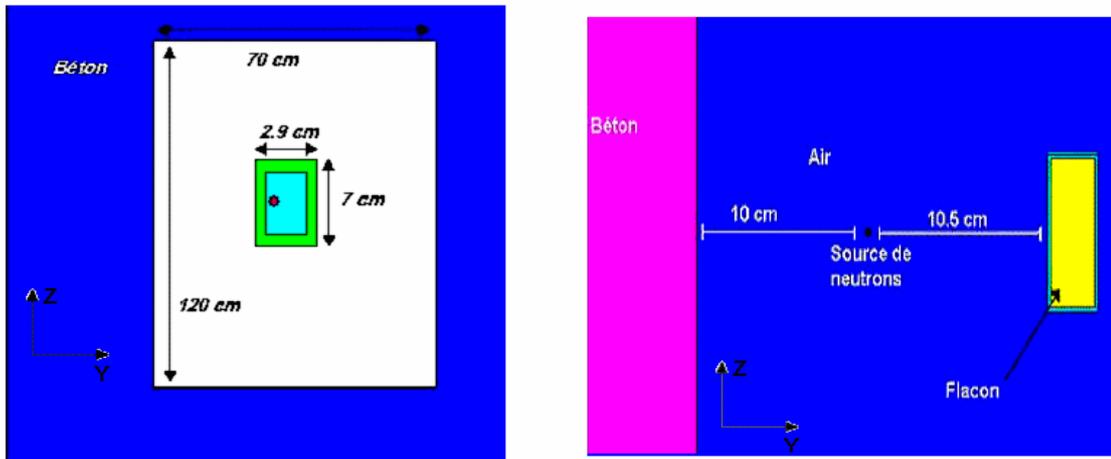


Figure (69) : Partie gauche : coupe verticale de la géométrie utilisée dans les simulations de la casemate de neutron au LPC. Partie droite : positionnement du flacon par rapport à la source de neutrons, dans le plan vertical comprenant le point source.

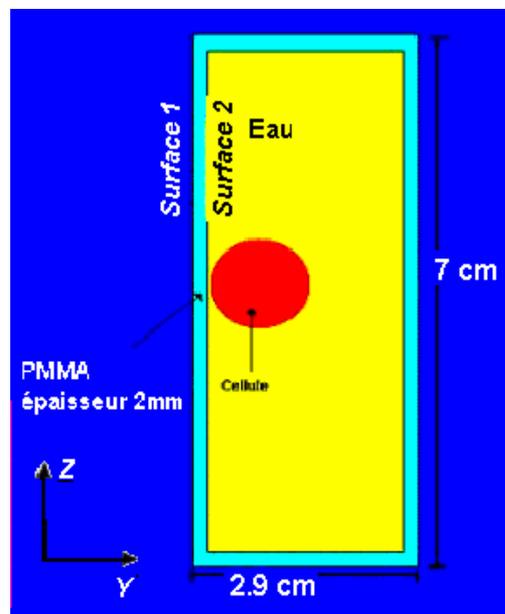


Figure (70): Coupe verticale du flacon incluant une cellule.(en rouge) Les parois du flacon sont constitués de PMMA (en bleu), et le milieu de culture est assimilé à de l'eau (en jaune) Pour illustrer au mieux la géométrie, le rayon de la cellule a été agrandi : le rayon de la sphère correspondant à la cellule est de 20 micromètres.

La composition du PMMA constituant les parois du flacon est donnée dans la table (4.2). La composition du béton utilisé pour la casemate est donnée dans la table (4.3).

Elément	Pourcentage en nombre d'atome / cm ³
Hydrogène	53,7
Carbone	33,1
Oxygène	13,2

Table (4.2) : Composition en nombre d'atomes par unité de volume du PMMA utilisé dans les simulations.

Elément	Pourcentage en nombre d'atomes / cm ³
Hydrogène	1.08
Carbone	0.1
Oxygène	57.18
Fer	1.51
Aluminium	3.67
Silicium	36.43

Table (4.3) : Composition en nombre d'atomes par unité de volume du béton de la casemate.

Un "tallie" de type F2, permet d'estimer le flux de neutrons qui traversent la face externe (surface 1 de la figure 70) et la face interne (surface 2 de la figure 70) du flacon. Le flux de neutron, exprimé en nombre de neutrons par cm² et par neutron émis par la source, est représenté sur la figure (71).

En comparant les spectres estimés avant et après le PMMA, on remarque l'influence des parois des flacons sur le spectre des neutrons diffusés. Le spectre des neutrons qui traversent la face interne du flacon, c'est-à-dire entrant dans le milieu de culture, est représenté par la courbe bleue. On remarque que le nombre de neutrons ayant subi des collisions à l'intérieur du PMMA, a augmenté, notamment les neutrons d'énergie entre 8 et 14 MeV. Le pic qui apparaît dans le flux à travers la « Surface 2 » (courbe en rouge) est dû aux diffusions des neutrons sur la paroi de la casemate qui est juste derrière la source. La source étant seulement à 10 cm de la surface de diffusion (parois de la casemate (voir figure 69)), les neutrons diffusés suivant un angle restreint, peuvent atteindre la surface du flacon (La surface 1).

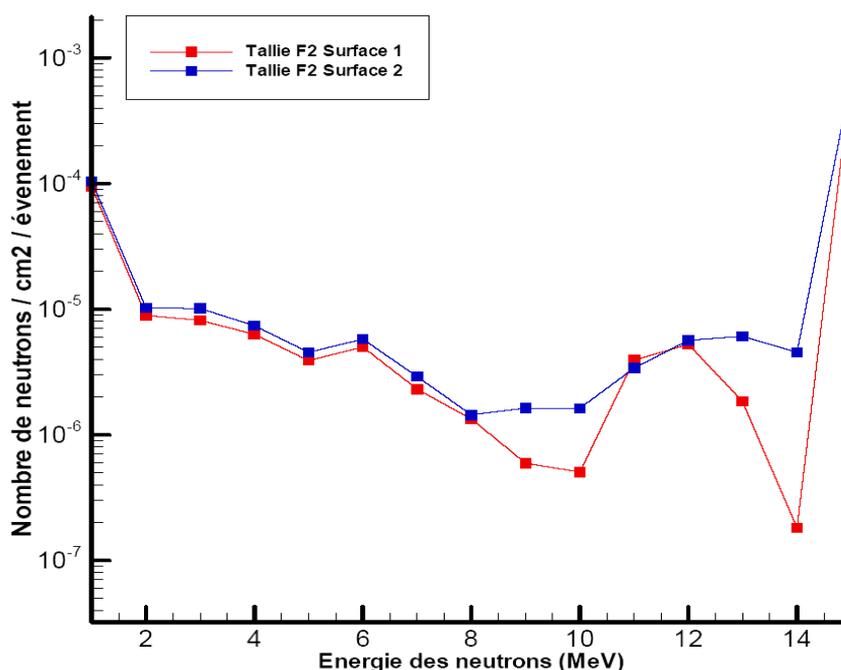


Figure (71) : Flux moyen de neutrons traversant la face externe (en rouge) et la face interne (en bleu) du flacon cellulaire, exprimé en nombre de neutron par cm² et par neutron émis par la source

L'énergie déposée dans la cellule peut être estimée au moyen d'un tallie de type F6, dont la sphère de mesure correspond au volume de la cellule de la figure (70). La valeur de l'énergie déposée est de : **3,11831.10⁻⁰⁴ MeV / gramme**. L'utilisation d'une sphère DXTRAN entourant la cellule a permis d'augmenter le nombre de neutrons diffusés vers cette cellule et donc d'améliorer les résultats obtenus, l'erreur relative est alors $\leq 5\%$.

En supposant que le flux du générateur est de **3.10⁸ neutrons / sec / 4pi**, le débit de dose délivrée à la cellule est de **5.38 cGy/h**.

6.2 - Contributions des neutrons diffusés dans la casemate à la dose déposée dans la cellule

Cette deuxième simulation a pour but d'estimer la contribution à la dose déposée dans la cellule des neutrons diffusés par les matériaux de la casemate et notamment des parois en béton.

Pour cela, la composition géométrique décrite dans le paragraphe précédent est utilisée en y apportant une modification au niveau du flacon :

- Comme le montrent la figure (72) un "filtre" de particules de forme parallélépipédique a été ajouté dans le flacon en regard direct de la source sur le chemin des neutrons primaires. Ce filtre correspond à une région définie à laquelle on attribue une «importance» nulle ce qui empêche les neutrons provenant directement de la source d'atteindre la cellule. En effet dans MCNP, l'«importance» est le poids attribué à un type de particule dans une zone spécifique de la géométrie. Seuls les neutrons diffusés sont alors pris en compte.

- La sphère a été entourée par des surfaces (7.1, 7.2, 7.3, 7.5 et 7.6 sur la figure (72)), délimitant une région parallélépipédique dans laquelle on peut estimer le flux de neutrons atteignant cette région au travers de chacune de ces surfaces.
- Des "tallies" de type F2 estiment le flux de neutrons à travers les surface 7.1, 7.2, 7.3, 7.5 et 7.6. Et un "tally" de type F6 est utilisé pour estimer la dose déposée dans la cellule.

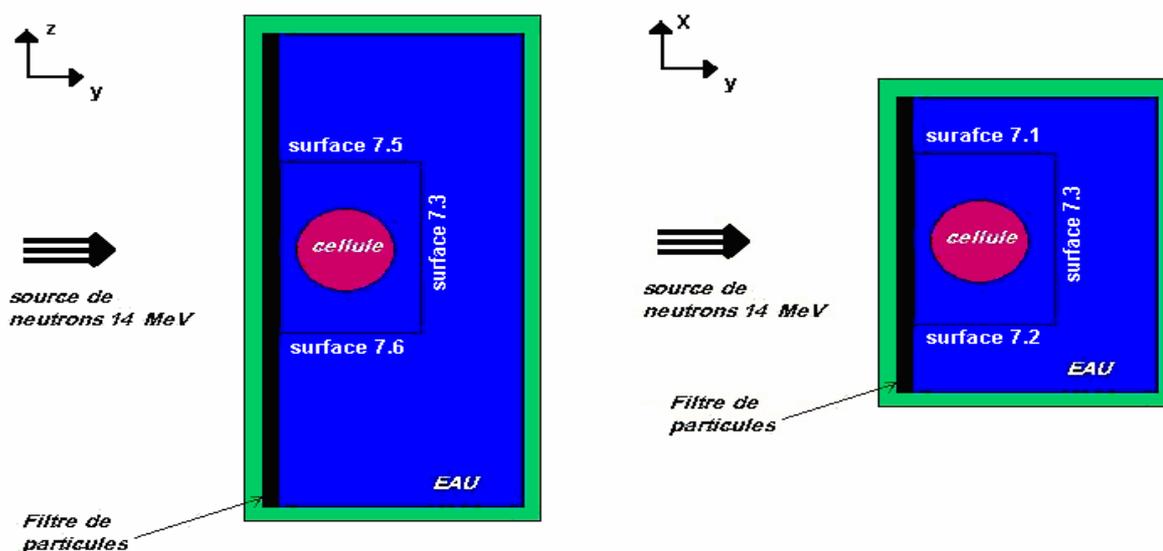


Figure (72): Configuration utilisée dans la deuxième simulation Le flacon est muni d'un « filtre » qui empêche la propagation des neutrons provenant directement de la source dans le milieu cellulaire. La partie gauche de la figure correspond à la vue dans le plan yz ; la partie droite correspond à la vue dans le plan yx.

Les figures (73) représentent le flux moyen de neutron qui traverse les surfaces 7.1, 7.2, 7.3, 7.5 et 7.6 en fonction de l'énergie. L'ensemble de courbes démontre que le flux de neutrons ayant une énergie cinétique supérieure à 4 MeV, qui traverse les surfaces pour arriver au voisinage de la cellule est faible.

Au delà de 4 MeV, du fait du petit nombre de neutrons dans chaque intervalle d'énergie, les fluctuations statistiques deviennent prépondérantes.

On peut conclure que la contribution au dépôt d'énergie de ces neutrons diffusés dans la cellule est négligeable. Ceci est confirmé par le résultat obtenu par un « tally » de type F6.

L'énergie déposée dans la cellule est de $1,9741 \cdot 10^{-6}$ MeV / gramme et l'erreur relative à ce résultat est de 16 %.

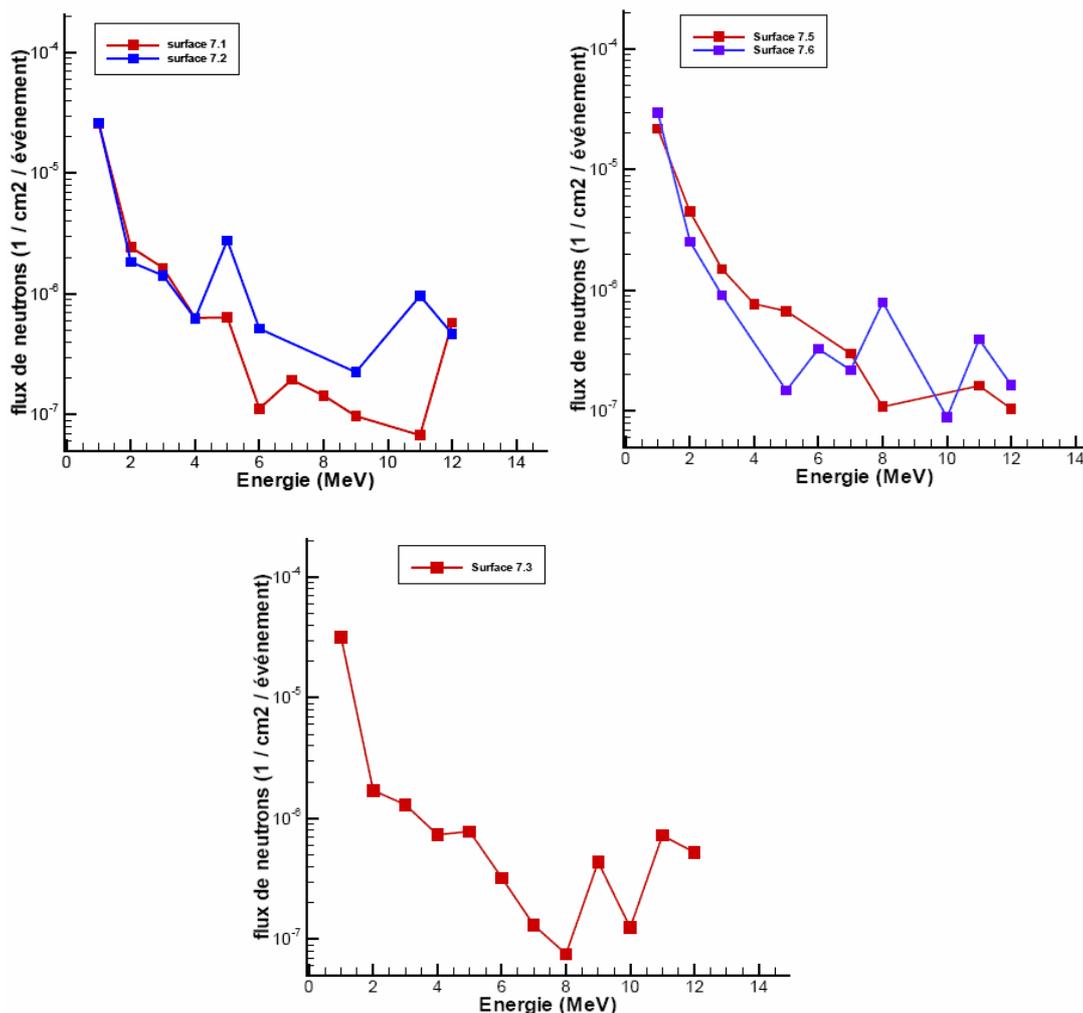


Figure (73): Flux moyen des neutrons qui traversent les surfaces 7.1 et 7.2 (en haut à gauche), les surfaces 7.5 et 7.6 (en haut à droite) et la surface 7.3 (en bas) de la région entourant la sphère dans le flacon.

Le temps de simulation nécessaire est relativement important (10 heures de calcul) et malgré l'utilisation de la technique DXTRAN pour améliorer la statistique, l'erreur reste grande (16 %). Ceci confirme que le nombre de particules déposant de l'énergie dans la cellule est faible.

La dose déposée dans la cellule par les neutrons diffusés est 0.034 cGy/h. Cette dose peut alors être négligée devant la dose totale qui vaut 5 cGy/h.

6.3 - Simulation de la contribution des protons de recul au voisinage de la cellule

Dans cette troisième simulation, on s'intéresse à la dose déposée par les protons de reculs induits dans le milieu entourant la cellule.

La figure (74) montre la configuration utilisée dans cette simulation. Celle-ci est similaire à la configuration représentée dans la figure (69).

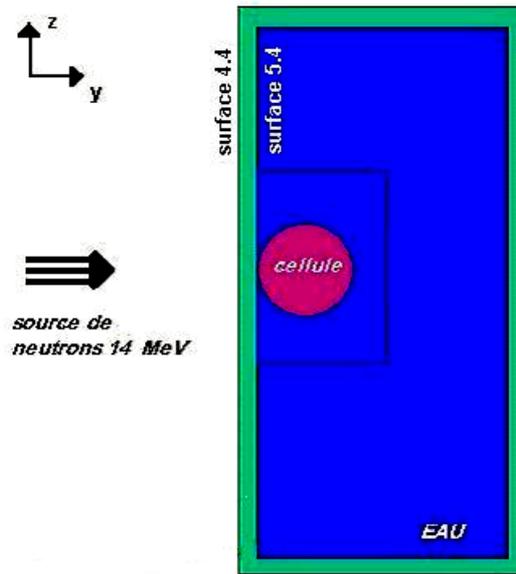


Figure (74): Configuration (vue dans le plan yz) utilisée pour calculer le dépôt de dose dans la cellule en tenant compte des protons de recul au voisinage de la cellule et dans la cellule même. Les protons de reculs sont pris en compte dans le PMMA, à l'intérieur du parallélépipède contenant la cellule et à l'intérieur de la cellule même

Une sphère DXTRAN englobe la cellule pour les neutrons et pour les protons. Cette sphère est utilisée afin de minimiser le temps de calcul et d'améliorer la statistique. Sachant que la distance maximale de contribution des protons à l'énergie déposée dans la cellule est de 0.5 mm, les dimensions du parallélépipède entourant la cellule sont $2 \times 1 \times 2 \text{ mm}^3$.

Seuls les protons issus des collisions élastiques des neutrons dans le PMMA et dans l'eau entourant la cellule sont pris en compte. Les protons créés dans la casemate sont négligés du fait que leur parcours est relativement faible et ne leur permet pas de contribuer significativement à la dose déposée dans la cellule. Cette approximation permet d'autre part de minimiser le temps de calcul.

La figure (75) montre le flux moyen de neutrons (cyan) et de protons entrant dans la sphère qui représente la cellule, calculé avec MCNPX. Les protons de reculs peuvent avoir des énergies élevées qui peuvent atteindre les 14 MeV. On peut aussi avoir des protons de faibles énergies qui entrent dans la cellule, ces protons s'arrêtent dans la cellule et y déposent la totalité de leur énergie ce qui peut y causer des dégâts importants.

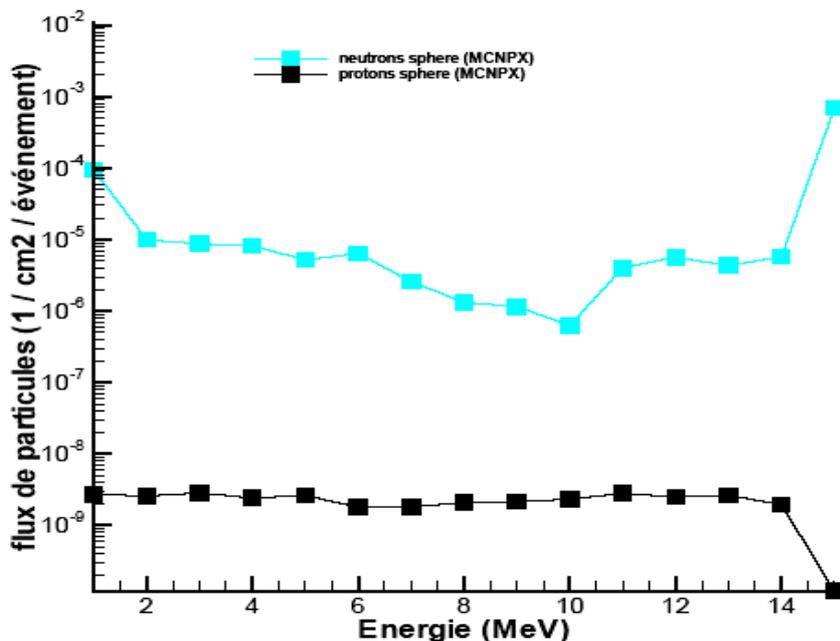


Figure (75) : Flux moyen des neutrons (bleu) et des protons (noir) qui entrent dans la sphère calculés par MCNPX.

L'utilisation de différents tallies permet d'estimer les doses déposées par les neutrons et les protons dans les volumes successifs allant du flacon à la cellule :

- La dose déposée par les **neutrons** dans l'eau qui remplit l'ensemble du **flacon** est de **4.1644 cGy/h** (erreur < 5%).
- La dose déposée par les **neutrons** dans le **parallélépipède entourant la cellule** est de **5.4 cGy/h** (erreur < 5%).
- La dose déposée par les **neutrons** dans la **cellule** est de **5.44 cGy/h** (erreur < 5%).
- La dose déposée par les **protons** dans le **parallélépipède entourant la cellule** est de **0.035 cGy/h** (erreur > 15%).
- La dose déposée par les **protons** dans la **cellule** est de **0.1406 cGy/h** (erreur > 15%).

Afin de vérifier la qualité des résultats obtenus par les simulations MCNP, il est intéressant de les comparer aux résultats obtenus en utilisant le code GEANT4 (version 4.6 Standard).

La figure (76) montre une comparaison entre le flux de neutrons traversant la face interne du flacon obtenu avec les simulations MCNPX 2.5.b (bleu) et le même résultat obtenu en utilisant le code GEANT4.6 Standard (rouge). La figure (77) montre aussi une comparaison entre le flux de protons à travers la face interne du flacon obtenu en utilisant MCNPX (rose) et GEANT4 (jaune).

Les résultats des calculs GEANT4 confirment les résultats obtenus par MCNPX. Or l'utilisation de MCNPX permet de gagner un facteur 5 à peu près sur le temps de calcul par rapport à GEANT4.

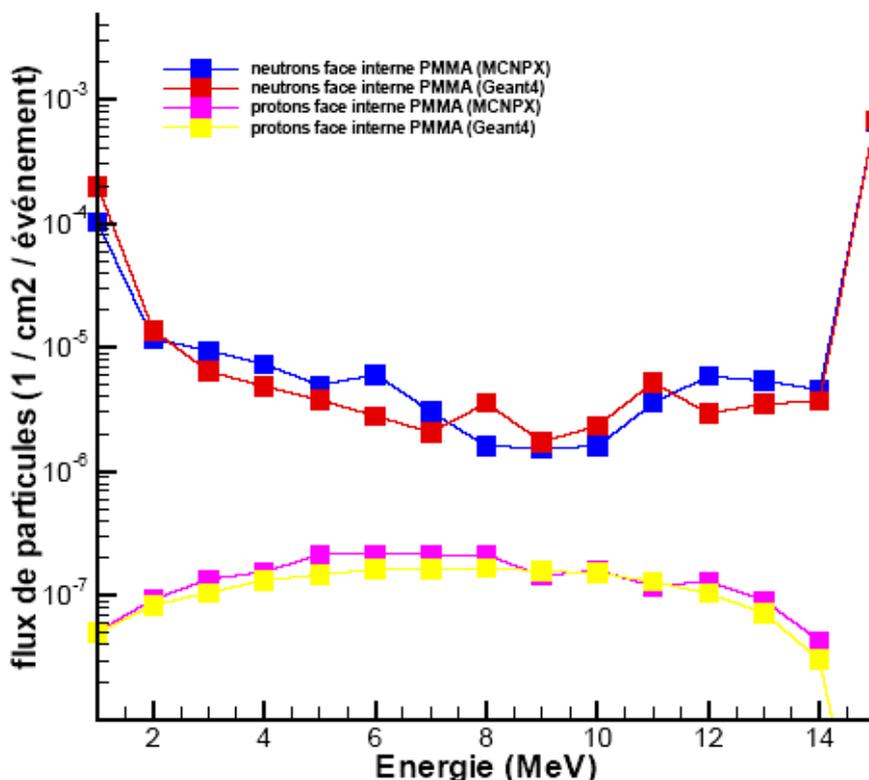


Figure (76) : Flux moyen des neutrons traversant la face interne du PMMA obtenus par MCNPX et par GEANT4 (bleu, rouge respectivement). Les courbes jaune et rose représentent la comparaison entre le flux de protons traversant la face interne du PMMA obtenus par GEANT4 et par MCNPX (respectivement).

La figure (77) résume la plupart des résultats présentés ci-dessus :

- On peut voir le flux de neutrons, à travers la face interne du flacon, obtenus avec les simulations MCNPX (bleu) et GEANT4 (rouge).
- On distingue aussi le flux de neutrons qui entrent dans la cellule (vert) calculé avec MCNPX.
- La comparaison entre le flux de protons à travers la face interne du flacon obtenus avec GEANT4 (jaune) et MCNPX (cyan) montre que les résultats des deux codes sont en bon accord.
- La courbe de couleur noire représente le flux de protons qui entrent dans la cellule calculé avec MCNPX.

7 - Conclusion

La première simulation a permis d'estimer le spectre de neutrons qui entrent dans le flacon d'irradiation ainsi que le débit de dose délivré à la cellule qui est **5.38 cGy/h**.

D'autres simulations faites avec une version précédente de MCNP (MCNP4C) par M.L.Nenot [NEN03] ont donné un résultat de **4.2 cGy/h**. Expérimentalement, on peut mesurer la dose d'irradiation appliquée à partir de diodes silicium, en mesurant le courant inverse avant et après les irradiations : la valeur du débit de dose mesurée est de **4.7 cGy/h**.

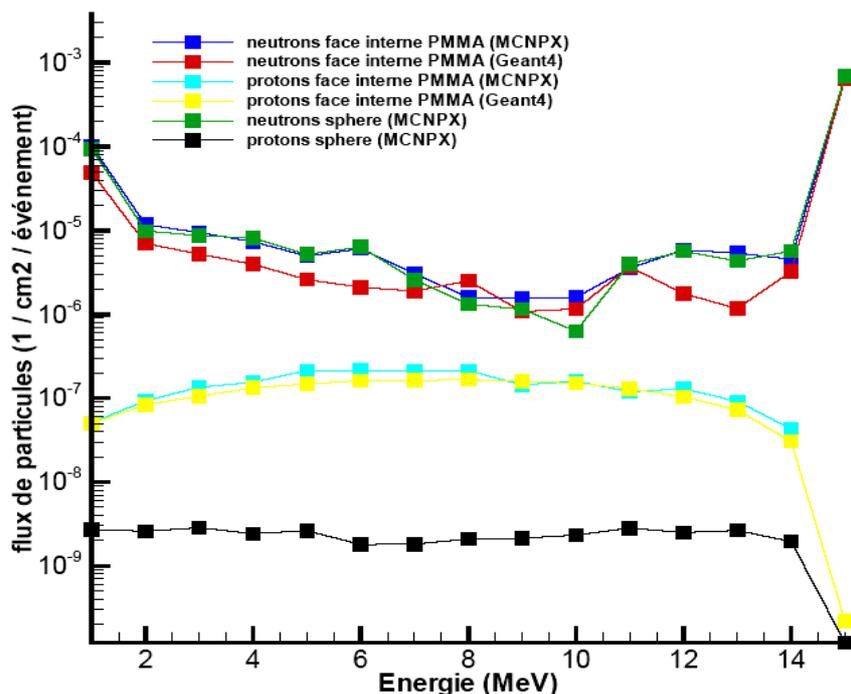


Figure (77) : Flux des neutrons et des protons traversant la face interne du flacon. Le flux de neutrons obtenus par MCNP (bleu) est comparé à celui obtenu par GEANT4 (rouge) les deux résultats sont comparés au flux de neutrons entrant dans la sphère obtenu par MCNP (vert). Aussi une comparaison entre le flux de protons traversant la face interne du flacon, obtenu par MCNP (cyan) et par GEANT4 (jaune). La courbe de couleur noire représente le flux de protons entrant dans la sphère d'après les simulations MCNP.

La deuxième simulation a permis d'estimer le flux de neutrons diffusés par la casemate et leur contribution à la dose déposée dans la cellule. Le résultat obtenu est : **0.034 cGy/h** et peut être négligé devant la dose totale (**5.38cGy/h**).

Sachant que les protons constituent la majorité des ions de recul des interactions des neutrons dans l'eau, la troisième simulation a permis de déterminer le spectre des protons de recul dans une région de forme parallépipédique entourant la cellule. On a pu constater que le spectre des protons qui entrent dans la cellule s'étend entre 1 et 14 MeV. La même simulation faite avec GEANT4 (version 6.0 Standard) a permis de valider les résultats obtenus avec MCNPX.

Les énergies de coupures pour les protons et les électrons dans l'eau, dans les deux codes GEANT4 et MCNPX sont relativement élevées (1 keV par défaut) et ne permettent pas d'accomplir des simulations assez détaillées à l'échelle du noyau cellulaire (échelle microdosimétrique) et à l'échelle de la molécule d'ADN.

Par la suite, la théorie de Born expliquée dans le chapitre suivant, sera utilisée pour le calcul des sections efficaces pour des protons et des électrons dans l'eau. Des modèles semi empiriques sont aussi utilisés pour couvrir un domaine d'énergies assez large.

Ces sections efficaces seront introduites dans GEANT4 sous forme de nouveaux processus physiques dans le cadre du package GEANT4 DNA pour accomplir des simulations au niveau du noyau cellulaire et à l'échelle de la molécule d'ADN. Il suffira de générer des protons qui entrent dans la cellule suivant le spectre estimé dans ce chapitre. Ces protons seront suivis avec les processus GEANT4 DNA ainsi que leurs électrons secondaires.

Ainsi, on pourra calculer les grandeurs microdosimétriques, introduites dans le chapitre II. Ces valeurs nous aideront à mieux comprendre les interactions physiques des particules à l'intérieur de la cellule lors des irradiations en neutron et le comportement de la courbe de survie cellulaire suite aux irradiations.

Références

[BEU03] Beutier, T.; Delage, E.; Wouts, M.; Serres, O.; Peyrard, PF, Fastrad new tool for radiation prediction, Proceedings of the 7th European Conference on Radiation and Its Effects on Components and Systems, RADECS 2003. Volume , Issue , 15-19 Sept. 2003 Page(s): 181 – 183, (2003)

[BRE77] Brenner D.J. and Smith F : Dose and LET distribution due to neutrons and photons emitted from stopped negative pions, Phys Med Biol 22(3), 451-465 (1977).

[CAS72] Caswell RS, Coyne JJ: Interaction of Neutrons and Secondary Charged Particles with Tissue : Secondary Particle Spectra, Radia. Res. 52(3), 448-470 (1972).

[CHA06] Chauvie S., Francis Z, Guatelli S, Incerti S, Mascialino B, Montarou G, Moretto Ph, Nieminen P, Pia MG (The GEANT4-DNA Collaboration), Monte Carlo simulation of interactions of radiation with biological systems at the cellular and DNA levels : The GEANT4-DNA Project, Rad. Res. Vol. 166 No. 4 652-689, (2006).

[CHA06a] Chauvie S., Francis Z., Guatelli S., Incerti S., Mascialino B. et al, Monte Carlo simulation of interactions of radiation with biological systems at the cellular and DNA levels : the GEANT4-DNA Project, 7th International Workshop: Microbeam Probes of Cellular Radiation Response, New-York : États-Unis d'Amérique (2006).

[CHA06b] Chauvie S., Francis Z., Guatelli S., Incerti S., Mascialino B. et al, Monte Carlo simulation of electromagnetic interactions of radiation with liquid water in the framework of the GEANT4-DNA project, 2006 IEEE Nuclear Science Symposium (NSS), Medical Imaging Conference (MIC) And 15th International Room Temperature Semiconductor Detector Workshop (2006).

[CHA06c] Chauvie S, Francis Z , Guatelli S, Incerti S, Mascialino B, Montarou G, Moretto P, Nieminen P, Pia MG, GEANT4 Models for Low Energy Particle Interactions with Water in the framework of the GEANT4-DNA project, 2006, Transactions on Nuclear Science (In Press).

[COB93] V. Cobut, Y. Frongillo, J.P. Patau, J.P. Jay-Gerin : Simulation Monte Carlo du transport d'électrons non relativistes dans l'eau liquide irradiée : rendement des espèces formées à 10-15et 10-12s, J. Chim. Phys. 90, 671-679, (1993).

[COB94] V. Cobut, Y. Frongillo, J.P. Jay-Gerin, J.P. Patau : Calculs des rendements des produits de la radiolyse de l'eau en fonction du temps par une méthode Monte Carlo, J. Chim. Phys. 91, 1018-1024, (1994).

[COB96] V. Cobut, J.P. Jay-Gerin , Y. Frongillo, J.P. Patau : On the dissociative electron attachment as a potential source of molecular hydrogen in irradiated liquid water, Radiat. Phys. Chem. 47(2), 247-250, (1996).

[FRI98] W. Friedland, P. Jacob, H.G. Paretzke and T. Stork : Monte Carlo Simulation of the Production of Short DNA Fragments by Low-Linear Energy Transfer Radiation Using Higher-Order DNA Models, Radiat.Res. 150, 170-182, (1998).

[FRI99] W. Friedland, P. Jacob, H.G. Paretzke, M. Merzagora, A. Ottolenghi : Simulation of DNA fragment distributions after irradiation with photons, *Radiat. Environ. Biophys.* 38, 39-47, (1999).

[FRI02] W. Friedland, P. Bernhardt, P. Jacob, H.G. Paretzke, M. Dingfelder : Simulation of DNA damage after proton and low LET irradiation, *Radiat.Prot.Dosimetry.*, 99(1-4), 99-102, (2002).

[FRO98] Y. Frongillo, T. Goulet, M.J. Fraser, V. Cobut, J.P. Patau, and J.P. Jay-Gerin : Monte Carlo simulation of fast electron and proton tracks in liquid water-II nonhomogeneous chemistry, *Radiat. Phys. Chem.* 51(3), 245-254, (1998).

[GEA] GEANT4, <http://geant4.web.cern.ch/geant4/>

[GEA03] GEANT4—a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 506 (2003) 250–303.

[GUI06] Guigues L, Sarrut D, Dufour N, Ricol MC, Testa E, Boutemour M, Freud N, and Letang JM. THIS: A Geant4-based Therapeutic Irradiation Simulator. In 1st European Workshop on Monte Carlo Treatment Planning (MCTP), Gent, Belgium, October (2006).

[HER00] M.-A. Hervé du Penhoat, T. Goulet, Y. Frongillo, M.-J. Fraser, Ph. Bernat et J.-P. Jay-Gerin : Radiolysis of liquid water at temperatures up to 300 °C: A Monte Carlo simulation study, *J. Phys. Chem. A* 104, 11757-11770 (2000).

[LIV] Lawrence Livermore National Laboratory, university of California, <http://www.llnl.gov/>

[LOS] Los Alamos National Laboratory, <http://www.lanl.gov/>

[MCN00] MCNP – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Judith F.Briesmeister, Editor. 18 December (2000).

[MCK05] G. W. McKinney, J. W. Durkee, J. S. Hendricks, M. R. James, D. B. Pelowitz, and L. S., MCNPX 2.5.0 – New Features Demonstrated, *The Monte Carlo Method: Versatility Unbounded In A Dynamic Computing World* Chattanooga, Tennessee, April 17–21, (2005).

[MCN05] MCNP 5.1.40 RSICC release notes, MCNP Team, Radiation Safety Information Computational Center, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee (2005)

[NEN03] M.L.Nenot, Thèse, DIANE, un code de simulation de l'interaction des neutrons rapides avec la matière vivante, (2003).

[NIK91] H. Nikjoo, D. T. Goodhead, D. E. Charlton, and H. G. Paretzke : Energy deposition in small cylindrical targets by monoenergetic electrons, *Int. J. Radiat. Biol.*, 60(5), 739-756, (1991).

[NIK94] H. Nikjoo, P. O'Neill, M. Terrissol and D. T. Goodhead : Modelling of radiation-induced DNA damage : the early physical and chemical event, *Int. J. Radiat. Biol.* 66(5), 453-457, (1994).

[NIK97] H. Nikjoo, P. O'Neill, D. T. Goodhead and M. Terrissol : Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events, *Int. J. Radiat. Biol.* 71(5), 467-483, (1997).

[NIK99] H. Nikjoo, P. O'Neill, M. Terrissol, D. T. Goodhead : Quantitative modelling of DNA damage using Monte Carlo track structure method, *Radiat. Environ. Biophys.* 38, 31-38, (1999).

[NIK02] H. Nikjoo, C.E. Bolton, R. Watanabe, M. Terrissol, P. O'Neill, D. T. Goodhead : Modelling of DNA damage induced by energetic electrons (100 eV to 100 keV, *Radiat. Prot. Dosimetry*, 99(1-4), 77-80, (2002).

[OTT97] A. Ottolenghi, M. Merzagora., H.G. Paretzke : DNA complex lesions induced by protons and α - particles : track structure characteristics determining linear energy transfer and particle type dependence, *Radiat. Environ. Biophys.* 36, 97- 103, (1997).

[SAL01] Salvat F, Fernandez-Varea JM, Acosta E and Sempau J PENELOPE—A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport (Issy-les-Moulineaux: OECD Nuclear Energy Agency) (available in pdf format on the web at <http://www.nea.fr>) (2001).

[SRI] SRIM Stopping and Range of Ions in Matter, J. Ziegler, <http://www.srim.org/>.

[TER94] M. Terrissol : Modelling of radiation damage by ¹²⁵I on a nucleosome, *Int. J. Radiat. Biol.* 66(5), 47-451, (1994).

[THI06] Thiam C, Etudes dosimétriques des sources I125 utilisées en curiethérapie avec le code Monte Carlo GATE, Journées SFRP, Saclay 28-29 Novembre (2006).

Chapitre V

**La théorie de Born et calcul des sections efficaces
pour des protons et des électrons dans l'eau**

1 – Introduction

L'estimation des énergies déposées dans la cellule nécessite de prendre en compte des processus dont la longueur d'interaction doit être inférieure à la taille de la cellule. Ces échelles correspondent à des seuils de production des particules impliquées dans ces processus relativement bas, par exemple de l'ordre de quelques dizaines d'électronvolts pour les électrons secondaires qui constituent l'essentiel des particules impliquées dans le dépôt de l'énergie.

La version standard de GEANT4, qui est le code que nous utiliserons pour l'étape ultime de nos simulations, ne permet pas de réaliser des simulations de trajectoires à l'échelle subcellulaire, d'où la nécessité d'apporter des extensions au code.

Des sections efficaces d'ionisation, d'excitation et de collisions élastiques pour les électrons et pour les protons (les collisions élastiques sont négligées dans le cas des protons) dans l'eau à basse énergie ont été calculées en utilisant la théorie de Born et plusieurs modèles semi empiriques.

Ces sections efficaces ont été introduites dans GEANT4 sous forme de nouveaux processus, afin de les utiliser dans nos simulations.

Plusieurs études se sont intéressées au calcul des sections efficaces d'interaction pour des protons et des électrons dans un matériau. Les études les plus récentes sont les rapports IAEA (1995) [IAE95], les papiers de Inokuti (1994) [INO94], Toburen (1998) [TOB98] et les papiers d'Emfietzoglou (1996-2005) [EMF02a] [EMF02b] [EMF03a] [EMF03b] [EMF96] [EMF99] [EMF05].

La théorie de Born qui est détaillée par la suite est utilisée pour le calcul des sections efficaces d'ionisation. Dans les cas où la théorie de Born n'est pas applicable, pour les très basse énergies des protons par exemple (<300 KeV), on a recourt aux modèles semi-empiriques établis par Rudd et al. 1985 [RUD85a] [RUD85b].

D'autres modèles semi-empiriques se trouvent dans la littérature, Miller and Green (1973) [MIL73], Zaider et al. (1983) [ZAI83]. Notre étude repose principalement sur les papiers de Dingfelder et al. (1997, 2000) [DIN97] [DIN98] [DIN99] [DIN00] et les papiers d'Emfietzoglou.

2 - Présentation de la théorie de Born

La théorie de *Born* est utilisée pour le calcul des pertes en énergie des particules chargées qui traversent un milieu quelconque. Ces pertes sont dues aux collisions inélastiques de la particule incidente avec les électrons du milieu. Les domaines de validité de la théorie de *Born* dépendent de la nature de la particule incidente. En général la théorie de *Born* est applicable si la vitesse de la particule incidente est très grande devant la vitesse des électrons orbitaux de l'atome cible [DIN00]. Pour les électrons, elle est applicable pour des énergies cinétiques plus grandes que ~ 50 eV. En dessous de 50 eV plusieurs modèles de correction sont disponibles, comme par exemple

le modèle semi empirique de *Paretzke* qui sera détaillé dans les paragraphes qui suivent. Pour les protons dans l'eau, la théorie est applicable pour ceux dont l'énergie cinétique dépasse les $\sim 300 \text{ KeV}$. En dessous de ces énergies la théorie n'est plus applicable on utilisera alors des modèles semi empiriques qui seront détaillés dans les paragraphes qui suivent.

2.1 - Définitions des variables

Section efficace microscopique

On définit, σ , la section efficace microscopique, qui permet de calculer le nombre moyen de collisions que subit une particule quand elle traverse une distance infinitésimale $d\mathbf{x}$ dans un matériau quelconque. La section efficace microscopique σ est exprimée en $[\text{Longueur}]^2$.

Section efficace macroscopique

On défini, Σ , la section efficace macroscopique, comme l'inverse de la distance moyenne entre deux collisions successives. Σ est exprimée en $[\text{Longueur}]^{-1}$. Elle est déduite de σ par la formule suivante :

$$\Sigma = N \cdot \sigma \quad (5.1)$$

N étant le nombre de molécules par unité de volume

$$N = \rho \frac{Na}{A} \quad (5.2)$$

ρ est la densité volumique du matériau traversé

Na est le Nombre d'Avogadro

A est la masse atomique du matériau traversé

Section efficace doublement différentielle

On définit, $\frac{d^2\Sigma}{dE.dK}$ la section efficace doublement différentielle, en fonction du transfert d'énergie E et de la magnitude du moment transféré K . Elle est exprimée sous la forme suivante:

$$\frac{d^2\Sigma}{dE.dK} = \frac{1}{\pi \cdot a_0 \cdot T} \frac{1}{K} \eta_2(E, K) \quad (5.3)$$

Avec :

$T = \frac{m_{e^-}}{M} \tau$, τ étant l'énergie cinétique de la particule incidente et m_{e^-} la masse de l'électron.

M est la masse de la particule incidente.

η_2 est la fonction de réponse diélectrique ou la surface de *Bethe* du milieu traversé elle sera détaillée par la suite.

La section efficace différentielle simple est alors obtenue par la relation suivante :

$$\frac{d\Sigma}{dE} = \int_{K_{\min}}^{K_{\max}} \frac{d^2\Sigma}{dE.dK} \frac{dK}{K} \quad (5.4)$$

K_{\min} et K_{\max} sont les deux limites dépendant de la particule incidente (masse, énergie).

$$K_{\min} = \frac{\sqrt{2M}}{\hbar} (\sqrt{\tau} - \sqrt{\tau - E}) \quad (5.5)$$

$$K_{\max} = \frac{\sqrt{2M}}{\hbar} (\sqrt{\tau} + \sqrt{\tau - E}) \quad (5.6)$$

M étant la masse de la particule incidente

Section efficace totale

La section efficace totale Σ est alors donnée par la formule suivante :

$$\Sigma = \int_0^{E_{\max}} \frac{d\Sigma}{dE} dE \quad (5.7)$$

E_{\max} est le transfert d'énergie maximal.

Pouvoir d'arrêt

On définit le pouvoir d'arrêt comme étant l'énergie perdue par une particule par unité de longueur parcouru. Le pouvoir d'arrêt ou aussi la perte d'énergie linéique est obtenu par la formule suivante :

$$\frac{dE}{dX} = \int_0^{E_{\max}} E \frac{d\Sigma}{dE} dE \quad (5.8)$$

Straggling

Le « Straggling » qui représente les fluctuations de dépôts d'énergies, peut être obtenu par l'expression suivante :

$$S = \int_0^{E_{\max}} E^2 \frac{d\Sigma}{dE} dE \quad (5.9)$$

2.2 - Données disponibles

Les travaux publiés par M.Dingfelder et al [DIN97] [DIN98] [DIN99] [DIN00] décrivent les détails pour calculer la surface de Bethe pour l'eau et les sections efficaces des collisions inélastiques pour des électrons et des protons dans l'eau.

Les travaux publiés par Emfietzoglou et al [EMF96], [EMF99], [EMF02a], [EMF02b], [EMF03a], [EMF03b] et [EMF05] décrivent aussi les calculs utilisés pour l'obtention de la surface de Bethe et des sections efficaces des électrons et des protons dans l'eau.

Le code de simulation Monte-Carlo développé par Emfietzoglou est basé sur ces sections efficaces [EMF00].

Les données expérimentales utilisées pour la vérification des calculs sont celles de Heller et al (1974) [HEL74] et de Hayachi et al (2000) [HAY00].

Pour la vérification des sections efficaces totales et du pouvoir d'arrêt, on se réfère aux rapports ICRU 37 et 55 [ICR84] [ICR96].

Les données de Bolorizadeh & Rudd (1986) [BOL86] sont aussi utilisées pour la vérification du pouvoir d'arrêt. Les sections efficaces d'ionisation pour des protons sont comparées aux données de Rudd et al. [RUD85b].

Pour les transferts de charge la validation est faite en comparant aux données de Toburen et al. [TOB68] et de Rudd [RUD85b].

2.3 - La fonction de réponse diélectrique

L'utilisation de la fonction diélectrique pour le calcul des sections efficaces est expliqué en détail par Bethe 1930 [BET30], 1933 [BET33], Fano 1963 [FAN63], Inokuti 1971 [INO71], Landau et Lifshitz 1970 [LAN70].

La réponse diélectrique du matériau durant une collision, avec un transfert d'énergie E et un transfert de moment K , est décrite par la fonction $\text{Im}[-1/\varepsilon(E, 0)]$.

En fait, le champ électrique entre la particule incidente de charge non nulle et les électrons du milieu traversé, est dépendant du temps et de l'espace. Ce champ électrique va induire un déplacement électrique \vec{D} qui est aussi dépendant du temps et de l'espace. Le déplacement électrique est exprimé comme suit :

$$\vec{D} = \hat{\varepsilon} \cdot \vec{E} \quad (5.10)$$

Avec $\hat{\varepsilon}$, un opérateur incluant les variables d'espace et de temps.

En appliquant la décomposition de *Fourier* à \vec{E} et \vec{D} l'opérateur peut être exprimé par un coefficient complexe $\varepsilon(E, K)$.

$$\varepsilon(E, K) = \varepsilon_1(E, K) + i \varepsilon_2(E, K) \quad (5.11)$$

2.3.1 - Limite optique ($K=0$)

La fonction $\varepsilon(E, 0)$ peut être calculée à partir d'un modèle semi empirique [EMF02] [EMF03] [EMF05] basé sur les mesures expérimentales de Heller et al (1974) [HEL74] pour l'eau liquide.

Pour des transferts de moment nuls $K = 0$, La fonction de réponse diélectrique est exprimée comme suit :

$$\varepsilon(E, 0) = 1 + E_p^2 \sum_j f_j \frac{1}{E_j^2 - E^2 - i\gamma_j E} \quad (5.12)$$

f_j , E_j et γ_j sont des paramètres dépendant de la nature du matériau et j représente l'état de transfert d'énergie considéré. E_p est appelé "Nominal Plasmon Energy". Le plasmon étant la particule qui résulte de la quantification des oscillations plasma (des oscillations de la densité de charge) dans un matériau.

Le plasmon joue un rôle très important dans les propriétés optiques d'un matériau. Ainsi une lumière d'énergie inférieure à celle du plasmon est réfléchi par le milieu considéré et une lumière d'énergie supérieure à celle du plasmon est transmise à travers ce matériau.

$$E_p = \hbar \sqrt{\frac{4\pi N e^2}{m}} = 28.816 \cdot \left(\rho \frac{Z}{A}\right)^{1/2} \quad (5.13)$$

Les transferts d'énergie par excitation sont décrits par les formules suivantes :

$$\varepsilon_{2,Exc}(E, 0) = E_p^2 \sum_j^{exc} f_j \frac{2(\gamma_j E)^3}{[(E_j^2 - E^2)^2 + (\gamma_j E)^2]^2} \quad (5.14)$$

$$\varepsilon_{1,Exc}(E, 0) = 1 + E_p^2 \sum_j^{exc} f_j \frac{(E_j^2 - E^2)[(E_j^2 - E^2)^2 + 3(\gamma_j E)^2]}{[(E_j^2 - E^2)^2 + (\gamma_j E)^2]^2} \quad (5.15)$$

Les transferts d'énergie par ionisation sont décrits par les formules suivantes :

$$\varepsilon_{2,Ioni}(E, 0) = E_p^2 \sum_j^{Ioni} f_j \frac{\gamma_j E}{(E_j^2 - E^2)^2 + (\gamma_j E)^2} \quad (5.16)$$

$$\varepsilon_{1,Ioni}(E, 0) = 1 + E_p^2 \sum_j^{Ioni} f_j \frac{E_j^2 - E^2}{(E_j^2 - E^2)^2 + (\gamma_j E)^2} \quad (5.17)$$

2.3.2 - Modèles de dispersion ($\mathbf{K} \neq 0$)

Dans le cas où $\mathbf{K} \neq 0$, on applique des méthodes de dispersion. Plusieurs modèles sont proposés [EMF03c].

Nous avons choisi d'utiliser le modèle « Drude extended », utilisé aussi par M. Dingfelder (1998) [DIN98]. Ce modèle consiste à remplacer les termes f_j , E_j et γ_j par des termes dépendant de \mathbf{K} .

Ainsi le modèle propose les formules suivantes :

$$E_{j,Ioni}(q) = E_{j,Ioni} + \frac{q^2}{2m} \quad (5.18)$$

Avec : $q = \hbar K$

$$f_{j,Ioni}(K) = f_{j,Ioni} \frac{1 - \sum_j^{exc} f_{j,exc}(K)}{1 - \sum_j^{exc} f_{j,exc}} \quad (5.19)$$

$$f_{j,exc}(K) = f_{j,exc} (e^{-a_j K^2} + b_j K^2 e^{-c_j K^2}) \quad (5.20)$$

2.3.3 - Les règles de sommes

Pour s'assurer que le modèle se comporte relativement bien, on utilisera les règles de sommes qui sont exprimées par les relations suivantes :

$$\int_0^{\infty} E \varepsilon_2(E, 0) dE = \frac{\pi}{2} E_p^2 \quad (5.21)$$

$$\int_0^{\infty} E \operatorname{Im} \left[\frac{-1}{\varepsilon(E, 0)} \right] dE = \frac{\pi}{2} E_p^2 \quad (5.22)$$

Pour le calcul de la surface de Bethe de l'eau liquide, plusieurs jeux de paramètres sont proposés. Les paramètres de Heller [HEL74] ainsi que ceux de Hayachi [HAY98] sont montrés dans les tables suivantes :

Excitations j	a_k	b_k	c_k
1	3.82	0.0272	0.098
2	2.47	0.0295	0.075
3	2.47	0.0311	0.074
4	3.01	0.0111	0.765
5	2.44	0.0633	0.425

Table (5.1): Paramètres de Heller et al. [HEL74] pour le calcul de la surface de Bethe de l'eau liquide.

Transition j	E_j (eV)		γ_j (eV)		f_j	
	Heller	Hayachi	Heller	Hayachi	Heller	Hayachi
Excitations						
1	8.22	8.10	0.700	1.90	0.0030	0.0045
2	10.00	10.10	1.300	1.95	0.0035	0.0046
3	11.24	12.00	2.639	2.94	0.0055	0.0030
4	12.61	13.51	2.783	5.06	0.0025	0.0190
5	13.77	14.41	3.020	2.64	0.0030	0.0050
Ionizations						
6	13.65	16.30	6.950	14.00	0.2550	0.2300
7	18.00	17.25	8.000	10.91	0.1780	0.1600
8	36.00	28.00	55.00	27.38	0.2000	0.1890
9	40.00	42.00	60.00	28.68	0.1950	0.2095
10 (couche K)	500	500	360.0	360.0	0.2867	0.2867

Table (5.2): Paramètres du modèle de Drude pour le calcul de la surface de Bethe pour l'eau liquide, suivant Heller et al. [HEL74] et Hayachi et al. [HAY98].

2.4 - Surface de Bethe de l'eau liquide

2.4.1 - Les paramètres du modèle

Pour la molécule d'eau liquide on considèrera 5 états d'excitation et 5 états d'ionisation.

Dans le cas de l'ionisation on considère 4 couches de valence pour lesquelles on utilisera la théorie de Born.

Dans le cas de l'ionisation de la couche K dont l'énergie de liaison est $\sim 539.7 \text{ eV}$; les transferts d'énergie sont relativement grand, il est donc possible d'utiliser la méthode d'approximation binaire ou la « Binary Encounter Approximation » (BEA).

La BEA est une approximation qui considère une collision entre deux particules sans tenir compte de l'environnement et des autres particules à proximité.

Les énergies d'ionisation pour chaque couche de la molécule d'eau sont [DIN98] ; 10.79 eV (couche 1), 13.39 eV (couche 2), 16.05 eV (couche 3), 32.30 eV (couche 4), 539.00 eV (couche K).

2.4.2 - Procédures de troncation

L'utilisation de la fonction de réponse diélectrique pour le calcul des sections efficace donne des résultats qui ne sont pas tout à fait réels.

En fait les sections efficaces obtenues ont des valeurs positives même pour un transfert d'énergie plus faible que l'énergie de liaison de la couche en question. Alors la fonction de *Drude* ϵ_2 est « coupée » en dessous de l'énergie de liaison de la couche considérée et la partie coupée est redistribuée sur les autres couches. La procédure de redistribution est accomplie par les formules suivantes :

- Pour $j = 8$, $\epsilon_2^{(8)} = 0$ pour $E < B_{(8)}$ avec $B_{(8)}$ l'énergie de liaison de la couche 8.

$$\text{Et } \epsilon_2'^{(7)} = \epsilon_2^{(7)} + \frac{\epsilon_2^{(8)} \cdot \epsilon_2^{(7)}}{\epsilon_2^{(6)} + \epsilon_2^{(7)}} \quad \text{pour } B_{(7)} < E < B_{(8)}$$

$$\text{Et } \epsilon_2'^{(6)} = \epsilon_2^{(6)} + \frac{\epsilon_2^{(6)} \cdot \epsilon_2^{(8)}}{\epsilon_2^{(6)} + \epsilon_2^{(7)}} \quad \text{pour } B_{(7)} < E < B_{(8)}$$

- Pour $j = 7$, $\epsilon_2^{(8)} = \epsilon_2^{(7)} = 0$ pour $E < B_{(7)}$

$$\text{Et } \epsilon_2'^{(6)} = \epsilon_2^{(6)} + \epsilon_2^{(8)} + \epsilon_2^{(7)} \quad \text{pour } B_{(6)} < E < B_{(7)}$$

- En dessous de $B_{(6)}$ seules les deux premiers états d'excitation contribuent.

$$\epsilon_2'^{(2)} = \epsilon_2^{(2)} + \left(\epsilon_2^{(6)} + \epsilon_2^{(7)} + \epsilon_2^{(8)} \right) \frac{\epsilon_2^{(2)}}{\epsilon_2^{(1)} + \epsilon_2^{(2)}} \quad \text{pour } E < B_{(6)}$$

$$\epsilon_2'^{(1)} = \epsilon_2^{(1)} + \left(\epsilon_2^{(6)} + \epsilon_2^{(7)} + \epsilon_2^{(8)} \right) \frac{\epsilon_2^{(1)}}{\epsilon_2^{(1)} + \epsilon_2^{(2)}} \quad \text{pour } E < B_{(6)}$$

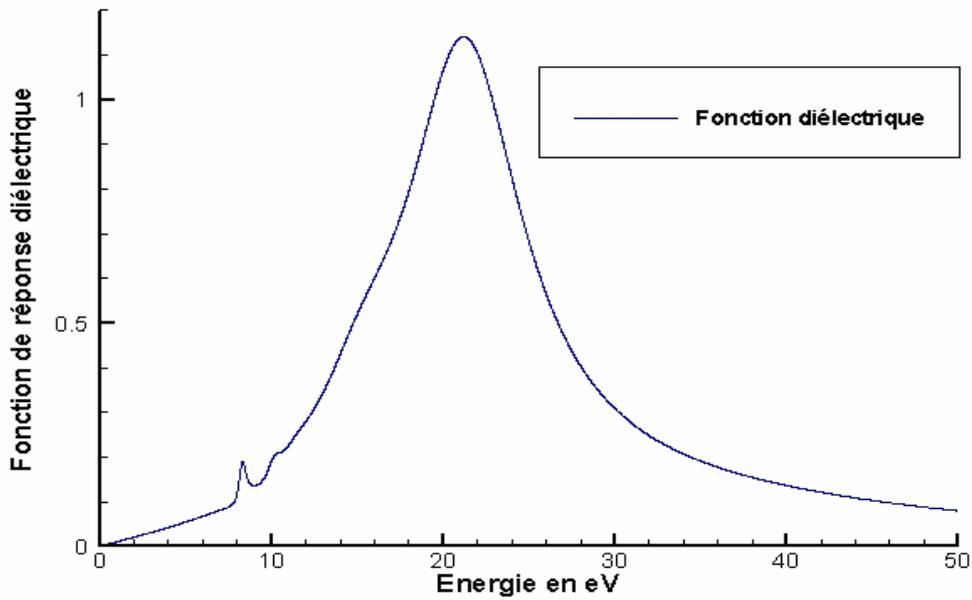


Figure (78): Fonction de réponse diélectrique pour l'eau liquide en fonction du transfert d'énergie pour $\mathbf{K}=0$ ($\text{Im}[-1/\varepsilon(E,0)]$).

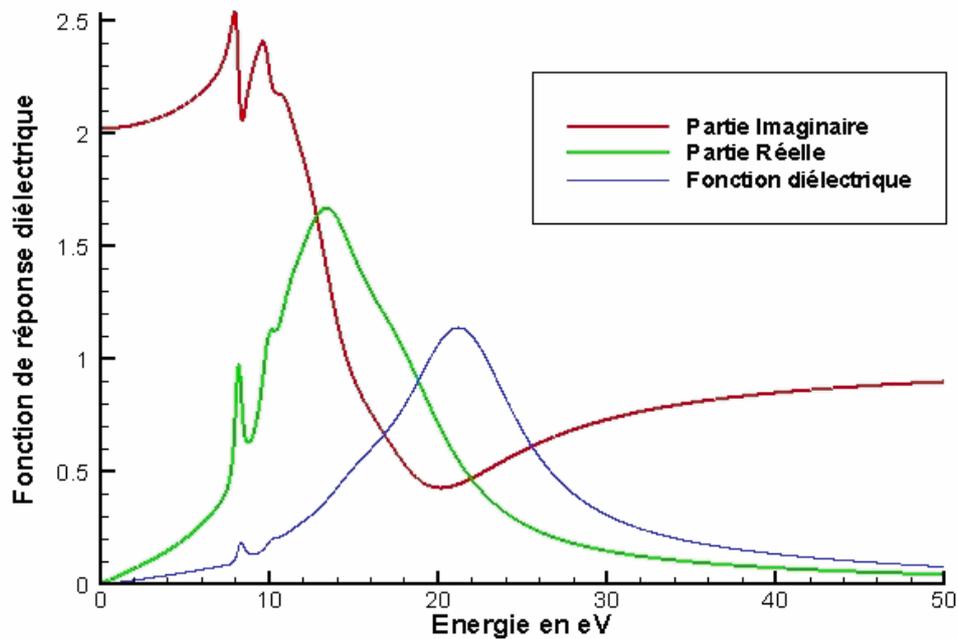


Figure (79): La partie réelle et la partie imaginaire de la fonction de réponse diélectrique pour l'eau liquide en fonction du transfert d'énergie E et pour un transfert de moment $\mathbf{K}=0$.

2.4.3 – Résultats

La figure (78) montre la fonction de réponse diélectrique de l'eau liquide $\text{Im}[-1/\varepsilon(E,0)]$ en fonction du transfert d'énergie E pour $\mathbf{K} = \mathbf{0}$. La partie imaginaire et la partie réelle sont montrées dans la figure (79).

La figure (80) montre la fonction de réponse diélectrique partielle relative à quatre états d'ionisation de la molécule d'eau.

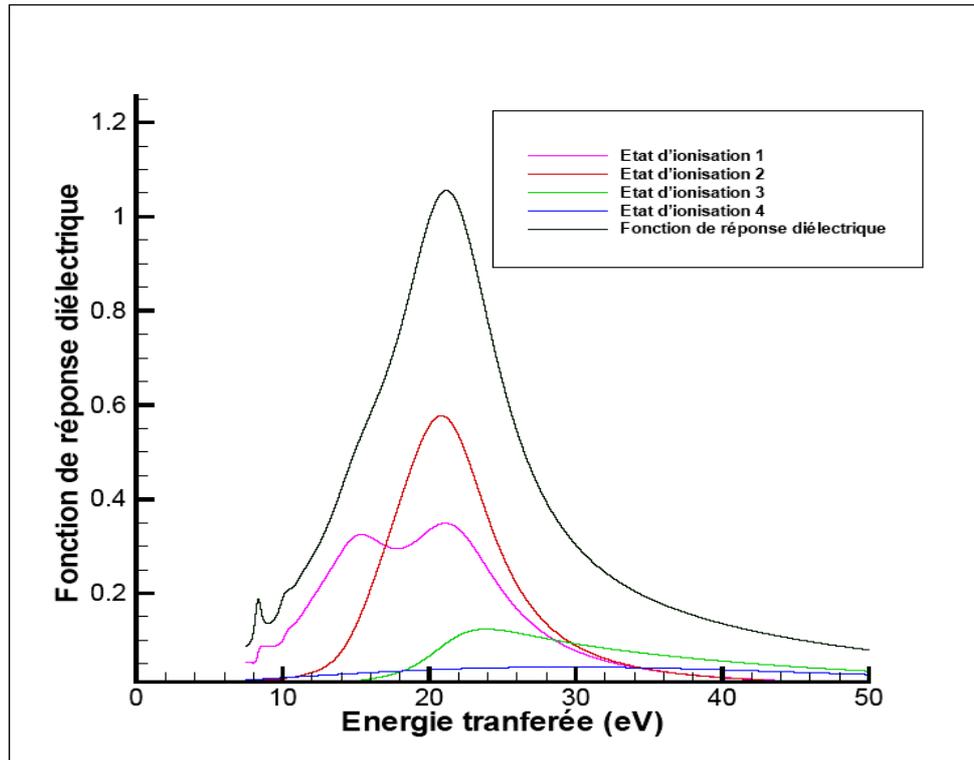


Figure (80): La fonction de réponse diélectrique de l'eau $\text{Im}[-1/\varepsilon(E,0)]$. On peut voir les fonctions de réponse diélectrique partielles pour quatre états d'ionisation de la molécule d'eau.

La surface de *Bethe* est maintenant calculable, les règles de sommes sont vérifiées bien que les résultats ne sont pas parfaits ils sont acceptables (~2, 3 %).

La figure (81) montre la surface de *Bethe* pour l'eau, en fonction de l'énergie transférée et de la magnitude du moment transféré.

La figure (82) montre la fonction de réponse diélectrique pour l'eau avec les quatre fonctions partielles relatives à chacune des couches de valence de la molécule d'eau, après application des procédures de troncation.

Cette surface de *Bethe* sera utilisée avec la théorie de *Born* pour les calculs des sections efficaces inélastiques pour les électrons et les protons de faibles énergies, dans l'eau liquide.

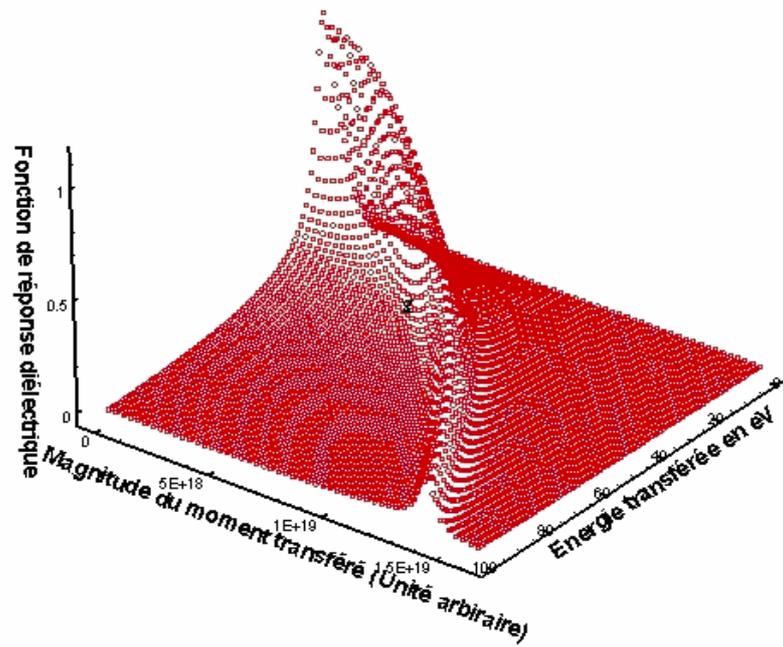


Figure (81): La fonction de réponse diélectrique pour l'eau liquide en fonction de l'énergie transférée et de la magnitude du moment transféré (« Surface de Bethe »).

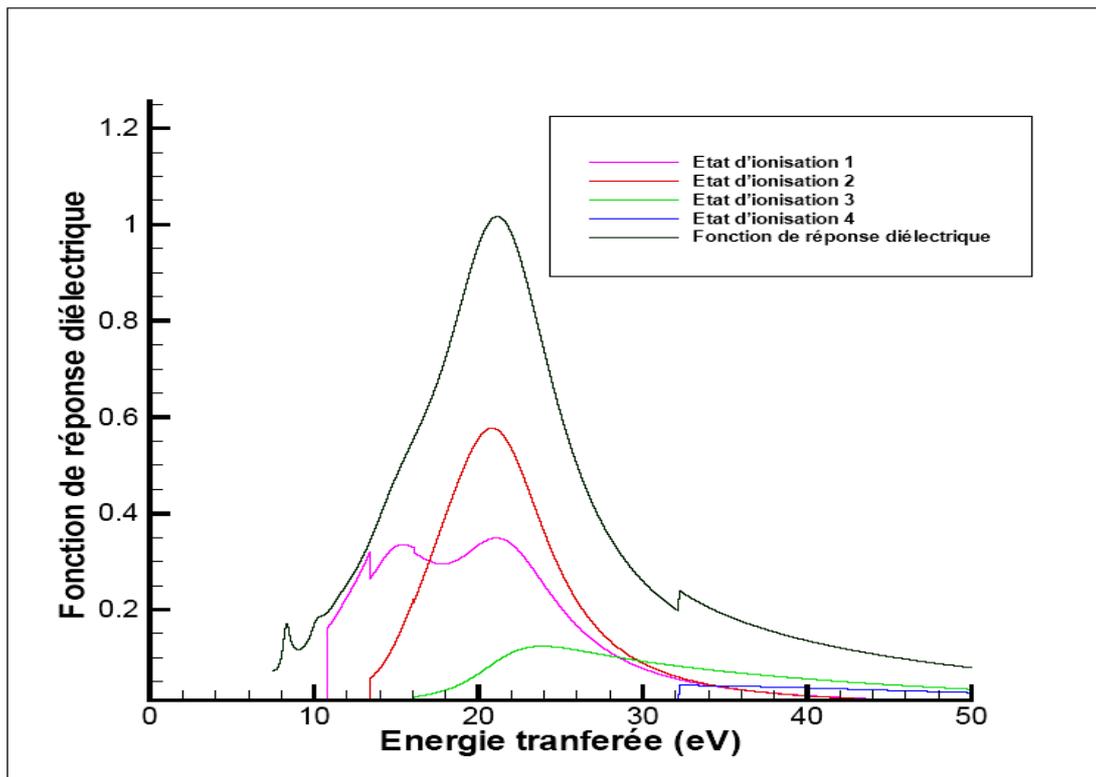


Figure (82): La fonction de réponse diélectrique de l'eau $\text{Im}[-1/\varepsilon(E,0)]$, après procédure de troncation et de redistribution.

3 - Calcul des sections efficaces des protons dans l'eau liquide

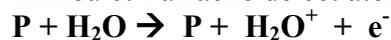
L'étude des phénomènes physiques permettant de calculer les trajectoires des protons se déplaçant dans un matériau quelconque, peut être divisée en trois parties, selon l'énergie des protons incidents :

- le domaine des protons lents,
- le domaine des protons rapides non relativistes,
- le domaine des protons relativistes,

Notre étude portera uniquement sur les protons lents et les protons rapides non relativistes, les protons relativistes sortant de notre champ d'intérêt.

Les pertes en énergie pour des protons rapides se font généralement par ionisation et excitation de la molécule d'eau.

- L'ionisation correspond à un transfert d'une partie de l'énergie du proton à un électron d'un atome du milieu et l'arrache de cet atome



Un électron lié à un atome par une force de nature coulombienne, si l'énergie qui lui est communiquée par le proton est supérieure à son énergie de liaison à l'atome, cet électron sera arraché et projeté dans le milieu. Son énergie cinétique sera égale à la différence entre l'énergie qui lui est transférée et son énergie de liaison avant qu'il soit arraché.

- L'excitation correspond à un transfert d'énergie à un ou plusieurs électrons du milieu sans pouvoir arracher d'électron ou ioniser un atome. Dans ce cas, l'énergie transférée est capable d'exciter les molécules et les atomes du milieu.



La théorie de *Born* expliquée dans la première partie de ce chapitre, est utilisée dans le cas des protons rapides pour le calcul des sections efficaces. Elle est applicable dans le cas des protons dont l'énergie cinétique dépasse les $\sim 300 \text{ KeV}$. Un calcul de ces sections efficaces a été effectué par *M. Dingfelder* [DIN00].

En dessous des 300 KeV la théorie de *Born* n'est plus applicable, dans ce cas on utilisera des modèles semi empiriques. Ces modèles ont été établis et ajustés suivant les données expérimentales pour les processus d'excitation et d'ionisation de la molécule d'eau.

3.1 - Cas des protons rapides non relativistes

Un proton est défini comme proton rapide si son énergie est suffisante pour que l'on puisse appliquer la théorie de Born (« First Born Approximation » ou FBA). Dans l'eau, la FBA est applicable aux protons dont l'énergie cinétique est supérieure à 300 KeV .

3.1.1 - Section efficace différentielle d'ionisation

Pour l'ionisation par des protons rapides, on considère 5 couches pour la molécule d'eau. Le calcul des sections efficaces est fait suivant deux étapes ; la première concernant les 4 couches de valence et la deuxième est pour la couche *K*.

Ionisation des couches de valence

La section efficace différentielle d'ionisation des couches de valences de la molécule d'eau est obtenue suivant la théorie de Born d'après l'expression suivante:

$$\frac{d\Sigma}{dE} = \int_{K_{\min}}^{K_{\max}} \frac{d^2\Sigma}{dE.dK} \frac{dK}{K} \quad (5.23)$$

L'intégrale de la fonction diélectrique suivant K entre K_{\min} et K_{\max} peut être calculée par des méthodes numériques, comme par exemple la méthode de *Romberg* et la méthode des *trapèzes* qui sera détaillée plus tard.

Le calcul a été fait au moyen de programmes codés en langage C par *Dingfelder M.* [DIN00] Pour plusieurs valeurs d'énergies du proton incident, on obtient la SEDS (section efficace différentielle simple) en fonction du transfert d'énergie. Les résultats sont enregistrés dans des fichiers textes (format ASCII) afin de les utiliser par la suite dans nos simulations.

Ionisation de la couche K de l'oxygène

Pour le processus d'ionisation de la couche K de l'oxygène, le modèle de calcul des sections efficaces décrit précédemment présente un désaccord avec les résultats des mesures expérimentales (*Toburen et Wilson 1977*) [TOB77].

On utilise alors le modèle de l'oscillateur généralisé de l'hydrogène (*Bethe et Ashkin 1956*) [BET56], afin d'introduire le transfert de moment dans la fonction diélectrique.

$$\eta_2(E, K) = \frac{\pi E_p^2}{2 Z E} \frac{1}{E} \frac{df(E, K)}{dE} \quad (5.24)$$

Le transfert d'énergie minimal nécessaire pour ioniser la couche K de l'oxygène est de **539 eV**. Comme on peut remarquer dans la figure (79) de la première section de ce chapitre, pour les hautes énergies de transfert (E) la partie imaginaire $\varepsilon_2(E, 0)$ tends vers 0 et la partie réelle $\varepsilon_1(E, 0)$ tends vers 1. On en déduit [DIN00]:

$$\eta_2^K(E, K) = \frac{\varepsilon_2^K}{\varepsilon_1^2(E, K) + \varepsilon_2^2(E, K)} \approx \varepsilon_2^K \quad (5.25)$$

La force de l'oscillateur généralisée (FOG) pour la couche K de l'oxygène dans la molécule d'eau est déduite à partir de celle du modèle d'hydrogène à l'aide de la formule suivante :

$$\frac{df(E, K)}{dE} = 2\xi \frac{df^{(H)}(E, K)}{dE} \quad (5.26)$$

Le facteur 2 représente le nombre d'électrons sur la couche K de l'oxygène. Le facteur ξ est un facteur de normalisation : $\xi = 1.017$ (*Dingfelder et al. 2000*) [DIN00].

Suivant *Bethe et Ashkin (1956)* [BET56], la FOG pour un atome de charge Z peut être obtenue par la formule suivante:

$$\begin{aligned}
 \frac{df^{(H)}(E, K)}{dE} &= 2^7 \frac{E}{R_y^2 Z_{eff}^4} \frac{1}{Z_{eff}^2} \left((K.a_0)^2 + \frac{E}{3R_y} \right) \\
 &\times \frac{Z_{eff}^{12}}{\left[(K.a_0 + k.a_0)^2 + Z_{eff}^2 \right]^3 \left[(K.a_0 - k.a_0)^2 + Z_{eff}^2 \right]^3} \\
 &\times \exp \left\{ -\frac{2Z_{eff}^2}{k.a_0} \arctan \left(\frac{2.k.a_0.Z_{eff}}{(K.a_0)^2 - (k.a_0)^2 + Z_{eff}^2} \right) \right\} \\
 &\times \left(1 - \exp \left\{ \frac{2\pi.Z_{eff}}{k.a_0} \right\} \right)^{-1} \\
 &k.a_0 = \sqrt{E / R_y - Z_{eff}^2}
 \end{aligned} \tag{5.27}$$

$Z_{eff} (= Z - 0.3)$ est la charge effective nucléaire, et R_y la constante de Rydberg (13.6 eV).

Pour un transfert d'énergie tel que : $I_{K-Shell} \leq E \leq R_y Z_{eff}^2$ ($I_{K-Shell} = 539 \text{ eV}$)

$$\begin{aligned}
 \frac{df^{(H)}(E, K)}{dE} &= 2^7 \frac{E}{R_y^2 Z_{eff}^4} \frac{1}{Z_{eff}^2} \left((K.a_0)^2 + \frac{E}{3R_y} \right) \\
 &\times \frac{Z_{eff}^{12}}{\left[\left((K.a_0)^2 - E / R_y \right)^2 + 4(K.a_0)^2 Z_{eff}^2 \right]^3} \\
 &\times \left(\frac{1-b}{1+b} \right)^{Z_{eff} / \sqrt{Z_{eff}^2 - E / R_y}}
 \end{aligned} \tag{5.28}$$

Avec :

$$b = \frac{2Z_{eff} \sqrt{Z_{eff}^2 - E / R_y}}{(K.a_0)^2 - E / R_y + 2Z_{eff}^2}$$

La figure (83) montre la section efficace différentielle d'ionisation de la molécule d'eau pour des protons incidents d'énergies différentes (11.6 MeV, 1.12 MeV, 316 KeV). On peut voir la discontinuité causée par l'ionisation de la couche *K* de l'oxygène autour des **540 eV** qui apparaît clairement dans le cas des protons de **11.6 MeV**.

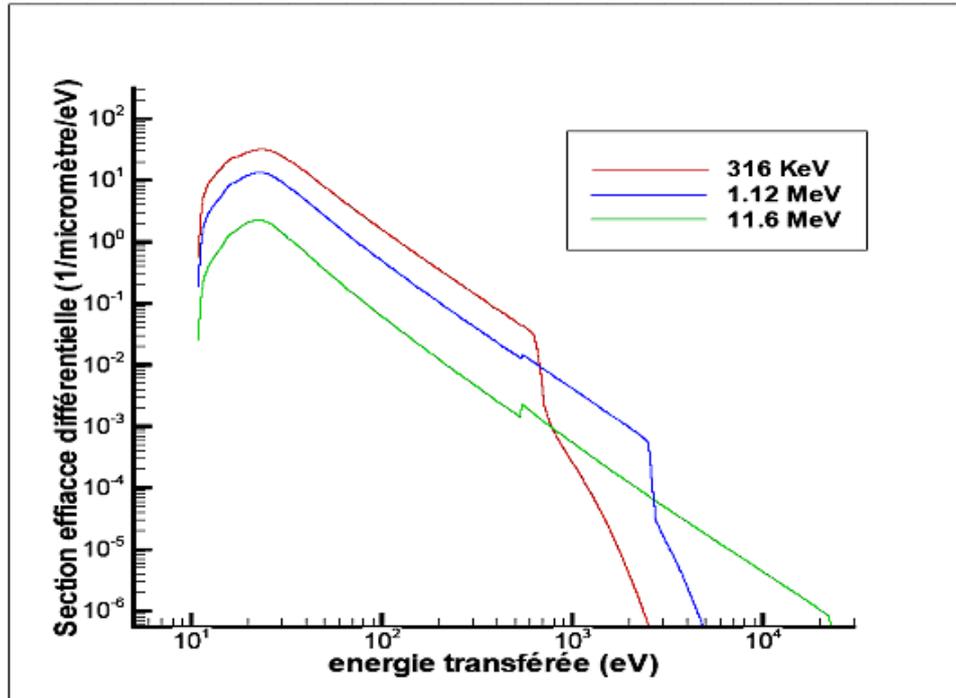


Figure (83): La section efficace différentielle d'ionisation de l'eau par des protons incidents à différentes énergies (11.6MeV, 1.12MeV, 316KeV) [DIN00].

3.1.2 - Section efficace totale d'ionisation

La section efficace totale d'ionisation de la molécule d'eau est obtenue en intégrant la section efficace différentielle entre l'énergie minimale E_{\min} et l'énergie maximale E_{\max} qui peut être transférée à la molécule d'eau.

$$\sigma = \int_{E_{\min}=0}^{E_{\max}} \frac{d\sigma}{dE} dE \quad (5.29)$$

Sachant que l'énergie perdue par le proton est communiquée aux électrons du milieu donc aux électrons de la molécule d'eau :

$$E_{\max} = 4 \frac{me}{M} \tau \quad (5.30)$$

L'intégrale de la fonction (4.29) est calculée par des méthodes numériques. On utilise la méthode des « trapèzes » qui consiste à diviser la surface d'intégration en plusieurs trapèzes de petites surfaces. Les surfaces des trapèzes sont ensuite calculées et additionnées. L'inconvénient de cette méthode est que pour avoir une précision de calcul suffisante, le nombre de trapèzes utilisés doit être très grand donc un temps de calcul relativement long.

L'intégrale suivant la méthode des trapèzes peut être écrite selon la formule suivante [STO98]:

$$\int_a^b f(x)dx = \frac{b-a}{2N} \left(f(a) + f(b) + 2 \sum_{i=1}^{N-1} f(a+ih) \right) \quad (5.31)$$

Afin d'éviter le calcul des intégrales durant les simulations, ce qui consommerait beaucoup de temps, les intégrales des sections efficaces sont calculées indépendamment et les résultats sont enregistrés dans des fichiers textes afin de les utiliser dans les simulations.

La figure (84) montre la section efficace macroscopique d'ionisation en fonction de l'énergie du proton incident calculée selon la théorie de Born. Les point expérimentaux sont ceux de *Rudd et al. (1985)* [RUD85]. Rappelons que ce modèle n'est applicable que dans le cas des protons rapides dont l'énergie cinétique dépasse les 300-500 KeV.

3.1.3 - Section efficace d'excitation

Un proton incident est capable d'exciter une molécule du milieu qu'il traverse et y déposer une partie de son énergie.



Il existe plusieurs états d'excitations, pour la molécule d'eau on prend en considération cinq états d'excitation. Pour le calcul des sections efficaces, on utilisera le modèle proposé par *Miller et Green (1973)* [MIL73].

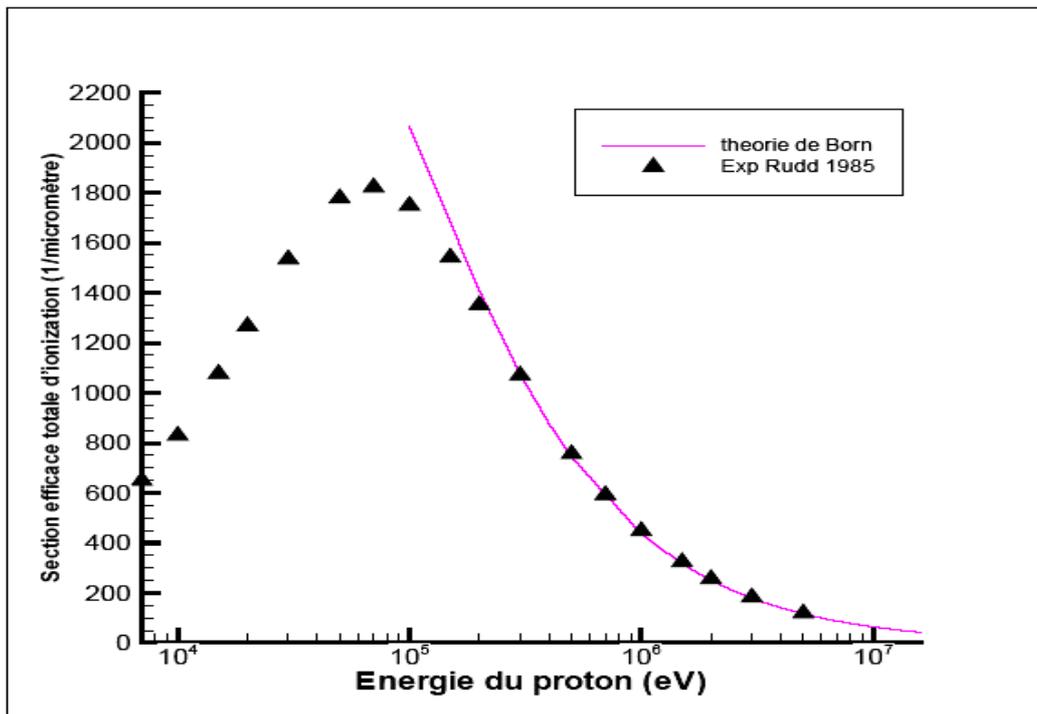


Figure (84): Section efficace totale d'ionisation pour des protons incidents dans l'eau liquide, suivant la théorie de Born. Cette section efficace est calculée par les programmes de *M.Dingfelder (2000)* [DIN00]. Les mesures expérimentales sont celles de *Rudd 1985* [RUD85].

La section efficace totale d'excitation d'un état k par un proton est déduite de celle des électrons à partir de l'approximation suivante :

$$\sigma_{exc}^{Proton}(\tau) = \sigma_{exc}^{electron}(T), \quad T = \frac{me}{M} \tau \quad (5.32)$$

La section efficace d'excitation d'un état k par des protons est alors :

$$\sigma_{exc,K}^{Proton}(\tau) = \frac{\sigma_0 (Za)^\Omega (\tau - E_K)^\nu}{J^{\Omega+\nu} + \tau^{\Omega+\nu}} \quad (5.33)$$

Où $\sigma_0 = 10^{-20} m^2$ et $Z = 10$ (Le numéro atomique de l'eau). Les paramètres utilisés dans l'expression (5.33) sont donnés dans la table suivante:

Etat d'excitation	E_K (eV)	a (eV)	J (eV)	Ω	ν
1	8.17	876	19820	0.85	1
2	10.13	2084	23490	0.88	1
3	11.31	1373	27770	0.88	1
4	12.91	692	30830	0.78	1
5	14.50	900	33080	0.78	1

Table (5.3): Paramètres utilisés pour le calcul de la section efficace totale d'excitation de la molécule d'eau par des protons [MIL73] [DIN00].

Les sections efficaces obtenues pour chaque état d'excitation sont montrées dans la figure (85). La section efficace totale est la somme des sections efficaces partielles de chaque état.

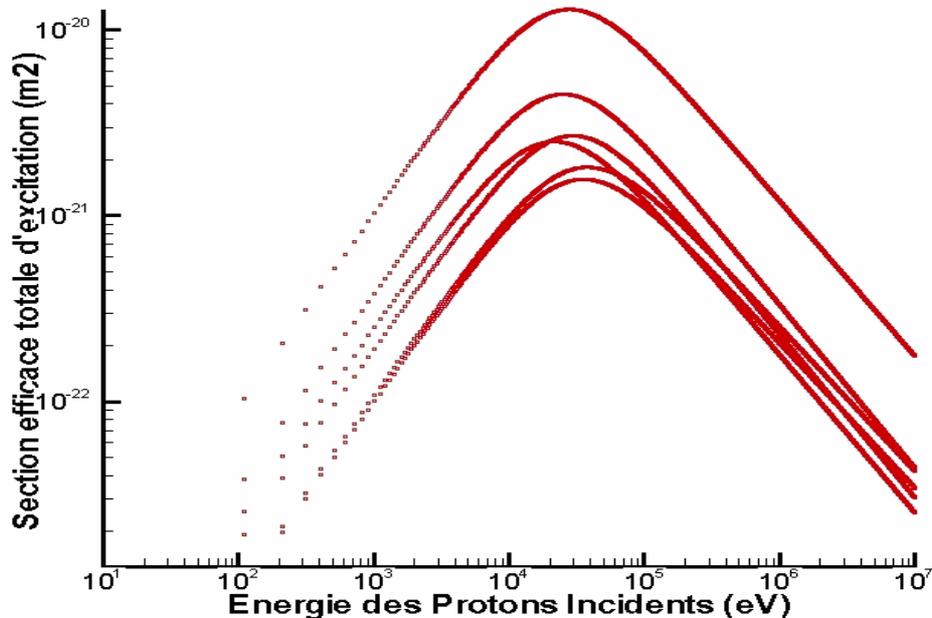
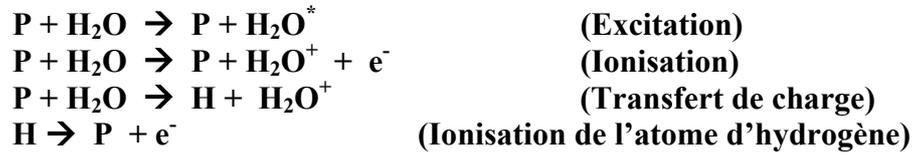


Figure (85): Section efficace totale d'excitation de la molécule d'eau en fonction de l'énergie des protons incidents.

3.2 - Cas des protons lents

Un proton est dit « lent » quand son énergie cinétique devient comparable à celle des électrons orbitaux des atomes du matériau qu'il traverse. Dans l'eau liquide, un proton dont l'énergie cinétique est plus faible que 500 KeV est considéré comme un proton « lent ». Dans ce domaine d'énergie il n'existe pas une théorie suffisante, qui décrit le comportement des protons « lents » incidents se déplaçant à travers un corps quelconque. On a recours alors à des modèles semi empiriques, qui proposent souvent des formules ajustées à des résultats expérimentaux.

Pour des protons qui traversent un volume en eau (H₂O) plusieurs processus d'interactions entrent en jeu, comme l'excitation, le transfert de charge et l'ionisation. Au fur et à mesure de son transport dans l'eau, le proton va perdre de son énergie jusqu'à l'arrêt complet où son énergie cinétique devient nulle. Les sections efficaces d'excitation sont les mêmes que celle utilisées pour les protons rapides, les modèles utilisés pour les autres processus sont détaillés par la suite.



3.2.1 - Section efficace d'ionisation

La section efficace différentielle d'ionisation pour des protons « lents », est calculée suivant le modèle de *Rudd et al (1988)* [RUD88]. La distribution en énergie des électrons primaires produits par ionisation d'une couche j , est donnée par la formule suivante :

$$\frac{d\sigma^j}{dw} = \frac{S}{B_j} \frac{F_1(v) + wF_2(v)}{(1+w)^3 [1 + \exp\{\alpha(w-w_c)/v\}]} \quad (5.34)$$

Avec :

$$F_1(v) = L_1(v) + H_1(v) \quad (5.32)$$

$$F_2(v) = \frac{L_2(v)H_2(v)}{L_2(v) + H_2(v)} \quad (5.36)$$

$$L_1(v) = \frac{C_1 v^{D1}}{1 + E_1 v^{(D1+4)}} \quad (5.37)$$

$$H_1 = \frac{A_1 \ln(1+v^2)}{v^2 + B_1/v^2} \quad (5.38)$$

$$L_2(v) = C_2 v^{D2} \quad (5.39)$$

$$H_2(v) = \frac{A_2}{v^2} + \frac{B_2}{v^4} \quad (5.40)$$

$$S = 4\pi a_0^2 N_j (R_y / B_j)^2 \quad (5.41)$$

Avec $w = W/B_j$ et B_j étant l'énergie de liaison d'un électron à la couche j . Donc w est un terme sans unité utilisé dans le calcul de la formule (5.34) ; W étant l'énergie cinétique de l'électron produit par l'ionisation.

$$v^2 = \frac{T}{B_j} \text{ avec } T = \frac{me}{M} \tau,$$

τ est l'énergie cinétique du proton incident, N_j le nombre d'électron sur la couche j , a_0 le rayon de Bohr, R_y la constante de Rydberg et

$$w_c = 4v^2 - 2v - \frac{R_y}{4B_j} \quad (5.42)$$

Les paramètres utilisés dans nos calculs sont ceux utilisés par *Dingfelder M et al (2000)* [DIN00]. Ces paramètres ont été ajustés par *Dingfelder* afin de reproduire le pouvoir d'arrêt recommandé par les rapports *ICRU (1993)* [ICR93] pour des protons dans l'eau liquide. Ces paramètres sont donnés dans les tables (5.4) et (5.5).

Paramètre	Eau Liquide	Eau Vapeur	Couche K
A1	1.02	0.97	1.25
B1	82.0	82.0	0.50
C1	0.45	0.40	1.00
D1	-0.80	-0.30	1.00
E1	0.38	0.38	3.00
A2	1.07	1.04	1.10
B2	14.6	17.3	1.30
C2	0.60	0.76	1.00
D2	0.04	0.04	0.00
A	0.64	0.64	0.66

Table (5.4): Paramètres de la fonction de distribution des électrons secondaires, produits par des protons dans l'eau liquide, et dans l'eau à l'état vapeur pour les couches de valences et pour la couche K

Couche j	Ij (eV)	Bj (eV)	Nj	Gj
1 (K)	539	539.70	2	1.00
2	32.30	32.20	2	0.52
3	16.05	18.55	2	1.11
4	13.39	14.73	2	1.11
5	10.79	12.61	2	0.99

Table (5.5): Seuils d'ionisation et énergies de liaisons des couches j de la molécule d'eau. N_j est le nombre d'électron sur chaque couche. G_j est le facteur de contribution de chaque couche à la section efficace résultante. G_j a été obtenu par *M.Dingfelder (2000)* [DIN00] en ajustant le pouvoir d'arrêt des protons par rapport à celui recommandé par les rapports *ICRU (1993)* [ICR93].

Le spectre total de distribution des électrons produits dans l'eau est obtenu en faisant la somme des spectres obtenus à partir de chaque couche, pondérés par un facteur de contribution lié à la couche considérée. Ceci peut se traduire par la formule suivante :

$$\frac{d\sigma}{dE} = \sum_j G_j \frac{d\sigma^j}{dW_j} \quad (5.43)$$

La section efficace totale d'ionisation peut être obtenue suivant deux modèles :

- le modèle de *Rudd* (utilisé dans nos simulations) en intégrant l'expression (5.43) suivant l'énergie cinétique secondaire W .
- le modèle proposé par *Miller et Green (1973)* [MIL73] qui est exprimé par la formule suivante :

$$\sigma(E) = \frac{\sigma_0(Za)^\Omega (\tau - E_K)^\nu}{J^{\Omega+\nu} + \tau^{\Omega+\nu}} \quad (5.44)$$

Avec $\sigma_0 = 10^{16} \text{ cm}^2$. Z est le nombre des électrons de la molécule cible, E est l'énergie du proton et I est le seuil d'ionisation

Les paramètres a , J , Ω et ν sont donnés dans la table (5.6), pour des protons incidents ainsi que pour des atomes d'hydrogènes incidents. Ces valeurs sont données pour différents types d'ionisation : H_2O^+ , OH^+ , H^+ , O^+ et H_2^+ .

L'angle d'éjection de l'électron par rapport à la trace du proton est donné suivant par la formule suivante :

$$\cos \theta = \sqrt{\frac{w}{w_{\max}}} \quad (5.45)$$

Où: w est l'énergie cinétique de l'électron éjecté et w_{\max} est l'énergie cinétique maximale qui peut être transmise à l'électron

Ionisation	I (eV)	a_p (KeV)	J_p (KeV)	a_h (KeV)	J_h (KeV)	Ω	ν
H_2O^+	12.6	30.5	49.1	15.9	24.5	0.75	1.0
OH^+	20.0	5.0	41.8	2.6	20.8	0.75	1.0
H^+	20.0	6.0	41.8	3.1	20.8	0.75	1.0
O^+	20.0	0.38	72.6	0.20	36.2	0.75	1.0
H_2^+	23.0	0.013	38.6	0.0067	20.2	0.75	1.0

Table (5.6): Paramètres de la section efficace totale d'ionisation par des protons et par des atomes d'hydrogène proposés par *Miller et Green (1973)* [MIL73], pour plusieurs types d'ionisations.

La figure (86) montre la distribution des électrons primaires (suivant leur énergie en eV) produits par quelques protons de 1MeV dans l'eau. On appelle électrons primaires la première génération d'électrons produits par la trace du proton dans le milieu. Cette distribution a été obtenue en utilisant le modèle de *Rudd* [RUD85a] [RUD92] quand l'énergie du proton devient inférieure à 300KeV sachant qu'au dessus de ce seuil le

proton est suivi en utilisant la théorie de Born. La figure (87) montre le résultat de la même simulation faite avec le code PARTRAC *Dingfelder M* [DIN00].

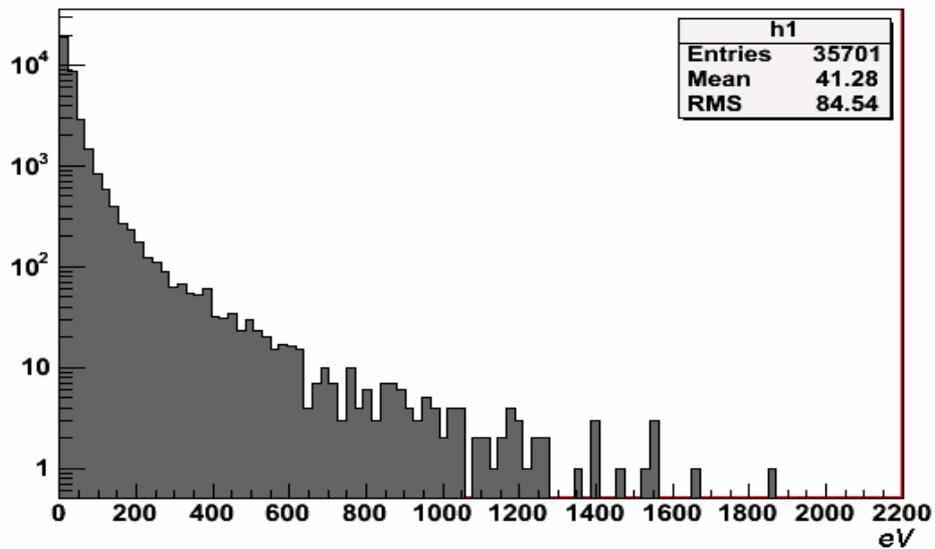


Figure (86): Distribution des électrons produits par quelques protons de 1MeV dans l'eau d'après le modèle de Rudd [RUD85b] introduit dans GEANT4.

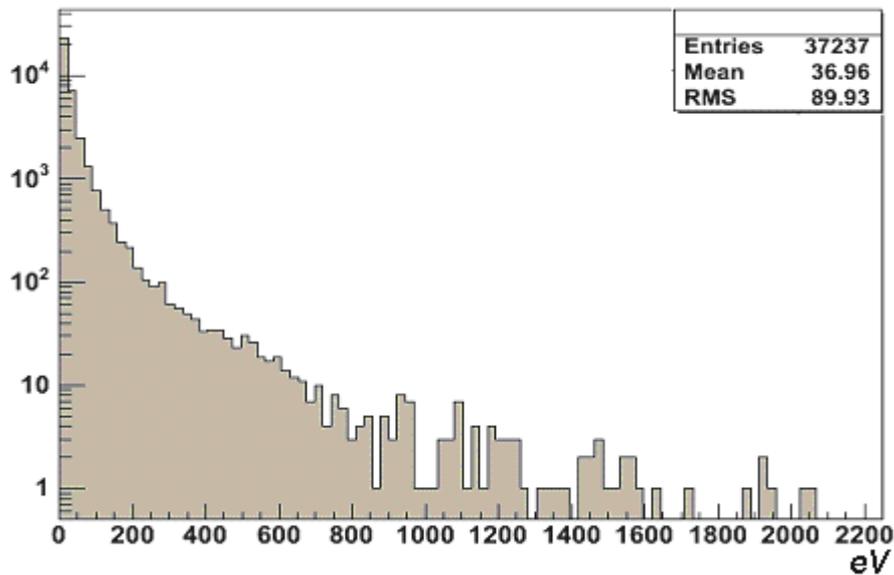


Figure (87): Distribution des électrons produits par quelques protons de 1MeV dans l'eau, d'après le code PARTRAC [DIN00]

3.2.2 - Section efficace de transfert de charge

Un proton incident est capable de capter un électron du milieu traversé. Le proton devient alors un atome d'hydrogène de charge neutre.



L'énergie perdue par le proton est égale à l'énergie cinétique cédée à l'électron pour qu'il se déplace à la vitesse du proton, plus l'énergie de liaison de l'électron à la molécule du milieu.

$$\Delta E = \frac{1}{2} m_e v_p^2 + E_{Liaison.e-} - E_{Liaison.H} \quad (5.46)$$

Où m_e est la masse de l'électron, v_p la vitesse du proton, $E_{Liaison.e-}$ l'énergie de liaison de l'électron à la molécule du milieu traversé et $E_{Liaison.H}$ l'énergie de liaison de l'électron à l'atome d'hydrogène (après la capture de l'électron)

La section efficace de transfert de charge est donnée par un modèle semi empirique proposé par *M.Dingfelder*. Elle est exprimée par la formule suivante :

$$\sigma_{10}(\tau) = 10^{Y(X)} \quad (5.47)$$

Avec :

$$X = \text{Log}_{10}(\tau) \quad (5.48)$$

τ étant l'énergie cinétique du proton en eV et

$$Y(X) = [a_0 X + b_0 - c_0 (X - x_0)^{d_0} \theta(X - x_0)] \theta(x_1 - X) + (a_1 X + b_1) \theta(X - x_1) \quad (5.49)$$

Les constantes utilisées dans ces expressions sont montrées dans la table (5.7).

a_0	-0.180
b_0	-18.22
c_0	0.215
d_0	3.550
a_1	-3.600
b_1	-1.997
c_1	3.450
d_1	5.251

Table (5.7): Paramètres utilisés pour le calcul de la section efficace totale de transfert de charge

La figure (88) montre la forme de la section efficace obtenue par le modèle proposé par *M.Dingfelder*. On remarque que le processus de transfert de charge n'intervient qu'aux basses énergies c'est-à-dire entre 100 eV et 1 MeV pour les protons.

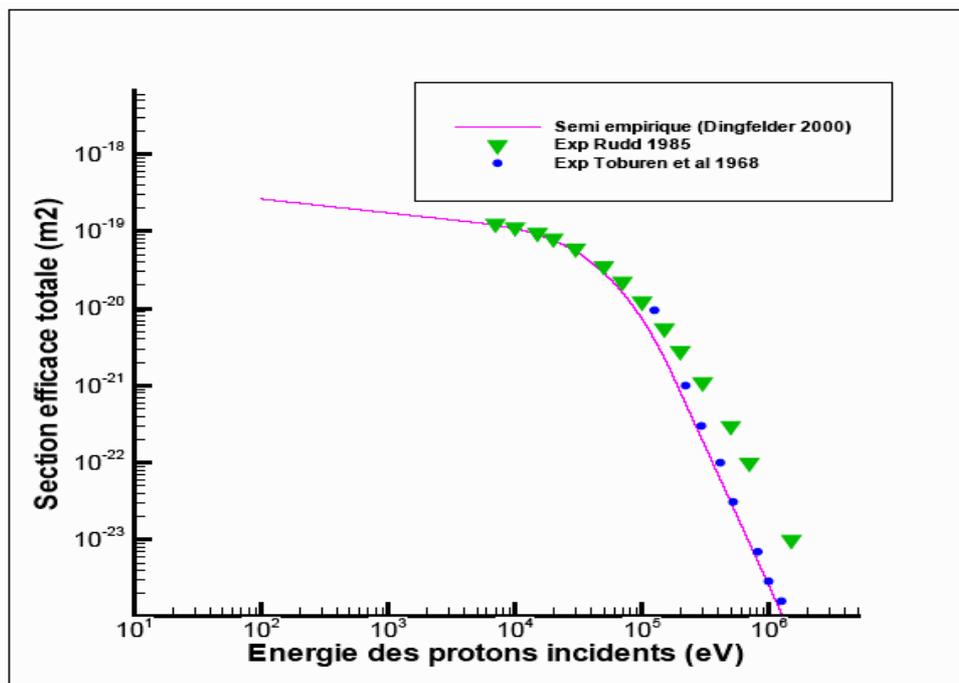


Figure (88): Section efficace totale de transfert de charge pour des protons énergétiques dans l'eau. Les points expérimentaux sont obtenus par Rudd 1985 [RUD85b] (en vert) et par Toburen 1968 [TOB68] (en bleu).

3.2.3 - Section efficace d'ionisation de l'atome d'hydrogène («Stripping »)

L'atome d'hydrogène se déplaçant dans un matériau quelconque peut s'ioniser et perdre son électron.



L'énergie perdue par l'atome est alors l'énergie de liaison de l'électron à cet atome d'hydrogène :

$$\Delta E_H = E_{\text{Liaison},e^-} \quad (5.50)$$

Avec : E_{Liaison,e^-} l'énergie de liaison de l'électron à l'atome d'hydrogène.

L'électron produit est éjecté dans la même direction de propagation de l'atome d'hydrogène et avec la même vitesse. L'énergie cinétique de l'électron produit est alors :

$$E_{e^-} = \frac{1}{2} m_{e^-} v_H^2 \quad (5.51)$$

Où v_H la vitesse de déplacement de l'atome d'hydrogène.

La formule de *Miller et Green (1973)* [MIL73] donnée par l'expression (5.44) est utilisable dans ce cas pour le calcul de la section efficace totale. Les paramètres utilisés dans ce cas seront: $a = 79.3\text{KeV}$, $J = 27.7\text{KeV}$, $\Omega = 0.652$, et $\nu = 0.943$.

La figure (89) montre la section efficace totale pour ce type d'interaction. La ligne verte représente le résultat de l'expression (5.44) utilisée dans ce cas, les points noirs représentent les données de *Toburen et al (1968)* [TOB68].

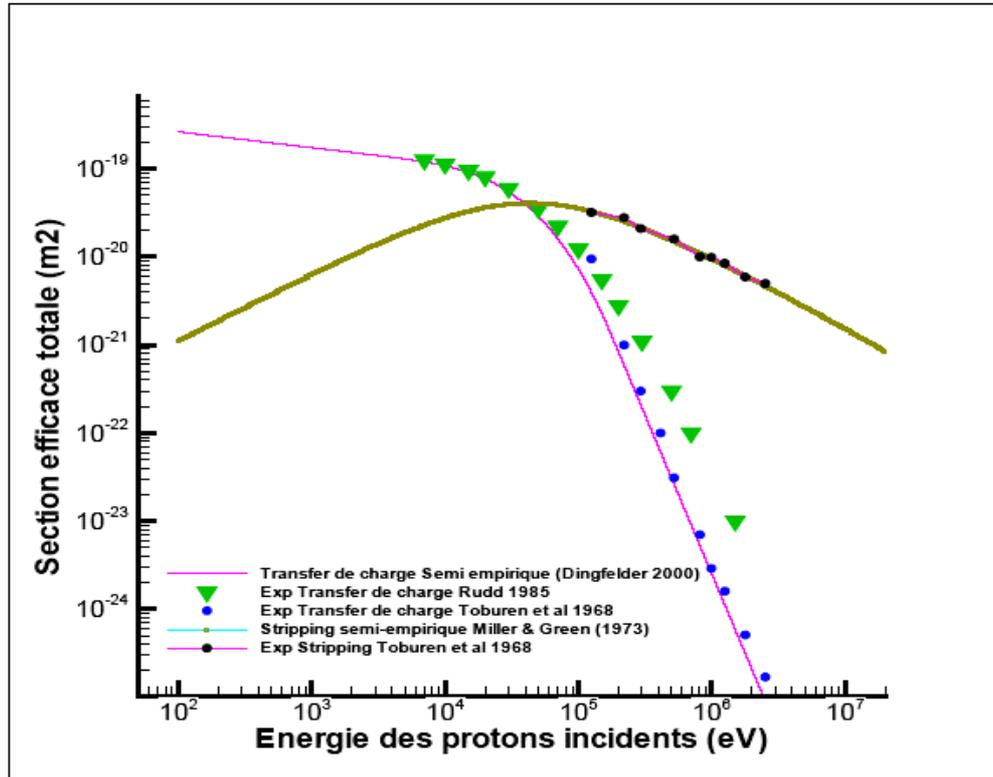


Figure (89): La section efficace totale de l'ionisation de l'atome d'hydrogène incident (« Hydrogen Stripping ») obtenue suivant la formule de Miller et Green (1973) [MIL73] (Ligne verte). On peut voir aussi la section efficace de transfert de charge.

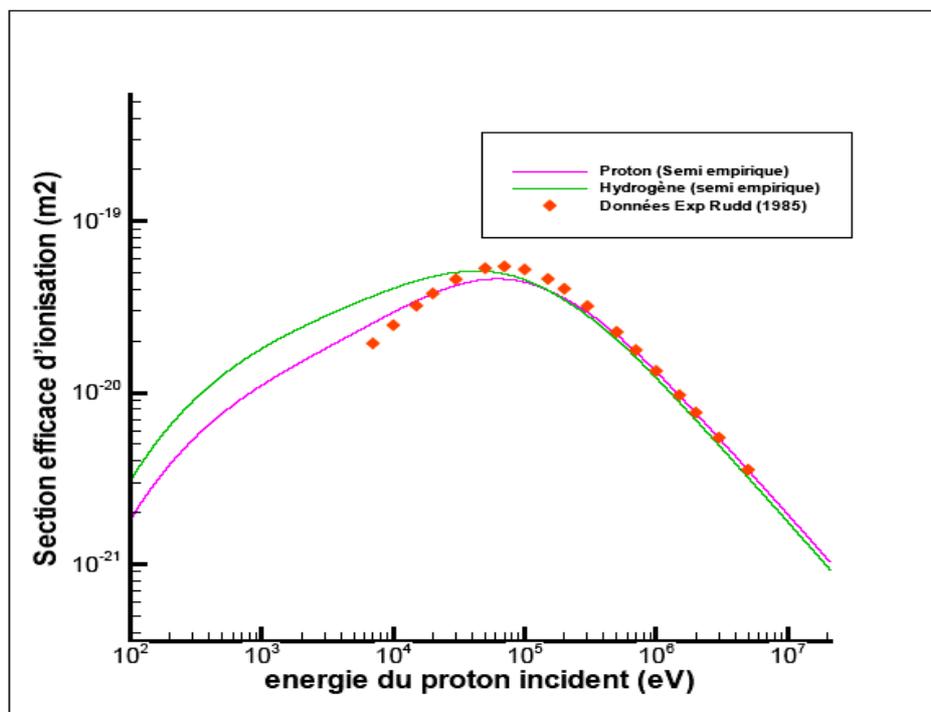


Figure (90): Comparaison de la section efficace d'ionisation pour proton incident et celle pour un atome d'hydrogène incident, par rapport aux données expérimentales de Rudd (1985) [RUD85b].

3.2.4 - Section efficace d'ionisation du milieu traversé par un atome d'hydrogène

Un atome d'hydrogène traversant un milieu peut ioniser ses molécules et les atomes qui le constituent. Vu le manque d'une théorie complète qui décrit ce processus, nous avons recours à des modèles semi empiriques. Le modèle utilisé pour l'atome d'hydrogène est déduit de celui du proton en faisant un ajustement des sections efficaces, à l'aide des formules suivantes [DIN00]:

$$\left(\frac{d\sigma}{dE}\right)_{Hyd} = g(\tau) \left(\frac{d\sigma}{dE}\right)_{Proton} \quad (5.52)$$

$$g(\tau) = 0.8(1 + \exp\left[\frac{\text{Log}(\tau) - 4.2}{0.5}\right])^{-1} + 0.9 \quad (5.53)$$

La figure (90) montre la section efficace d'ionisation pour un atome d'hydrogène, et celle pour un proton énergétique dans l'eau, les points représentent les données expérimentales de Rudd (1985) [RUD85b].

3.3 - Conclusion

Nous avons donc dans cette section passé en revue les différents cas possibles pour les pertes en énergie des protons dans l'eau. Les sections efficaces différentielles ainsi que les sections efficaces totales ont été calculées. La théorie de Born a été utilisée pour les protons rapides et des modèles semi empiriques pour les protons lents. Le pouvoir d'arrêt par ionisation pour des protons dans l'eau est obtenu par la formule suivante:

$$SP = \int E \frac{d\sigma}{dE} dE \quad (5.54)$$

Le processus de transfert de charge contribue aussi au ralentissement du proton. Cette contribution est exprimée par la formule (5.54) qui donne le pouvoir d'arrêt du transfert de charge :

$$\sigma_{st,CC} = \frac{\sigma_{01}\sigma_{10}}{\sigma_{01} + \sigma_{10}} (I_0 + T) \quad (5.55)$$

Où I_0 est l'énergie d'ionisation de la molécule d'eau

$$T = \frac{m_{electron}}{M_{proton}} \tau$$

Le pouvoir d'arrêt total ou aussi la section efficace d'arrêt, pour un proton traversant un volume d'eau est alors calculée par la formule suivante [DIN00] :

$$\sigma_{st} = \Phi_0 \sigma_{st,0} + \Phi_1 \sigma_{st,1} + \sigma_{st,CC} \quad (5.56)$$

Où Φ_0 est la probabilité que la particule incidente soit sous la forme d'un atome d'hydrogène., Φ_1 est la probabilité que la particule incidente soit sous la forme d'un proton, $\sigma_{st,0}$ la section efficace d'arrêt d'un un atome d'hydrogène dans l'eau, et $\sigma_{st,1}$ la section efficace d'arrêt d'un proton dans l'eau.

$$\Phi_0 = \frac{\sigma_{10}}{\sigma_{01} + \sigma_{10}} \quad (5.57)$$

$$\Phi_1 = \frac{\sigma_{01}}{\sigma_{01} + \sigma_{10}} \quad (5.58)$$

La figure (91) montre le pouvoir d'arrêt pour des protons dans l'eau liquide. La ligne en couleur violette représente le pouvoir d'arrêt calculé suivant la théorie de Born. On remarque que la déviation entre celle-ci et les points des rapports *ICRU 49* [ICR93] (carrés noirs), augmente pour des protons de faibles énergies. Les carrés de couleur orange représentent le pouvoir d'arrêt par ionisation, calculé suivant le modèle semi empirique de *Rudd*. La ligne verte représente le pouvoir d'arrêt par transfert de charge. Finalement, le pouvoir d'arrêt total (carrés de couleur rouge) est comparé aux données *ICRU 49*.

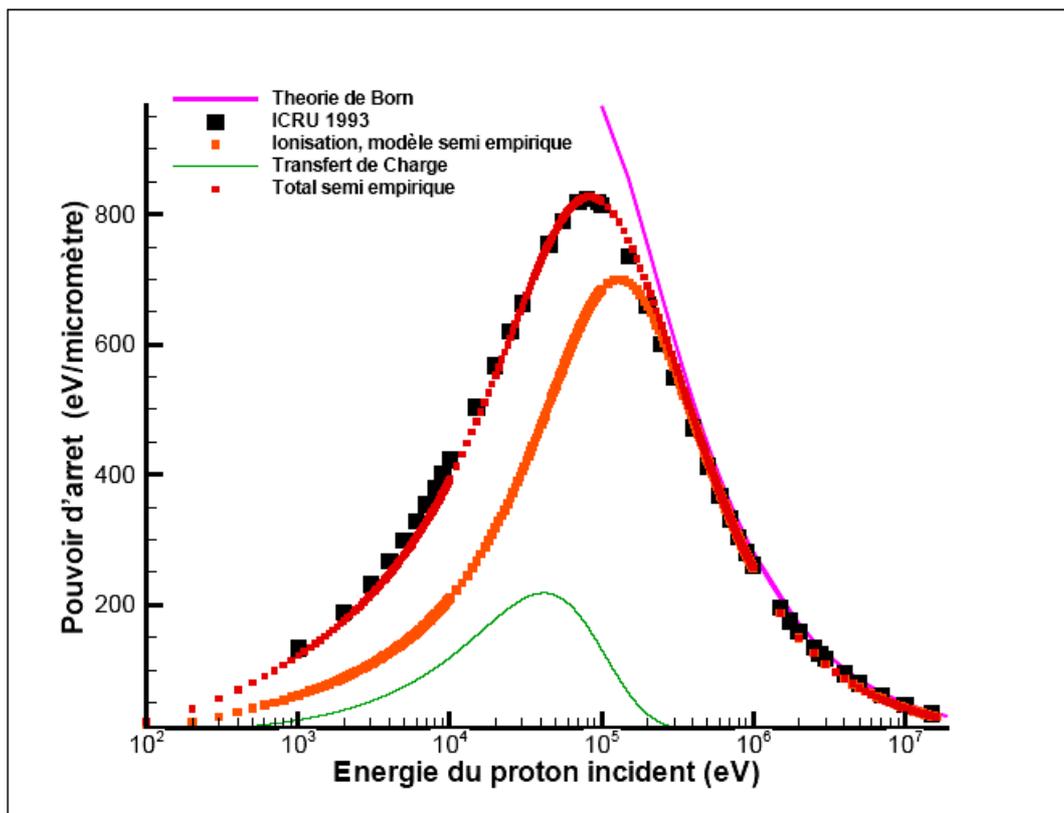


Figure (91): Pouvoir d'arrêt ou section efficace d'arrêt, pour des protons énergétiques traversant un volume d'eau. Le calcul à été fait suivant la théorie de Born (pour l'ionisation), le modèle semi empirique de *Rudd* (pour l'ionisation aux faibles énergies <300keV), le modèle semi empirique de *Dingfelder* (pour le transfert de charge). La section efficace d'arrêt résultante (carrés rouges) est comparée aux données *ICRU 1993* (carrés noirs).

4 - Calcul des sections efficaces des électrons dans l'eau

La description des pertes d'énergie des électrons est d'une importance fondamentale pour la simulation des effets des radiations dans les systèmes biologiques du fait que les électrons secondaires induits par l'interaction de particules primaires, contribuent majoritairement au dépôt d'énergie dans les cellules. Dans la partie précédente, on a détaillé les pertes en énergie des protons dans l'eau. Les résultats montrent que, la plupart des électrons produits par interaction des protons, sont des électrons de faibles énergies dont l'énergie cinétique est plus faible que **10 keV**.

Un électron traversant un volume d'eau, va perdre son énergie en interagissant avec les électrons du milieu traversé selon trois processus :

- la diffusion élastique qui est le processus de collision dominant en dessous de 1 keV.
- La perte d'énergie par excitation de la molécule d'eau qui prend en compte 5 niveaux : A1B1, B1A1, Ryd A+B, Ryd C+D et la bande diffuse. Les sections efficaces pour ce processus sont basées sur un modèle semi empirique qui utilise la fonction de réponse diélectrique de la théorie de Born, présentée dans la première partie de ce chapitre.
- La perte d'énergie par ionisation utilise également le formalisme de la fonction de réponse diélectrique de la théorie de Born pour les 4 couches de valence de la molécule : 1b₁, 3a₁, 1b₂ et 2a₁. L'ionisation de la couche K de l'oxygène est simulée dans l'approximation de la théorie de la BEA (Binary Encounter Approximation).

4.1 - Sections efficaces différentielles inélastiques dans le cadre de la théorie de Born

La section efficace différentielle des collisions inélastiques dans l'eau est obtenue à partir de la formule suivante :

$$\left(\frac{d\Sigma}{dE}\right)_{total} = \left(\frac{d\Sigma}{dE}\right)_{valence\ Ionisation} + \left(\frac{d\Sigma}{dE}\right)_{coucheK\ Ionisation} + \left(\frac{d\Sigma}{dE}\right)_{coucheK\ valence\ Excitation} \quad (5.59)$$

Ionisation des couches de valence et excitation de la molécule d'eau

La théorie de Born, déjà utilisée dans le cas des protons, est aussi appliquée dans le cas des électrons. La section efficace différentielle double est alors donnée par l'expression suivante [DIN98]:

$$\frac{d^2\Sigma}{dE.dK} = \frac{1}{\pi \cdot a_0 \cdot T} \frac{\eta_2(E, K)}{K} \quad (5.60)$$

a_0 est le rayon de Bohr ($5,29 \cdot 10^{-11}$ mètre)

E est l'énergie transférée de la particule incidente à une particule du milieu traversé

K est la magnitude du moment transféré de la particule incidente à une particule du milieu traversé

T est l'énergie cinétique de l'électron incident

$\eta_2(E, K) = \text{Im}\left[-\frac{1}{\varepsilon(E, K)}\right]$ est la surface de Bethe (voir Section 2.4 de ce chapitre), caractéristique du milieu traversé (eau liquide).

En intégrant entre K_{\min} et K_{\max} l'expression (5.60) on obtient la section efficace simple en fonction de l'énergie transférée:

$$\frac{d\Sigma}{dE} = \frac{1}{\pi \cdot a_0 \cdot T} \int_{K_{\min}}^{K_{\max}} \eta_2(E, K) \frac{dK}{K} \quad (5.61)$$

avec

$$K_{\min} = \frac{\sqrt{2m}}{\hbar} (\sqrt{T} - \sqrt{T-E})$$

$$K_{\max} = \frac{\sqrt{2m}}{\hbar} (\sqrt{T} + \sqrt{T-E})$$

Où m est la masse de l'électron incident

La figure (92) représente la section efficace différentielle simple pour un électron incident de 1 KeV (courbe rouge). Cette section efficace est exprimée en fonction du transfert d'énergie. La section efficace différentielle totale est la somme de :

- la section efficace pour les cinq états d'excitation (A1B1, B1A1, Ryd A+B, Ryd C+D et la bande diffuse) en rouge,
- les sections efficaces différentielles d'ionisation des couches (1b₁, 3a₁, 1b₂) de la molécule d'eau, en vert, bleu et marron, respectivement. La section efficace d'ionisation de la couche 2a₁ étant faible, n'est pas montrée sur cette figure.

La figure (93) montre la section efficace différentielle en fonction du transfert d'énergie, pour des électrons incidents de **1 KeV**, **500 eV**, **300 eV** et **100 eV**. On remarque que le maximum de la section efficace est souvent situé au voisinage de **~25 eV**. Ainsi la plupart des électrons produits dans le milieu sont des électrons de très faibles énergies.

Dans la figure (93), on remarque que la section efficace différentielle pour chaque couche s'étend jusqu'aux très faibles énergies (7 eV). Afin d'éviter les contributions irréelles des couches, en-dessous de leurs énergies de liaisons, les sections efficaces ont été tronquées. Les parties coupées des sections efficaces ont été redistribuées sur des états d'ionisations plus faibles et sur les états d'excitations, la procédure a été détaillée dans le paragraphe 2.4.2 de ce chapitre. Les résultats sont montrés sur la figure (94).

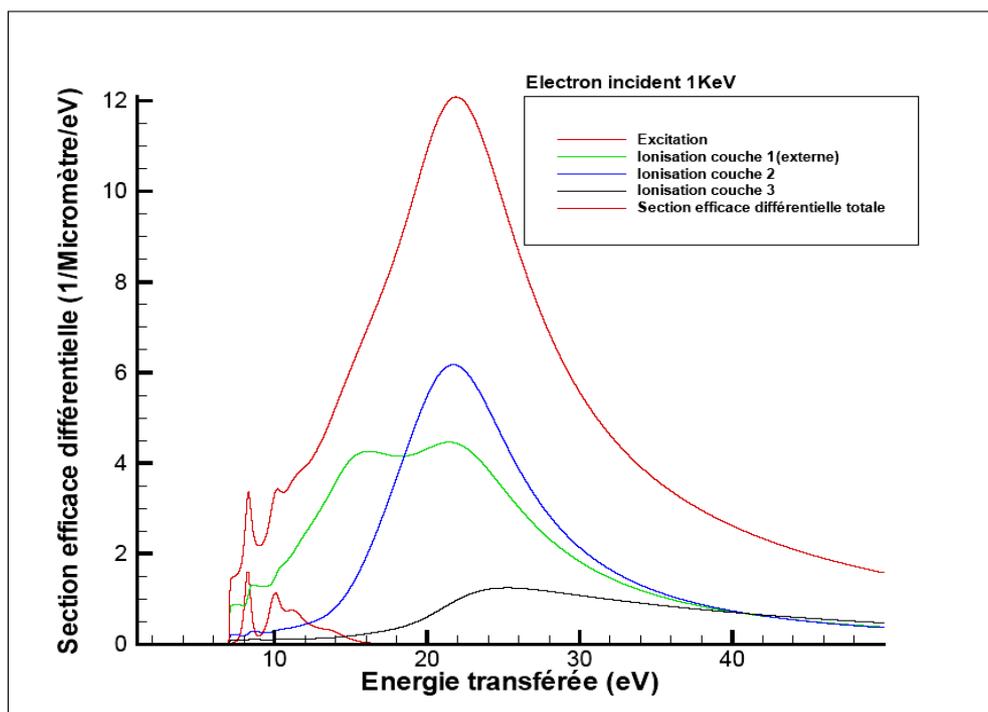


Figure (92): Section efficace différentielle, pour un électron incident de 1KeV. En rouge la section efficace pour les cinq états d'excitation ($A1B1$, $B1A1$, Ryd $A+B$, Ryd $C+D$ et la bande diffuse). En vert, bleu et marron, respectivement, les sections efficaces différentielles d'ionisation des couches ($1b_1$, $3a_1$, $1b_2$) de la molécule d'eau.

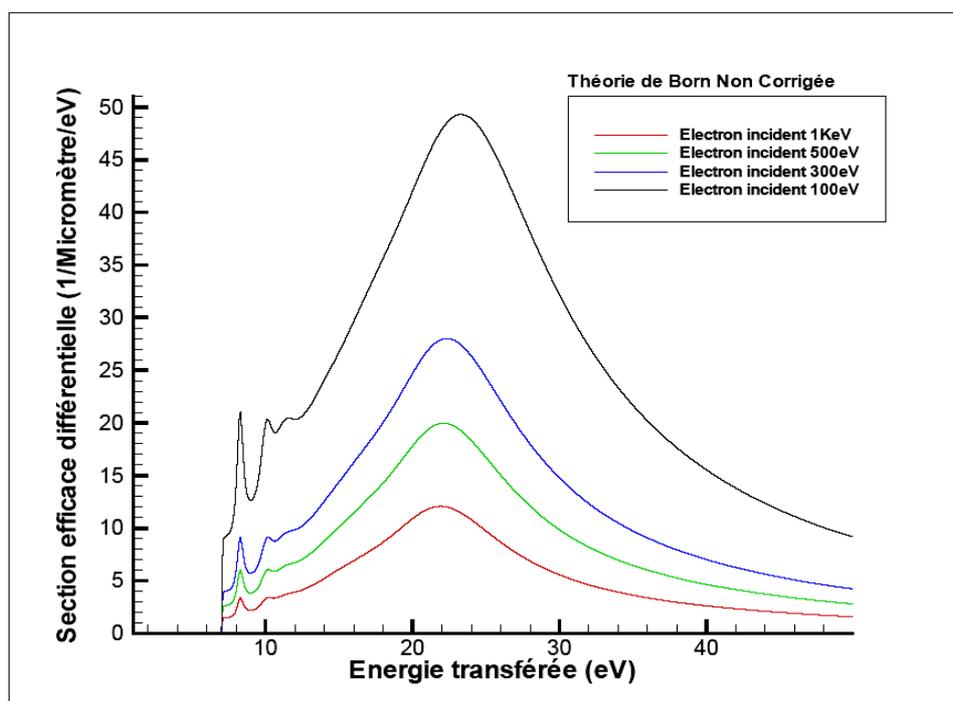


Figure (93): Section efficace différentielle en fonction de l'énergie transférée, pour des électrons incidents d'énergie 1 KeV, 500 eV, 300 eV et 100 eV.

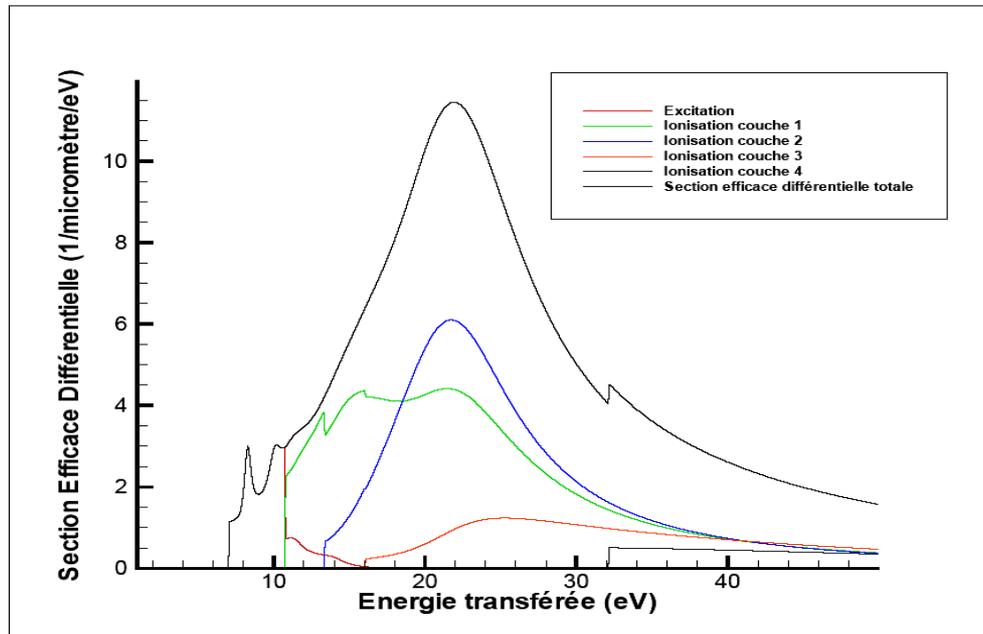


Figure (94): Section efficace différentielle d'ionisation. La partie tronquée de la section efficace d'un état quelconque est redistribuée sur les sections efficaces des états plus faibles.

Ionisation de la couche K

Pour l'ionisation de la couche K, les transferts d'énergie sont relativement grands, on peut alors utiliser la théorie de la BEA (« *Binary Encounter Approximation* ») ou l'approximation de collision binaire, qui traite la collision entre l'électron incident et l'électron cible en négligeant l'effet du milieu environnant. La section efficace différentielle est alors donnée par la formule suivante proposée dans les rapports *ICRU (1996)* [ICR96]:

$$\frac{d\Sigma_K}{dE} = \frac{4\pi\alpha_0 R^2 N}{T} \frac{nT}{T+B+U} \times \left\{ \left[\frac{1}{E^2} - \frac{1}{E(T-E+B)} + \frac{1}{(T-E+B)^2} \right] + \frac{4U}{3} \left[\frac{1}{E^3} + \frac{1}{(T-E+B)^3} \right] \right\} \quad (5.62)$$

où :

B est l'énergie de liaison de l'électron à la couche K (539.7eV),

U est l'énergie cinétique moyenne de l'électron (793.4eV),

n est le nombre total d'électrons sur la couche K (2),

α_0 est le rayon de Bohr,

R est la constante de Rydberg,

N est le nombre de molécules d'eau par unité de volume ($3,343 \cdot 10^{22}$ molécules / cm^3)

E est l'énergie transférée

T est l'énergie de l'électron incident

L'expression précédente n'est applicable que dans le cas où $T \gg B$ et pour des transferts d'énergie E plus grands que l'énergie de liaison de la couche K ($E > 539.7$ eV).

4.2 - Sections efficaces totales inélastiques dans le cadre de la théorie de Born

La section efficace totale des collisions inélastiques est obtenue en intégrant la section efficace différentielle par rapport à l'énergie transférée, entre B_j , l'énergie de liaison de la couche considérée et $(T + B_j)/2$, T étant l'énergie cinétique de l'électron incident. Comme dans le cas des protons, le calcul de l'intégrale est fait par la méthode des trapèzes.

La figure (95) montre la section efficace totale (en $1/\mu\text{m}$) pour les collisions inélastiques des électrons dans l'eau. On peut voir aussi les sections efficaces partielles relatives à chacune des quatre couches de valence de la molécule d'eau ($1b_1$, $3a_1$, $1b_2$ et $2a_1$). La section efficace d'ionisation de la couche K étant relativement faible n'apparaît pas sur la figure. Les sections efficaces d'excitation pour les couches $A1B1$, $B1A1$, Ryd A+B, Ryd C+D et la bande diffuse, sont représentées à part dans la figure (96).

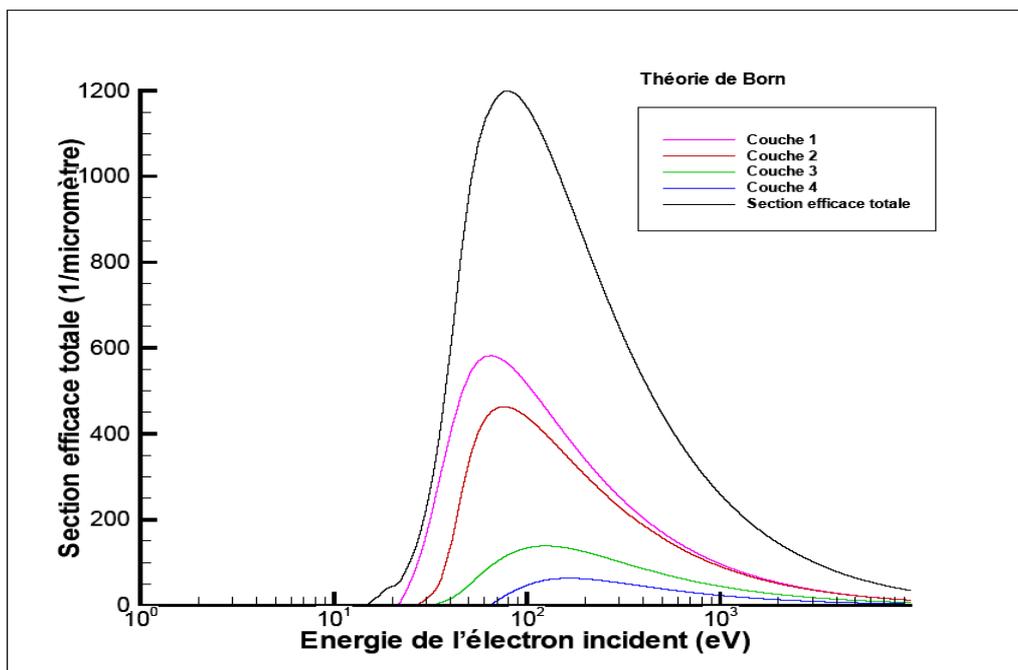


Figure (95): Section efficace totale de collisions inélastiques des électrons dans l'eau liquide. On peut voir aussi les sections efficaces partielles d'ionisation de chaque couche de valence de la molécule d'eau (La section efficace de la couche K n'apparaît pas car elle est relativement faible). Les excitations n'apparaissent pas dans cette figure car leurs contributions sont relativement faibles, elles sont représentées dans la figure (96).

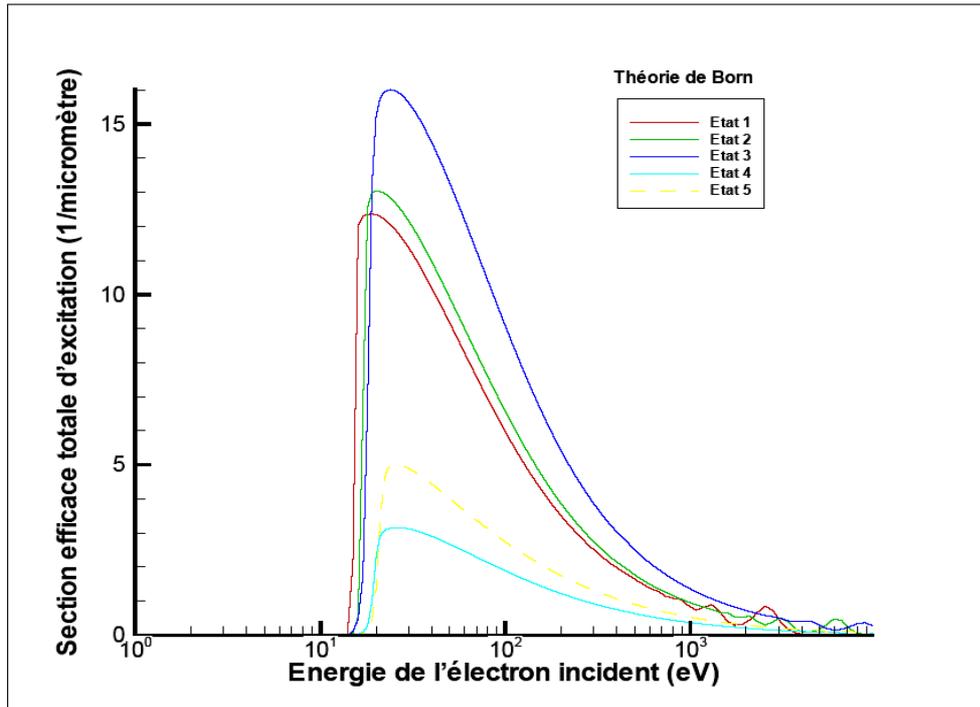


Figure (96): Sections efficaces partielles d'excitation de la molécule d'eau, calculées suivant la théorie de Born.

4.3 - Corrections appliquées à la théorie de Born

4.3.1 - Corrections aux faibles énergies : formule de Paretzke

L'approximation de Born devient de plus en plus inapplicable pour les électrons incidents avec de faible énergie cinétique, la section efficace devient largement surestimée autour de **100 eV** (deux fois plus grande que les valeurs expérimentales). Malheureusement, Il n'existe pas de théorie applicable aux basses énergies, on applique alors une correction semi empirique. Ce modèle a été établi par *Paretzke (1988)* [PAR88], en se basant sur des données expérimentales des interactions des électrons avec la vapeur d'eau. Le facteur correctif Φ_j est obtenu comme suit:

$$\begin{aligned} \text{Si } T \leq E_j \text{ alors } \Phi_j &= 0 \\ \text{Si } T > E_j \text{ alors } \Phi_j &= 1 - \exp[d_j(T/E_j - 1)] \end{aligned} \quad (5.63)$$

T étant l'énergie cinétique de l'électron incident

E_j étant l'énergie d'excitation ou d'ionisation de l'état considéré

d_j est une constante relative à chaque couche

Les valeurs de E_j et d_j sont données dans les tables suivants :

Excitations (j)	d_j	E_j
1	-0.25	8.17
2	-0.25	10.13
3	-0.25	11.31
4	-0.25	12.91
5	-0.25	14.50

Tableau (5.8a): Paramètres du terme de correction des sections efficaces, pour les cinq états d'excitation.

Ionisations (j)	d_j	E_j
6	-0.14	10.79
7	-0.18	13.39
8	-0.21	16.05
9	-0.40	32.30

Tableau (5.8b): Paramètres du terme de correction des sections efficaces pour les états d'ionisation.

Finalement la section efficace différentielle corrigée est obtenue par la relation suivante :

$$\frac{d\Sigma}{dE} = \sum_j \Phi_j(T) \frac{d\Sigma_j}{dE} \quad (5.64)$$

La figure (97) montre les sections efficaces totales obtenues en utilisant ce terme correctif. On peut voir aussi en pointillé, la section efficace totale non corrigée. On remarque qu'autour des **100 eV**, d'énergie incidente, le décalage entre les deux courbes (section efficace totale avec correction et celle sans correction) est de l'ordre de **30%**.

La figure (98) montre la section efficace différentielle corrigée avec le modèle de *Paretzke*, pour plusieurs énergies d'électron incident. Les sections efficaces non corrigées sont aussi représentées afin de préciser l'effet du terme correctif sur le modèle.

En fait, plus l'énergie incidente T est grande, plus le terme exponentiel dans l'expression (5.63) va diminuer et le facteur Φ_j tendra vers ~ 1 . Ceci est visible sur la figure (98) où on peut voir que la correction devient de plus en plus importante aux faibles énergies incidentes (**<100 eV**) et elle n'a pas un effet important pour des énergies au dessus des **~500 eV**. Ce modèle de correction a été utilisé aussi par *M.Dingfelder* dans le code PARTRAC.

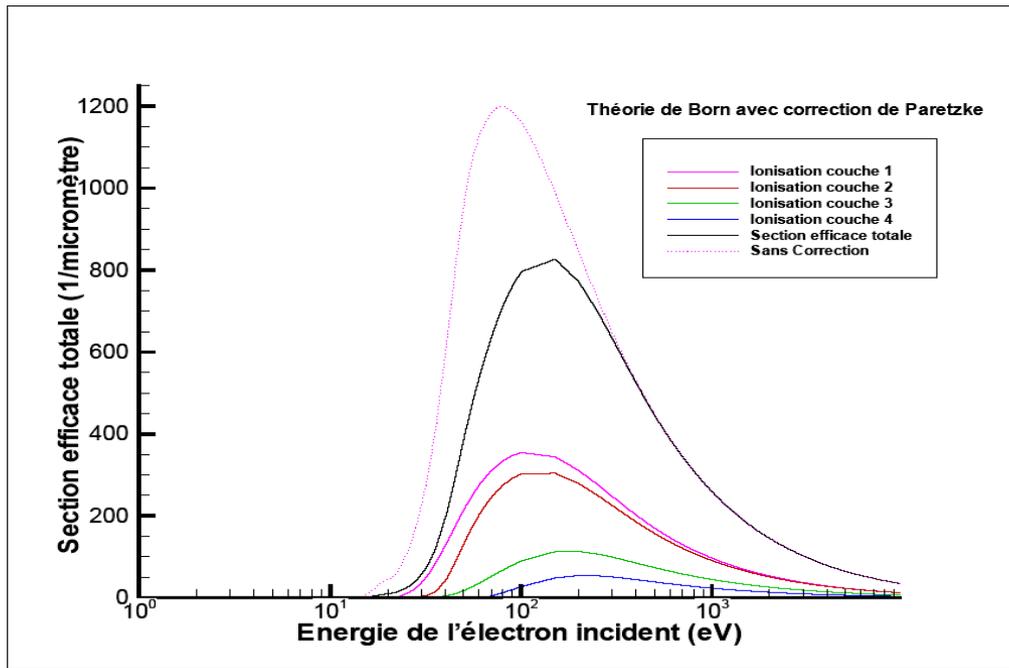


Figure (97): Section efficace totale corrigé suivant le modèle de Paretzke et al [PAR88], on peut voir aussi la section efficace totale sans correction (en pointillé) et les sections efficaces partielles d'ionisations.

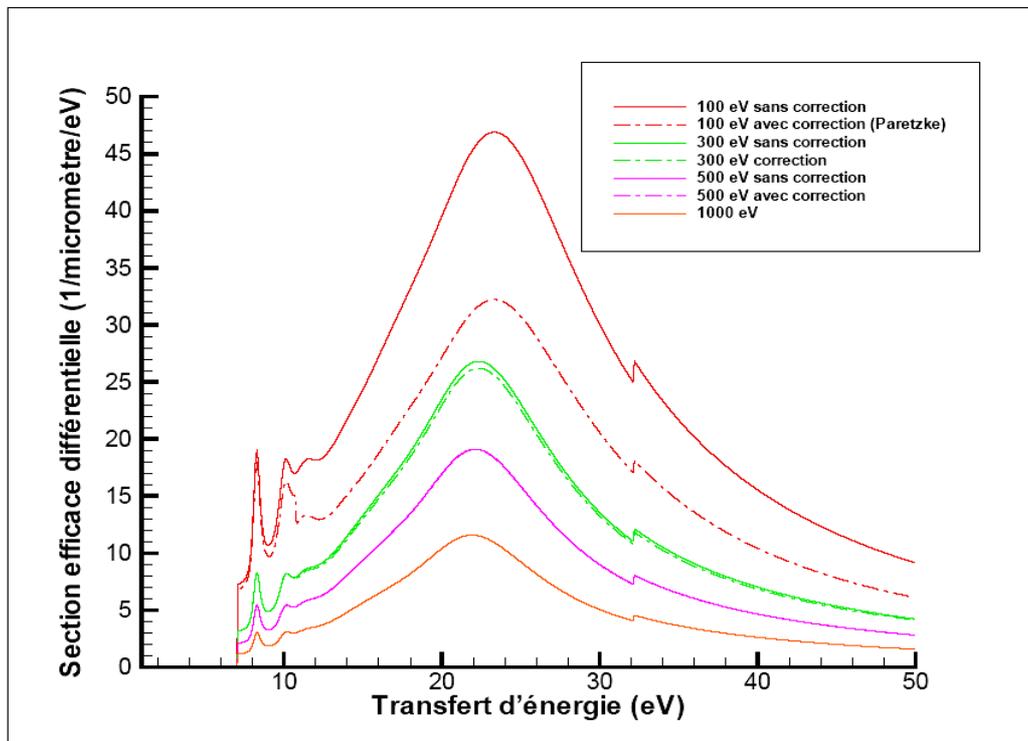


Figure (98): Section efficace différentielle pour des électrons incidents avec des énergies différentes. On peut voir les sections efficaces non corrigées (traits) et celles corrigées avec le modèle de Paretzke [PAR88] (pointillé).

4.3.2 - Section efficace d'échange d'électrons

Pour des collisions ionisantes, avec un grand transfert d'énergie, la distinction entre l'électron incident et l'électron éjecté devient difficile. Pour tenir compte de ce fait, on ajoutera à la section efficace un terme appelé section efficace d'échange d'électrons.

Il existe plusieurs modélisations de cette section efficace, comme par exemple la formule adoptée par *M.Dingfelder* [DIN97] qui est exprimée comme suit :

$$\frac{d\Sigma_{ech}^j}{dE} = \frac{d\Sigma^j}{dE}(E, T) + \frac{d\Sigma^j}{dE}(T + E_j - E, T) - \left(1 - \sqrt{\frac{E_j}{T}}\right) \cdot \left(\frac{d\Sigma^j}{dE}(E, T) \cdot \frac{d\Sigma^j}{dE}(T + E_j - E, T)\right)^{1/2} \quad (5.65)$$

Où E_j est l'énergie de liaison de la couche j

Un autre modèle a été utilisé par *D.Emfietzoglou* [EMF3a] :

$$\frac{d\Sigma_{ech}^{(j)}(W, T)}{dW} = \frac{d\Sigma^{(j)}(T - W - E_j, T)}{dW} - \left[\frac{d\Sigma^{(j)}(W, T)}{dW} \times \frac{d\Sigma^{(j)}(T - W - E_j, T)}{dW} \right]^{1/2} \quad (5.66)$$

Les résultats des deux formules (5.65) et (5.66), ne sont pas très différents, on se contentera alors de montrer l'effet de leurs utilisations, sur la section efficace d'une manière générale, sans détailler les résultats de chacune d'elles.

La figure (99) montre la section efficace totale pour les collisions inélastiques avec échange d'électron.

La figure (100) montre la section efficace totale non corrigée, la section efficace corrigée suivant le modèle de *Paretzke*, et la section efficace à laquelle a été ajoutée le terme d'échange d'électron. Nous remarquons que sans l'utilisation des corrections, la section efficace est relativement grande, d'où la possibilité d'une surestimation des sections efficaces par rapport aux résultats expérimentaux.

4.4 - Modèles semi empiriques pour les sections efficaces d'excitation

Pour les pertes d'énergie par excitation, il est possible d'utiliser des modèles semi empiriques sur un large domaine d'énergie. Ces modèles sont ajustés de manière à donner des résultats très proches des données expérimentales et sont représentés sous forme de formule analytique ce qui facilite leur utilisation dans les codes Monte Carlo par rapport à la théorie de Born dont le calcul est plus compliqué et consommateur de temps.

Deux modèles peuvent être proposés : le modèle de *Miller & Green (1973)* [MIL73] ajusté pour les électrons et la formule semi empirique utilisée par *D.Emfietzoglou* [EMF00].

Suivant le modèle de *Miller & Green* la section efficace d'excitation d'un état j est donnée par l'expression suivante :

$$\sigma_{exc}^{electron}(T) = \frac{\sigma_0(Za)^\Omega (T - E_j)^\nu}{J^{\Omega+\nu} + T^{\Omega+\nu}} \quad (5.67)$$

Où T est l'énergie cinétique de l'électron incident ; les autres paramètres sont les mêmes que ceux utilisés dans le cas des protons.

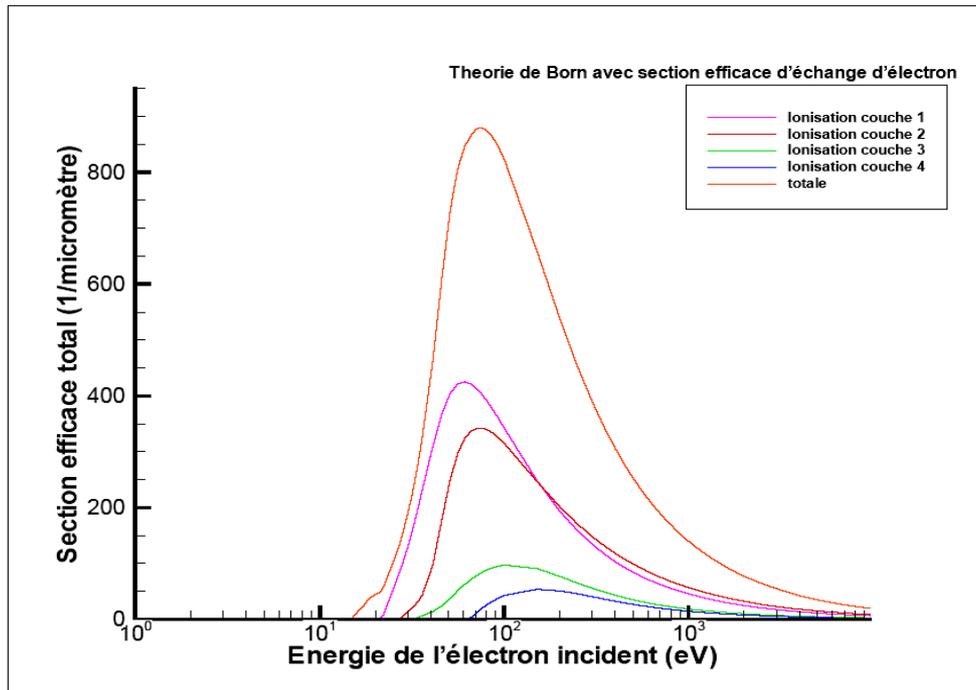


Figure (99): Section efficace totale d'ionisation avec échange d'électrons

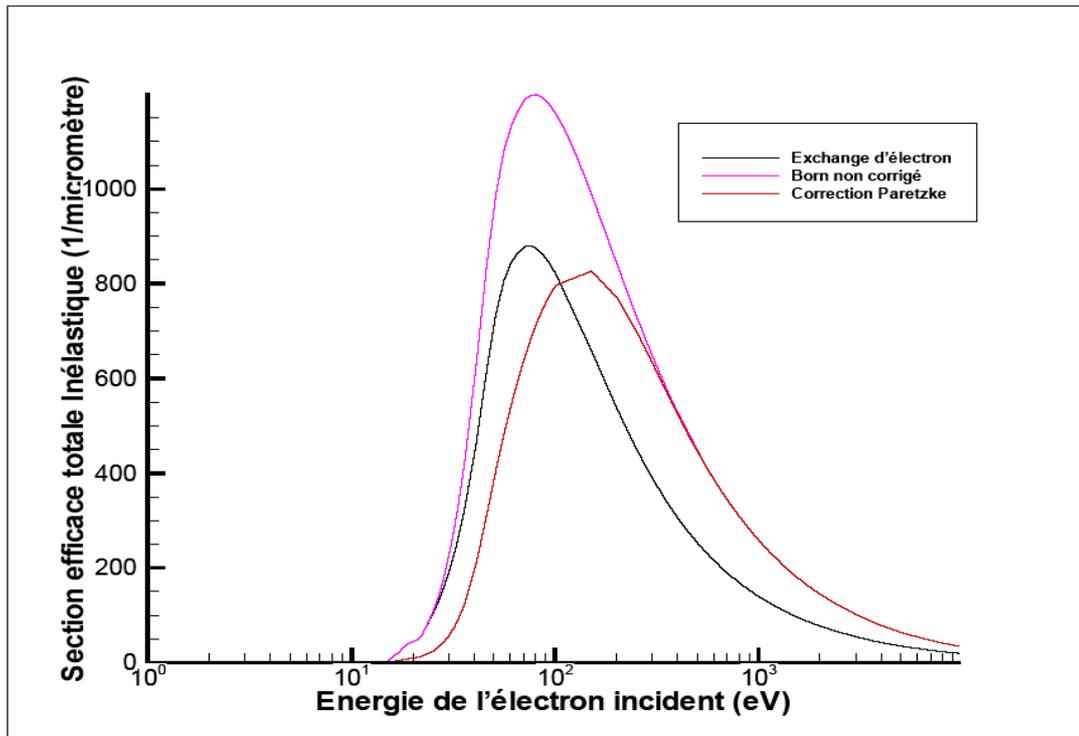


Figure (100): Comparaison entre la section efficace totale d'ionisation sans correction, celle corrigée suivant le modèle de Paretzke et celle qui tient compte de l'échange d'électrons.

La figure (101) montre les sections efficaces d'excitation pour les cinq états de la molécule d'eau ainsi que la section efficace totale d'excitation suivant le modèle de *Miller & Green (1973)*.

Un autre modèle semi empirique adopté par *D.Emfietzoglou (2003)* est exprimé par la formule suivante :

$$\Sigma_j = \frac{A_j}{2\pi\alpha_0} (B_j/T) \ln\left(C_j \frac{T}{R}\right) [1 - (B_j/T)]^{P_j} \quad (5.68)$$

Les paramètres utilisés dans l'expression (5.66) sont montrés dans la table suivante :

Excitation j	A_j	C_j	P_j	$B_j(eV)$
1	0.0205	4.9801	0.4757	8.22
2	0.0209	3.3850	0.3483	10.00
3	0.0130	2.8095	0.4443	11.24
4	0.0026	1.9242	0.3429	12.61
5	0.0025	3.4624	0.4379	13.77

Table (5.9): Paramètres utilisés dans la formule de *Emfietzoglou* pour le calcul de la section efficace totale d'excitation pour la molécule d'eau (cinq états d'excitation).

La figure (102) montre la section efficace d'excitation obtenue par la formule d'*Emfietzoglou* pour cinq états d'excitation de la molécule d'eau par des électrons. La figure (103) compare cette section efficace à celle obtenue suivant la théorie de *Born*. La section efficace obtenue par la formule de *Miller & Green* présente un grand décalage des deux autres modèles. Dans nos simulations on utilisera l'expression (5.66) adoptée par *Emfietzoglou (2003)*.

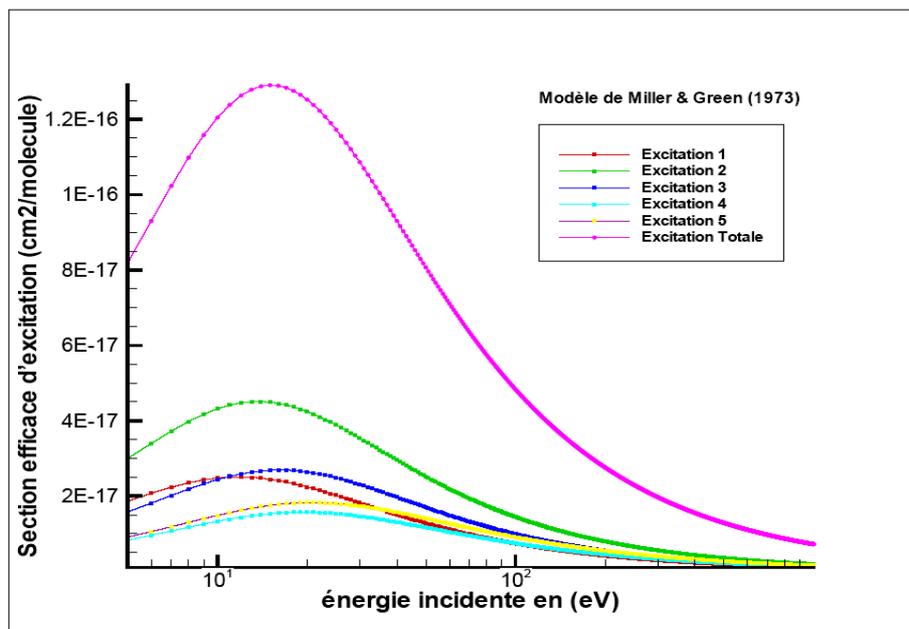


Figure (101): Section efficace d'excitation de l'eau liquide par des électrons incidents, calculée suivant le modèle de *Miller & Green (1973)* [MIL73]

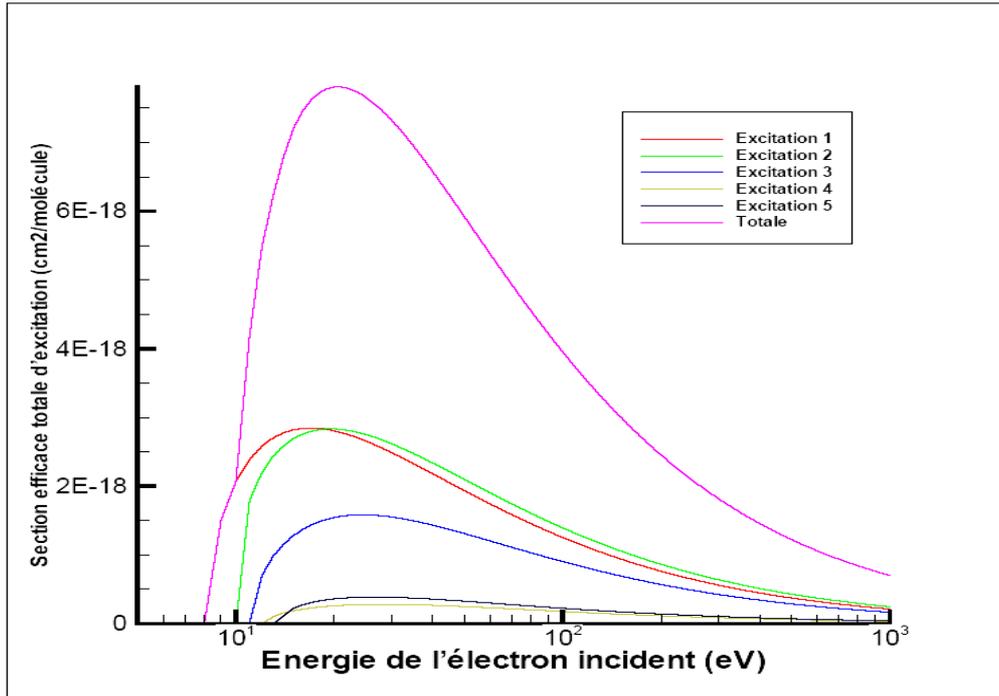


Figure (102): Section efficace totale d'excitation de la molécule d'eau par un électron incident, obtenue suivant la formule d'Emfietzoglou [EMF03a].

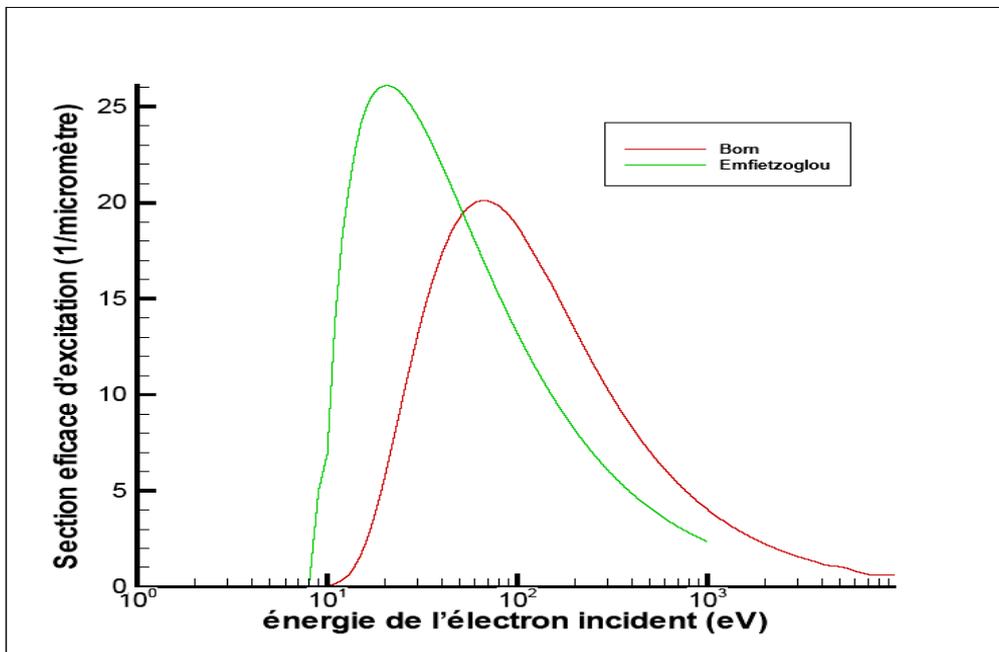


Figure (103): Comparaison entre la section efficace d'excitation obtenue suivant la théorie de Born et le modèle d'Emfietzoglou, pour des électrons dans l'eau.

4.5 - Sections efficaces élastiques

Les collisions élastiques ont été négligées dans le cas des protons. Mais dans le cas des électrons elles sont importantes et deviennent dominantes dans le domaine des basses énergies.

Il existe plusieurs modèles semi empiriques pour les calculs des collisions élastiques. Ces modèles coïncident, plus ou moins, avec les données expérimentales suivant les domaines d'énergie de l'électron incident. Par exemple, la formule proposée par *Brenner et Zaider (1983)* [BRE83], est applicable pour des électrons dont l'énergie cinétique est plus faible que **200 eV**, elle est exprimée comme suit :

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} \propto R(T) \times \left[\frac{1}{(1+2\gamma(E)-\cos\theta)^2} + \frac{\beta(E)}{(1+2\delta(E)+\cos\theta)^2} \right] \quad (5.69)$$

Avec :

$$R(T) = \frac{Z(Z+1)e^4}{4T^2} \quad (5.70)$$

Les coefficients $\gamma(E)$ $\beta(E)$ et $\delta(E)$ sont exprimés sous formes de développements :

$$\beta(E) = \exp\left(\sum_{n=0}^4 \beta_n E^n\right)$$

$$\delta(E) = \exp\left(\sum_{n=0}^4 \delta_n E^n\right)$$

$$\gamma(E) = \exp\left(\sum_{n=0}^5 \gamma_n E^n\right) \text{ pour } 0.35eV \leq E \leq 10eV$$

$$\gamma(E) = \exp\left(\sum_{n=0}^4 \gamma_{n+6} E^n\right) \text{ pour } 10eV < E \leq 100eV$$

$$\gamma(E) = \left(\sum_{n=0}^2 \gamma_{n+1} E^n\right) \text{ pour } 100eV < E \leq 200eV$$

Avec les valeurs des coefficients rassemblés dans les table suivants :

$$\beta_0 = 7.51525 \quad \beta_1 = -0.419122$$

$$\beta_2 = 7.2017 \times 10^{-3} \quad \beta_3 = -4.646 \times 10^{-5}$$

$$\beta_4 = 1.02897 \times 10^{-7}$$

$$\delta_0 = 2.9612 \quad \delta_1 = -0.26376 \quad \delta_2 = 4.307 \times 10^{-3}$$

$$\delta_3 = -2.6895 \times 10^{-5} \quad \delta_4 = 5.83505 \times 10^{-8}$$

$$\begin{array}{lll}
 \gamma_0 = -1.7013 & \gamma_1 = -1.48284 & \gamma_2 = 0.6331 \\
 \gamma_3 = -0.10911 & \gamma_4 = 8.358 \times 10^{-3} & \gamma_5 = -2.388 \times 10^{-4} \\
 \gamma_6 = -3.32517 & \gamma_7 = 0.10996 & \gamma_8 = -4.5255 \times 10^{-3} \\
 \gamma_9 = 5.8372 \times 10^{-5} & \gamma_{10} = -2.4659 \times 10^{-7} & \gamma_{11} = 2.4775 \times 10^{-2} \\
 \gamma_{12} = -2.96264 \times 10^{-5} & \gamma_{13} = -1.20655 \times 10^{-7} &
 \end{array}$$

Pour les électrons dont l'énergie cinétique dépasse les **200eV**, on utilisera la section efficace de diffusion de *Rutherford* comme décrit dans les papiers d'*Emfietzoglou* [EMF00]:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} \propto \frac{R(T)}{[1 + 2n(T) - \cos\theta]^2} \quad (5.71)$$

Avec :

$$n(T) = \frac{(a_1 + a_2 \ln T)KZ^{2/3}}{(T/mc^2)(2 + T/mc^2)} \quad (5.72)$$

$$a_1 = 1.64, \quad a_2 = 0.0525 \quad \text{et} \quad K = 1.7 \times 10^{-5}$$

La figure (104) montre les sections efficaces de collisions élastiques pour des électrons incidents avec différentes énergies cinétiques.

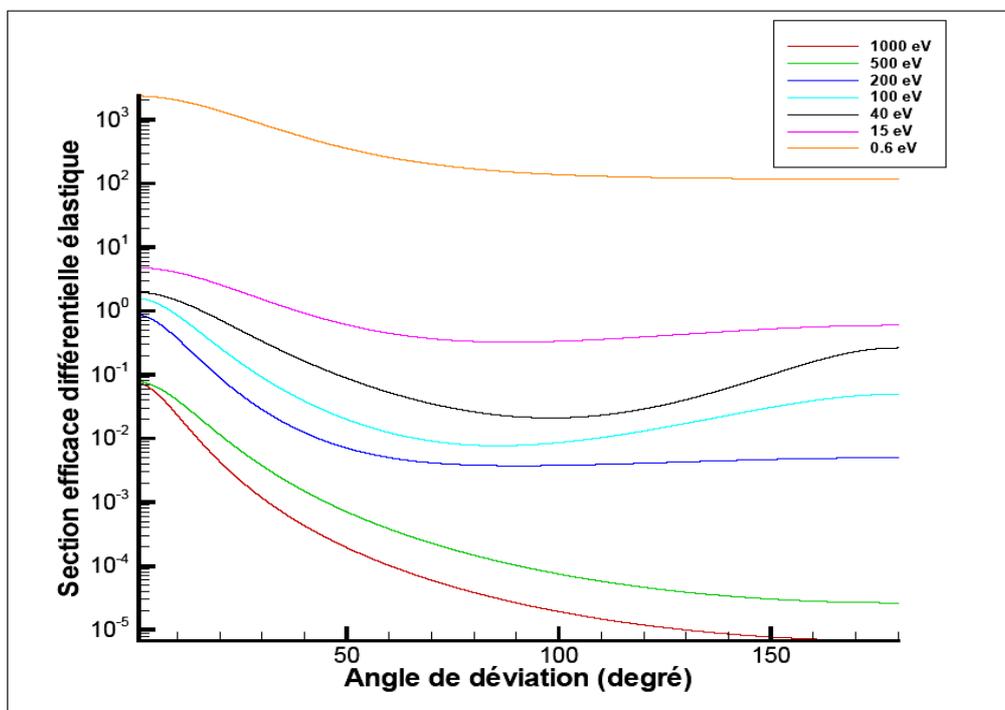


Figure (104): Section efficace différentielle élastique pour des électrons incidents avec différentes énergies cinétiques.

Pour représenter la section efficace totale de collision élastique, l'intégrale de la formule de *Rutherford* a été utilisée. On suppose que la formule est en bon accord avec les données expérimentales, comme mentionné dans *Senger et al. (1990)* [SEN90]. La section efficace élastique est représentée dans la figure (105).

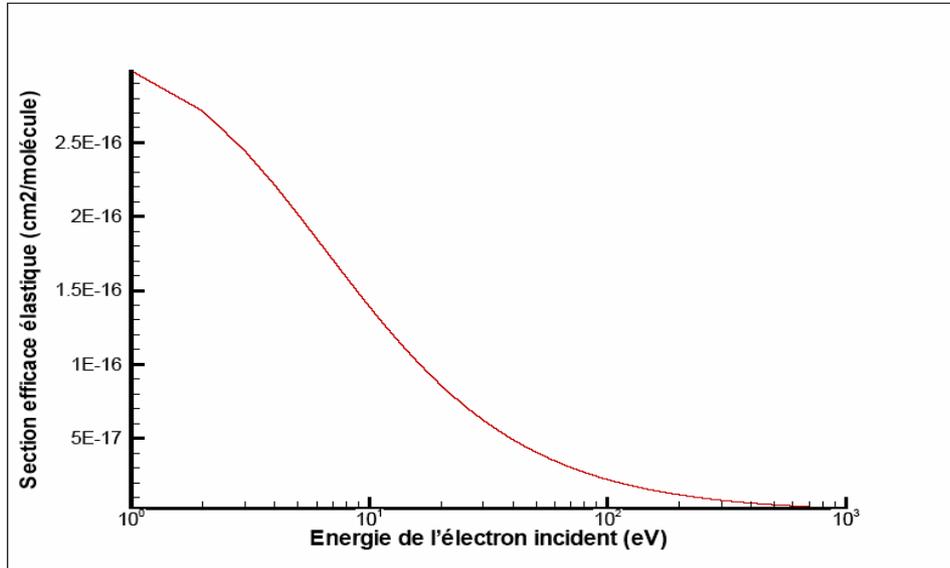


Figure (105): Section efficace totale des collisions élastiques pour les électrons dans l'eau liquide.

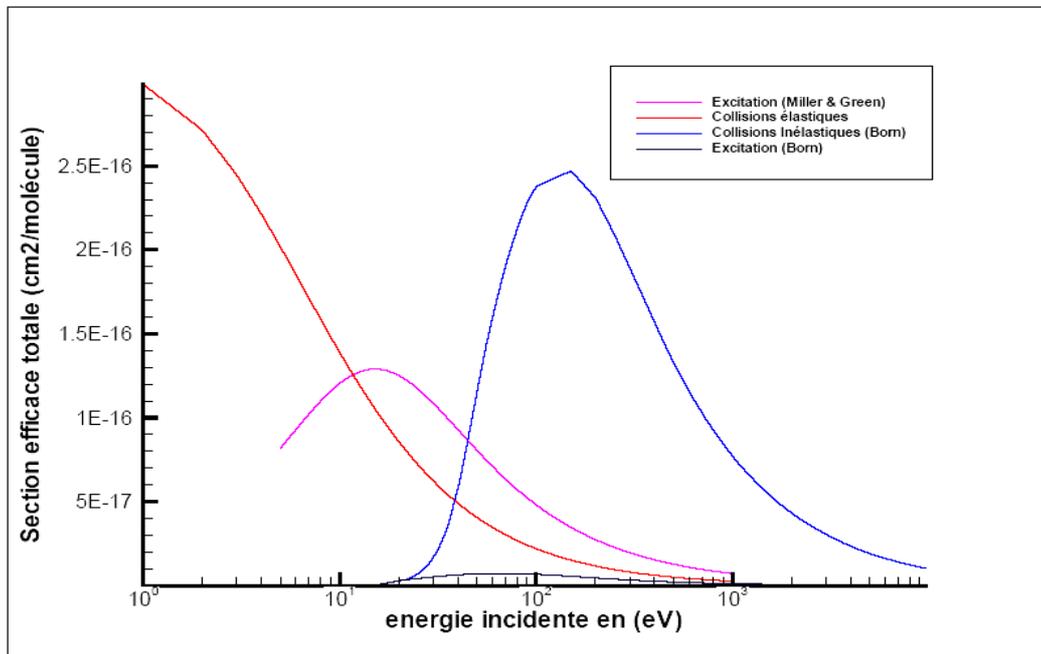


Figure (106): Comparaison entre la section efficace des collisions élastiques, celle des collisions inélastiques et la section efficace d'excitation, pour les électrons dans l'eau. On remarque le désaccord entre la section efficace de Miller & Green et celle obtenue suivant le modèle de Born pour l'excitation.

La figure (106) illustre une comparaison entre la section efficace totale des collisions élastiques, la section efficace totale des collisions inélastiques et la section efficace totale d'excitation obtenue par le modèle de *Miller & Green*. La section efficace d'excitation obtenue suivant la théorie de Born est aussi montrée sur la même figure.

4.6 - Pouvoir d'arrêt et « Straggling » des électrons

Le pouvoir d'arrêt est l'énergie perdue par l'électron par unité de longueur, durant son parcours dans un milieu quelconque. Le pouvoir d'arrêt dépend de la nature du milieu traversé, et de l'énergie de l'électron. Il est calculable à partir de la formule suivante :

$$\frac{dE}{dL} = \int_{E_{\min}}^{E_{\max}} E \frac{d\Sigma}{dE} dE \quad (5.73)$$

Le pouvoir d'arrêt pour les électrons dans l'eau est montré dans la figure (107). Le calcul a été fait suivant la théorie de *Born* sans correction et avec la correction de la formule de *Paretzke*. Les résultats sont comparés avec les données expérimentales de *Bolorizadeh & Rudd (1986)* [BOL86] sur les figures (107a) et (107b).

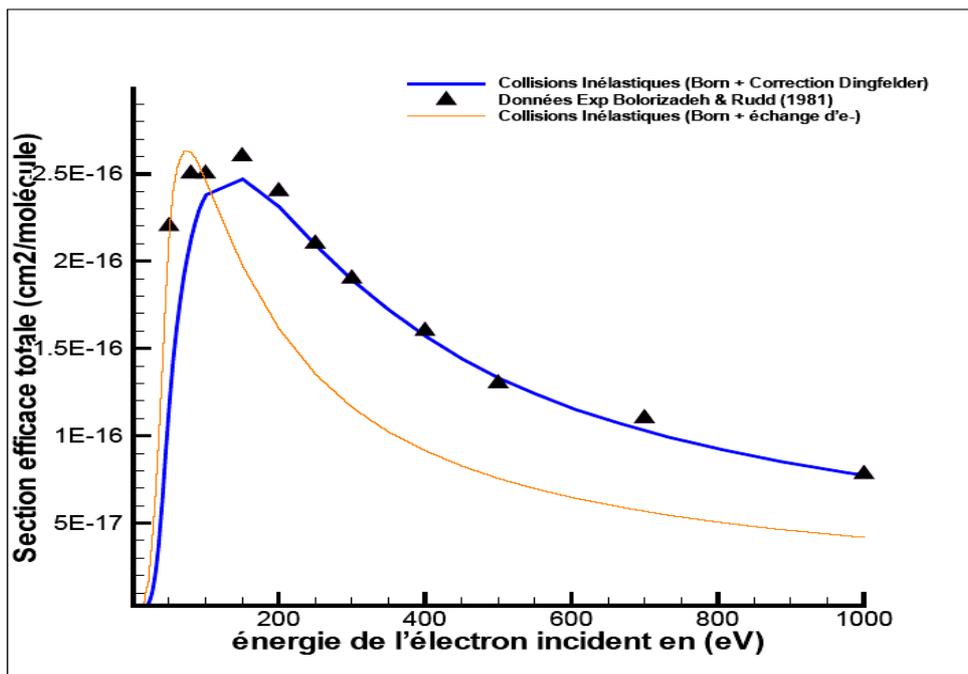


Figure (107a) : La section efficace totale des collisions inélastiques des électrons dans l'eau liquide. Cette section efficace est obtenue suivant la théorie de Born et corrigée suivant le modèle de *Paretzke*. Elle est comparée aux mesures expérimentales de *Bolorizadeh & Rudd (1985)* [BOL85]. On peut voir aussi la section efficace tenant compte de l'échange d'électron.

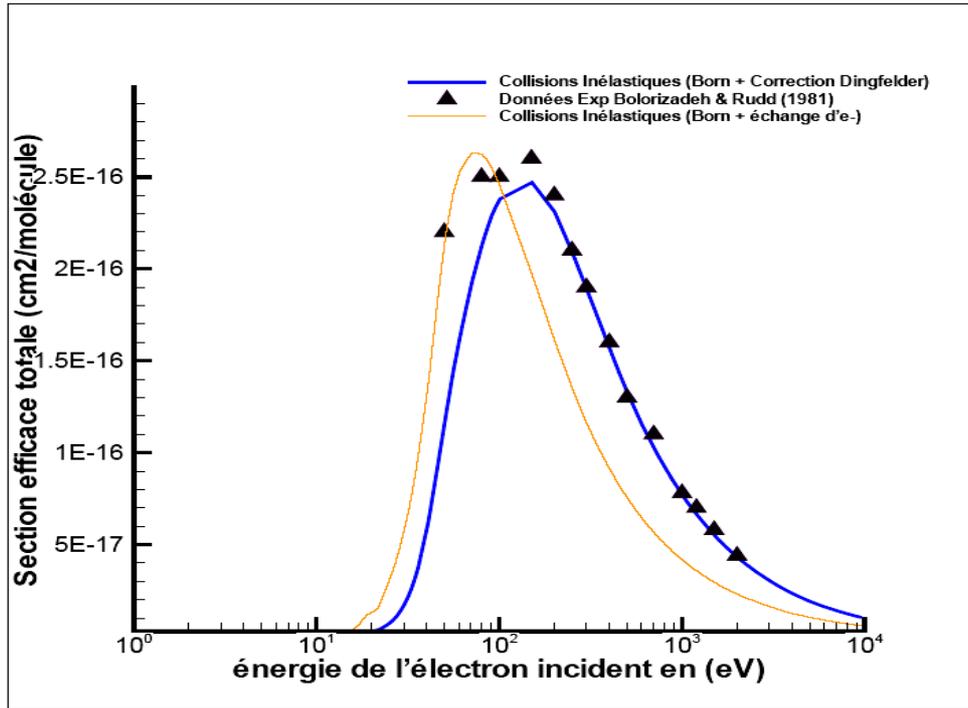


Figure (107b) : Section efficace totale corrigée pour les électron dans l'eau, comparée aux mesures expérimentales de Bolorizadeh & Rudd (1985) (échelle log-log).

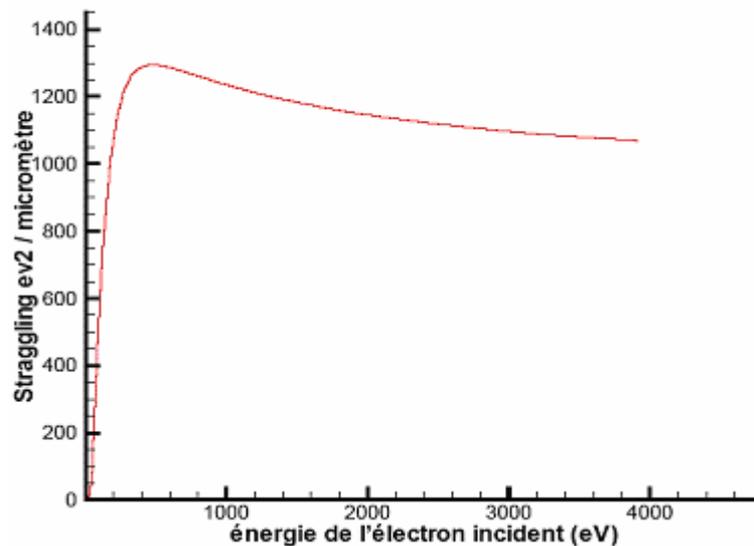


Figure (108): La fluctuation du pouvoir d'arrêt ou « Straggling » pour des électrons dans l'eau obtenu suivant l'expression (5.74).

Le « Straggling » représente la fluctuation du pouvoir d'arrêt des électrons suivant leur énergie. Le « Straggling » est obtenu par la formule suivante :

$$S = \int_{E_{\min}}^{E_{\max}} E^2 \frac{d\Sigma}{dE} dE \quad (5.74)$$

La figure (108) illustre le résultat de l'expression (5.74) pour des électrons dans l'eau suivant leur énergie cinétique.

5 - Implantation des sections efficaces des électrons et des protons dans GEANT4

5.1 - Bilan des nouveaux processus pour les électrons, les protons et les atomes d'hydrogène à basse énergie

La table ci-dessous résume l'ensemble des processus physiques pris en compte pour les protons, les électrons et les atomes d'hydrogène.

	Electrons	Protons (H ⁺)	Hydrogène (H)
Collisions Élastiques	Brenner (7.5 eV-200 eV) Emfietzoglou (>200 eV)	Négligées	Négligées
Excitation	Emfietzoglou Born (100 eV-10 keV)	Miller & Green	Négligée
		Born (100 eV-10 MeV)	
Augmentation de charge	Pas de transfert de charge	Dingfelder (100 eV - 2 MeV)	Pas d'augmentation de charge
Diminution de charge	Pas de transfert de charge	Pas de diminution de charge	Miller & Green Dingfelder (0.1 keV - 100 MeV)
Ionisation	Born (7.5 eV-10 keV)	Rudd (100 eV - 300 keV) Born (>300 keV)	Rudd (0.1 - 100 MeV)

Table (5.10) : Extensions des processus physiques apportées à GEANT4 pour des protons, des électrons et des atomes d'hydrogène dans l'eau.

Comme nous l'avons vu dans les paragraphes précédents, la théorie principale utilisée est la théorie de Born mais des modèles semi empiriques complètent le champ d'application de ces processus aux basses énergies.

Bilan des processus pour l'interaction des électrons

Comme le montre la table (5.10), l'interaction des électrons comprend les collisions élastiques, l'ionisation et l'excitation des molécules d'eau.

Le mécanisme de collision élastique est le mécanisme dominant en dessous de 1 keV. La section efficace totale de ce mécanisme est obtenue à partir de la formule de

Rutherford selon le modèle de D. Emfietzoglou [EMF00]. Ce modèle s'avère être valide jusqu'à des énergies de l'ordre de quelques électronvolts [SEN90].

Les distributions angulaires des électrons diffusés sont obtenues grâce à deux modèles de la section efficace différentielle, selon la gamme d'énergie. L'approche semi-empirique proposée par Brenner and Zaider est valide pour des énergie comprise entre 7.5 eV et 200 eV, alors que la formulation corrigée de Rutherford, proposée par est applicable entre 200 eV et 10 keV [BRE83].

La section efficace inélastique par excitation est modélisée dans la même gamme d'énergie que la section efficace de collision élastique, entre 7.5 eV et 10 keV. Le mécanisme prend en compte 5 niveaux d'excitation de la molécule d'eau : A1B1, B1A1, Ryd A+B, Ryd C+D et bandes diffuses. La section efficace inélastique par excitation peut être calculées suivant trois approches:

Une première approche est obtenue à partir d'un modèle semi-empirique proposé par Miller and Green, qui prend en compte les 5 niveaux d'excitations de la molécule d'eau (cités auparavant) [DIN00].

La seconde approche est basée sur la théorie de Born. Les sections efficaces d'excitation de chaque niveau d'excitation sont calculées numériquement au moyen de données fournies par M. Dingfelder et al [DIN97].

Et la troisième approche est une expression analytique ajustée présentée par D.Emfietzoglou [EMF00].

La section efficace inélastique par ionisation est modélisée dans la même gamme d'énergie en utilisant également la fonction de réponse diélectrique de l'eau liquide selon l'approximation de Born, en prenant en compte 4 couches de valence : $1b_1$, $3a_1$, $1b_2$ and $2a_1$. Par contre, l'ionisation de la couche K de l'oxygène est modélisée en utilisant la théorie de la BEA (Binary Encounter Approximation).

En pratique, le seuil de coupure utilisé pour tous ces processus est de ~ 15 eV malgré que les sections efficaces s'étendent jusqu'à 7.5 eV. En fait les électrons produits en dessous de 15 eV subissent un grand nombre de collisions élastiques sans perte d'énergie ce qui rend la simulation plus coûteuse en temps de calcul, en plus ces électrons n'ont pas un parcours assez important ils sont donc arrêtés sur place et leur énergie est déposée localement (à la position où ils ont été arrêtés).

Bilan des processus pour l'interaction des protons

Pour les protons, on utilise un seuil de 100 eV et les protons ayant une énergie inférieure à ce seuil sont arrêtés et leur énergie est déposée localement. Au delà de ce seuil, comme le montre la table (5.10), l'interaction des protons inclut les contributions de l'ionisation, de l'excitation et le transfert de charge.

Les collisions élastiques sont négligées pour les protons du fait de la différence de masse entre le proton incident et l'électron cible.

La section efficace d'excitation pour des protons peut être calculée suivant deux approches :

La première est basée sur la théorie de *Born* en suivant la même démarche que celle utilisée dans le cas des électrons.

La deuxième se sert du modèle de Miller & Green utilisé pour les électrons avec « a

speed scaling on the basis of the electron excitation cross sections » proposé par Dingfelder et Inokuti [MIL73] [DIN00].

La section efficace inélastique par ionisation est modélisée selon deux modèles :

Un modèle analytique semi empirique suggéré par Rudd, dont le domaine de validité s'étend entre 100 eV et 10 MeV (Dans le code il est utilisé pour des énergies entre 100eV et 300keV) [DIN00].

Ce modèle prend en compte les 5 couches d'ionisation : 4 couches de valence et couche K de l'oxygène. Des lois de conservations sont utilisées pour extraire les distributions angulaires des électrons secondaires.

Le second modèle pour le mécanisme d'ionisation par proton est basé sur la théorie de Born dans un domaine d'énergie comprise entre 300 keV et 100 MeV. Les sections efficaces sont calculées numériquement au moyen de données fournies par M. Dingfelder et al.

Un modèle analytique pour le mécanisme de transfert de charge a été proposé par M. Dingfelder [DIN00]. Ce modèle tient compte uniquement des couches de valence ($1b_1$, $3a_1$, $1b_2$ and $2a_1$) en négligeant la contribution de la couche K. Son domaine de validité est compris entre 100 eV et 10 MeV.

Bilan des processus pour l'interaction de l'hydrogène

En ce qui concerne les mécanismes induits par l'hydrogène, seuls les mécanismes d'ionisation et de « stripping » ont été considérés dans ce travail. Pour l'ionisation, on utilise le modèle de Rudd (le même que pour les protons) ajusté et un modèle semi empirique présenté par Dingfelder pour le « Stripping » [DIN00].

5.2 - Implantation des nouveaux processus dans GEANT4

Après avoir calculé les sections efficaces des interactions des protons et des électrons dans l'eau, ces interactions ont été introduites dans le code GEANT4 sous forme de processus physiques, l'ensemble constitue un package appelé GEANT4DNA. Les processus implémentés héritent tous de la classe « G4VDiscreteProcess » puisqu'ils sont des interactions discrètes qui se succèdent tout le long de la trajectoire.

L'implémentation est faite en se servant de la technologie des « classes templates » utilisées pour la première fois dans GEANT4. Cette manière de programmation offre une flexibilité encore plus importante que celle qui existe déjà dans GEANT4.

En fait, l'implémentation d'un processus est décomposée en plusieurs parties :

- On construit une classe « template » qui définit le processus d'une manière générale (Ionisation, Excitation, ...)
- On construit deux classes appelées « Polices » :
 - la première « CrossSectionPolicies » fournit les calculs numériques des valeurs des sections efficaces nécessaires pour le processus. Ces

sections efficaces peuvent être calculées suivant les modèles désirés, par exemple dans notre cas, le modèle de Rudd est utilisé pour l'ionisation par des protons de basses énergies. Si le calcul des sections efficaces est complexe, ce qui est le cas pour la théorie de Born, les sections efficaces sont calculées indépendamment dans un code à part, les valeurs sont stockées dans des fichiers de données de format ASCII, et l'utilisation de ces données pendant les simulations est gérée par la classe « CrossSectionPolicies » du processus utilisé. La section efficace totale est utilisée par la fonction « GetMeanFreePath » de la classe générale du processus, pour le calcul du libre parcours moyen. Et la section efficace différentielle est utilisée par la fonction « PostStepDoIt » de la classe du processus pour le calcul des pertes d'énergie.

- la deuxième « FinalStatePolicies » génère l'état final de la particule, c'est à dire les changements qui lui sont apportés, comme par exemple le changement de direction, le changement d'énergie, la génération des particules secondaires... Les informations finales des calculs numériques sont transmises à la classe du processus.

Un des avantages de cette procédure de programmation est qu'elle rend plus simple l'implémentation des types de processus utilisant plusieurs modèles de calculs. En effet, la partie commune du calcul est incluse dans la classe du processus et les calculs numériques qui dépendent des modèles utilisés sont fournis par différentes « polices » (une paire de « polices » par modèle). Cette méthode est donc particulièrement adaptée aux futurs extensions possibles du code et est aussi avantageuse du point de vue clarté et transparence de GEANT4.

La figure (109) représente l'architecture générale utilisée pour chaque processus implémenté.

Toutes les classes « G4DNA » héritent de la classe G4VDiscreteProcess, qui elle-même hérite de la classe principale des processus « G4VProcess ».

Une classe représentant un processus est une classe paramétrée (« Class template »), ses paramètres étant les sections efficaces et la génération de l'état final de la particule (direction, changement de charge, création de particules secondaires produites lors des collisions...). Les paramètres sont calculés et fournis par les classes « Policies ».

Donc, en résumé, la théorie de Born a été expliquée dans la première partie du chapitre, elle a été utilisée dans le cas des protons et des électrons dans la deuxième et la troisième partie pour le calcul des sections efficaces nécessaires pour les simulations Monte Carlo. Des modèles semi empiriques ont été utilisés pour le calcul des sections efficaces pour des domaines d'énergie où la théorie de Born n'est pas applicable. Les sections efficaces ont été validées en les comparant à plusieurs données expérimentales (ICRU, Rudd, ... voir les paragraphes précédents). Ces sections efficaces ont été introduites dans GEANT4 sous forme de nouveaux processus dans le cadre du package GEANT4DNA.

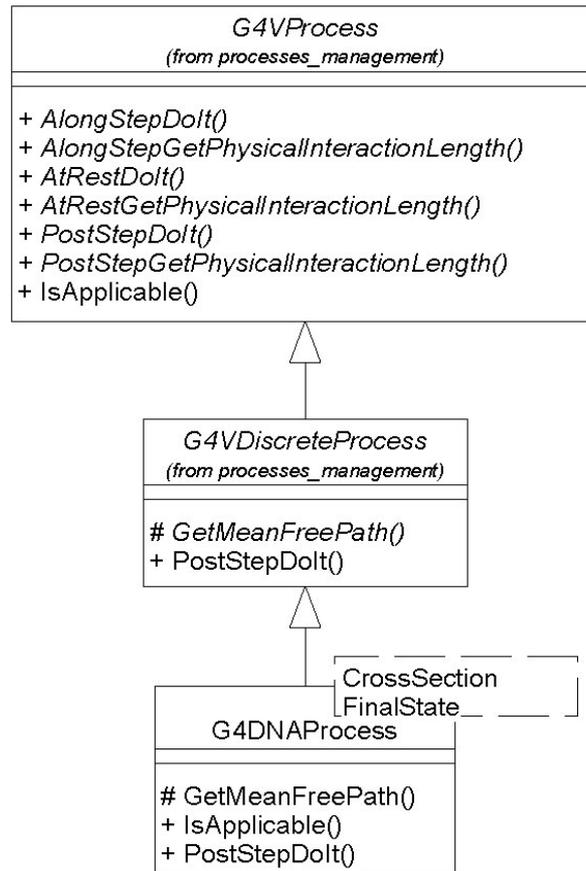


Figure (109) : Architecture utilisée pour les extensions GEANT4-DNA. Les processus sont des classes paramétrées, les paramètres sont les sections efficaces et l'état final de la particule suivie. Ces paramètres sont fournis par les classes « Policies » (voir le texte).

On dispose maintenant, d'un outil de simulation suffisamment puissant pour les calculs microdosimétriques. Ces calculs serviront à mieux comprendre les effets physiques qui se produisent lors des irradiations au niveau du noyau cellulaire et même au niveau de la molécule d'ADN.

En fait, dans le chapitre suivant on verra les résultats des calculs de toutes les grandeurs microdosimétriques déjà introduites dans le chapitre II. Ces grandeurs sont d'une grande importance pour la compréhension des courbes de survie cellulaire suite aux irradiations avec des neutrons de 14 MeV.

Les simulations détaillées au chapitre IV nous permettent de déduire le spectre de neutrons et de protons qui entrent dans la cellule pendant les irradiations ainsi que la dose macroscopique appliquée. Les trajectoires des protons nous intéressent particulièrement et seront simulées à part avec les processus GEANT4DNA d'une manière assez détaillée afin d'avoir une idée de leurs dépôts d'énergie dans la cellule. Les grandeurs dosimétriques, comme la fonction de proximité et les distributions de dépôts d'énergie, seront ensuite calculées à partir de ces trajectoires de protons à travers la cellule.

Références

- [BET30] Bethe H., *Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie*. Ann. Phys. (Leipzig) 5, 325-400, (1930).
- [BET33] Bethe H., In Geiger, H. Scheel, K. (Eds). *Handbuch der Physik*, Vol 24/1, Springer, Berlin, p273, (1933).
- [BET56] Bethe et Ashkin. *Experimental Nuclear Physics*, vol I Wiley, New York, p.166. (1956).
- [BOL86] Bolorizadeh M.A., Rudd M.E. Angular and energy dependence of cross sections for ejection of electrons from water vapor. II 15-150 keV proton impact. *Phys. Rev. A* 33, 888-892, (1986).
- [BRE83] D.J.Brenner, M.Zaider. A Computationally convenient parametrisation of experimental angular distributions of low energy electrons elastically scattered off water vapour. *Phys.Med.Bio.* vol 29 Num 4 443-447, (1983).
- [DIN97] Dingfelder M., Hantke D., Inokuti M., Interaction cross sections for electron inelastic scattering in liquid water. In: Goodhead D.T., Neill P.O, Menzel H. (Eds.), *Microdosimetry: An Interdisciplinary Approach*. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, pp. 23-26, (1997).
- [DIN98] Dingfelder M., Hantke D., Inokuti M., Paretzke H.G., Electron inelastic-scattering cross sections in liquid water. *Radiat. Phys. Chem.* 53, 1-18, (1998).
- [DIN99] Dingfelder M., Inokuti M., The Bethe surface of liquid water. *Radiat. Environ. Biophys.* 38, 93-96, (1999).
- [DIN00] M. Dingfelder, M. Inokuti, H.G. Paretzke. Inelastic-collision cross section of liquid water for interactions of energetic protons. *Rad Phys and Chem* 59, 255-275, (2000).
- [EMF96] D. Emfietzoglou, PhD Thesis Georgetown University, Washington, DC (1996).
- [EMF99] D. Emfietzoglou and M.Moscovitch, A potential application to the study of microscopic energy deposition in a solid by means of heavy charged-particle induced photochromic alterations in a tissue-equivalent matrix, *Phys.Med.Biol.*, 44, 207 (1999).
- [EMF00] D.Emfietzoglou, A Monte Carlo track structure code for electrons and protons in water: partitioning of energy and collision events, *Phys.MED.BIOL*, 45, 3171-3194, (2000).
- [EMF02a] D. Emfietzoglou and M. Moscovitch, Inelastic collision characteristics of electrons in liquid water. *Nucl. Instrum. Methods B*193, 71-78 (2002)

[EMF02b] D. Emfietzoglou, Semi-empirical inelastic cross sections for electron transport in liquid water. *Rad. Prot. Dosim*, 99, 39-46 (2002).

[EMF03a] D. Emfietzoglou et al., Monte Carlo simulation of the energy loss of low energy electrons in liquid water. *Phys. Med. Biol.* 48 2355-2371 (2003).

[EMF03b] D. Emfietzoglou, Inelastic cross-sections for electron transport in liquid water: A comparison of dielectric models. *Rad. Phys. Chem.* 66, 373-385 (2003).

[EMF03c] D. Emfietzoglou, M. Moscovitch, A. Pathak, Inelastic cross-sections of energetic protons in liquid water calculated by model dielectric functions and optical data. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* 212, 101-109 (2003).

[EMF05] D. Emfietzoglou and H. Nikjoo, the effect of Model Approximations on Single-Collision Distributions of Low-Energy Electrons in liquid Water, *Rad. Res.* 163, 98-111 (2005).

[FAN63] Fano U., Penetration of protons, alpha particles, and mesons. *Ann. Rev. Nucl. Sci.* 13, 1-66, (1963).

[HAR98] Harris STOCKER, *Handbook of Mathematics and Computational Science* (Springer 1998).

[HAY98] Hayashi H., Watanabe N., Udagawa Y., Kao C., Optical spectra of liquid water in vacuum uv region by means of inelastic X-ray scattering spectroscopy. *J. Chem. Phys.* 108, 823-825, (1998).

[HEL74] Heller J.M., Hamm Jr, R.N. Birkhoff, R.D. Painter, L.R.. Collective oscillation in liquid water. *J. Chem. Phys.* 60, 3483-3486, (1974).

[IAE95] International Atomic Energy Agency, *Atomic and Molecular Data for Radiation Therapy and Related Research*. IAEA-TECDOC-799, IAEA, Vienna. (1995).

[ICR84] International Commission on Radiation Units and Measurements. *Stopping Powers for Electrons and Positrons*. ICRU Report 37. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, (1984).

[ICR93] International Commission on Radiation Units and Measurements. *Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles*. ICRU Report 49. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, (1993).

[ICR96] International Commission on Radiation Units and Measurements. *Secondary Electron Spectra from Charged Particle Interactions*. ICRU Report 55. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, (1996).

[INO71] Inokuti, M.,. Inelastic collisions of fast charged particles with atoms and molecules - the Bethe theory revisited. *Rev. Mod. Phys.* 43, 297-347, (1971).

[INO94] Inokuti, M. (Ed.), *Advances in Atomic, Molecular and Optical Physics*, Vol. 33: Cross-Section Data. Academic Press, Boston, (1994).

[LAN70] Landau L.D., Lifshitz E.M., In: Sykes J.B., Bell J.S., Kearsley M.J. (Eds.), *Electrodynamics of Continuous Media*, 2nd ed. Pergamon Press, London, (1970).

[MIL73] Miller J.H., Green A.E.S., Proton energy degradation in water vapor. *Radiat. Res.* 54, 343-363, (1973).

[PAR88] Paretzke H.G. Simulation von Elektronenspuren im Energiebereich 0.01-10 KeV in wasserdampf. GSF-Bericht 24/88. GSF Neuherberg (1988).

[RUD85a] Rudd M.E., Kim Y.-K., Madison D.H., Gallagher J.W., Electron production in proton collisions with atoms and molecules: total cross sections. *Rev. Mod. Phys.* 57, 965, (1985).

[RUD85b] Rudd M.E., Goffe T.V., DuBois R.D., Toburen L.H.,. Cross sections for ionisation of water vapor by 7-4000 keV protons. *Phys. Rev. A* 31, 492-494, (1985).

[RUD88] M. Eugene Rudd, User-Friendly model for the energy distribution of electrons from protons or electron collisions. *Nucl. Tracks Radiat. Meas.* Vol 16 No 2/3 pp 219-218. (1988).

[RUD92] Rudd M.E., Kim Y.-K., Madison D.H., Gay T.J., Electron production in proton collisions with atoms and molecules: energy distributions. *Rev. Mod. Phys.* 64, 441-490, (1992).

[SEN90] B.Senger, Semi Empirical expressions describing the elastic scattering of slow electrons by molecules. *Rad.Phys.Dos.* **31** pp(37-42) 1990.

[TOB68] L.H.Toburen, M.Y.Nakai, R.A.Langley, Measurement of High-energy Charge-Transfer Cross Sections for Incident Protons and Atomic Hydrogen in Various Gases. *PHYS. REV.* **171** (1), 1968

[TOB77] Toburen et Wilson. Energy and angular distributions of electrons ejected from water vapour by 0.3-1.5MeV. *J.Chem.Phys.* 66, 5202-5213, (1977).

[TOB98] Toburen L.H., Ionisation and charge-transfer: basic data for track structure calculations. *Radiat. Environ. Biophys.* 37, 221-233, (1998).

[ZAI83] Zaider M., Brenner D.J., Wilson W.E., The applications of track calculations to radiobiology . MonteCarlo simulation of proton tracks. *Radiat. Res.* 95, 231-247, (1983).

Chapitre VI

Calcul des fonctions de proximité et du RBE pour des neutrons de 14 MeV

1 – Introduction

Dans ce chapitre nous allons utiliser les concepts de microdosimétrie déjà expliqués dans les chapitres précédents et notamment le chapitre II, pour calculer le RBE des protons de recul issus des neutrons, à partir de la relation suivante:

$$RBE = \frac{\zeta_{neutrons}}{\zeta_{Photons}}$$

Nous allons calculer le ζ des neutrons et des photons en convoluant une fonction de proximité énergétique qui décrit la topologie des dépôts d'énergie, et une fonction de proximité biologique qui décrit les caractéristiques de la lignée irradiée.

Pour ce qui est du $\zeta_{neutrons}$, nous prendrons en compte seulement les protons de reculs, les contributions de toutes autres particules de reculs étant négligées. En se servant de l'outil de simulation développé pour les protons et les électrons dans l'eau (GEANT4DNA), nous allons calculer les traces des protons de reculs issus des interactions des neutrons de 14 MeV dans le milieu de culture cellulaire. Ces traces sont calculées en considérant toutes les interactions que subissent les protons et leurs électrons dans le milieu. Les points de dépôts d'énergie seront enregistrés dans des fichiers et serviront par la suite pour le calcul des fonctions de proximité énergétiques.

Les fonctions de proximité pour des photons de 1MeV sont aussi calculées pour différentes doses d'irradiation.

Puisque la fonction de proximité biologique qui décrit les caractéristiques de la lignée irradiée est inconnue, on utilisera à la place une fonction approximative déduite de celle pour la lignée V79.

Les RBE obtenus en fonction de la dose seront comparés aux résultats expérimentaux de Dionet et al. [DIO01] ainsi que la courbe de survie cellulaire correspondante.

2 – Calcul de ζ pour les photons dans l'eau

Selon la théorie de la microdosimétrie (chapitre II) ζ devrait être calculée par l'expression suivante :

$$\zeta = \int t(x) \cdot \gamma(x) \cdot dx \quad (6.1)$$

Où le calcul de la fonction de proximité $t(x)$ devrait être effectué en simulant l'ensemble des dépôts d'énergie d'un événement.

Or la probabilité d'interaction des photons dans l'eau est relativement faible; ce qui implique la nécessité de recourir à un très grand nombre d'événements pour obtenir la dose macroscopique désirée. Cela se traduit par des temps de calcul prohibitifs.

Pour pallier cette difficulté, lors du calcul du paramètre ζ pour les photons, nous avons eu recours à une étape intermédiaire qui consiste à irradier un volume d'eau (10x10x10 cm³) pour déterminer le spectre des électrons secondaires induits dans l'eau par les photons incidents en fonction de la dose déposée.

Dans les expériences de Dionet et al. [DIO00], les cellules étaient irradiées au moyen d'un accélérateur (Philips SL 18) délivrant un faisceau de photons de 6 MV à un débit de dose de

3 Gy/min. Bien que le spectre énergétique des photons soit relativement large, nous avons choisi en première approximation qu'un faisceau de photons mono-énergétique avec une énergie de 1 MeV [MAH85] [BED03].

La figure (109) montre le spectre d'électrons éjectés par les photons de 1 MeV dans le volume d'eau : ce spectre est majoritairement constitué des électrons issus des diffusions Compton des photons dans l'eau et aussi par des photons subissant des collisions photoélectriques. Par ailleurs, il se peut qu'un photon subisse une ou plusieurs diffusions Compton avant de donner toute son énergie à un électron par effet photoélectrique. Le spectre est normalisé en nombre d'électrons par unité de volume (cm³) et par événement, c'est-à-dire probabilité par photon gamma émis par la source.

Les sections efficaces des processus électromagnétiques disponibles dans GEANT4 Standard présentent de grandes fluctuations en dessous de 250 eV et donc ne sont pas conseillées. Leur utilisation dans cette gamme d'énergie est la seule probabilité du fait que GEANT4 DNA ne dispose pas de données disponibles pour les processus électromagnétiques entre 10keV et 1MeV. La simulation a donc été réalisée en utilisant les processus GEANT4 Standard de la version 6 du code avec un seuil d'énergie de 20 eV pour les seuils de production des électrons.

Au lieu de calculer ζ directement selon la formule (6.1), nous avons choisi pour calculer le terme ζ pour les photons, la formule suivante :

$$\zeta = \int \zeta(E) \cdot \eta(E) \cdot D \cdot (V1/V2) \cdot dE \quad (6.2)$$

où E est l'énergie des électrons considérés.

$\eta(E)$ est le nombre d'électrons d'énergie E par une unité de dose.

D est la dose considérée.

$V1$ représente le volume de la cellule irradiée (sphère de rayon 10 μm) et $V2$ est le volume du cube irradié dans la simulation pour définir la dose macroscopique.

Cette formulation consiste en fait à additionner simplement les $\zeta(E)$ des électrons produits par les photons dans le volume irradié (10x10x10 cm³), et ramener cette somme à la dose appliquée et au volume de la cellule irradiée.

Cette procédure peut être justifiée par le fait que les photons étant des rayonnements à bas TEL produisent des électrons secondaires suffisamment éloignés les uns des autres dans le milieu, avec une faible probabilité de recouvrement de trace. Donc la formation de paires de lésions induite par l'action de traces indépendantes est considérée comme négligeable. Ceci ne peut être justifié que pour des rayonnements de bas TEL et pour des doses faibles.

$\zeta(E)$ est calculée pour chaque valeur de l'énergie des électrons émis par les photons avec l'expression suivante :

$$\zeta(E) = \int t_E(x) \cdot \gamma(x) \cdot dx \quad (6.3)$$

γ est la fonction biologique qui caractérise le milieu irradié, donc la lignée cellulaire considérée.

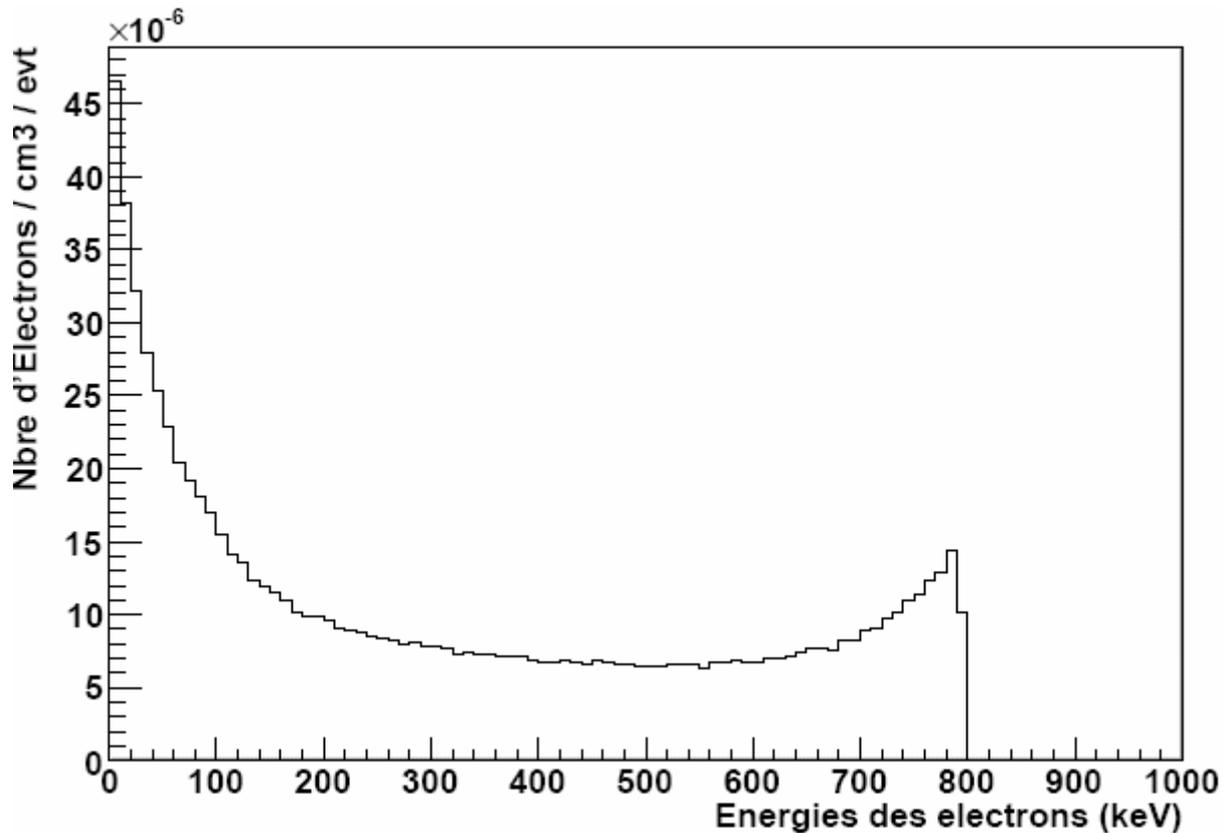


Figure (109) : Distribution en énergie des électrons produits par l'interactions de photon de 1MeV dans un volume d'eau (10keV/bin).

Les valeurs numériques des fonctions de proximité des électrons dans l'eau ont été établies pour plusieurs énergies incidentes par J. Chen et A. M. Kellerer en 2006 [JIN06], en se servant de la relation de la fonction de proximité déjà définie dans le chapitre II (partie microdosimétrie) :

$$T(x) = \frac{\sum_{k,j} \varepsilon_k \cdot \varepsilon_j}{\sum_i \varepsilon_i} \text{ pour une distance } S_{j,k} \leq x. \quad (6.4)$$

$S_{j,k}$ étant la distance entre deux points de transfert d'énergie, t_j et t_k . La fonction de proximité différentielle est la dérivée de $T(x)$:

$$t(x) = \frac{dT(x)}{dx} \quad (6.5)$$

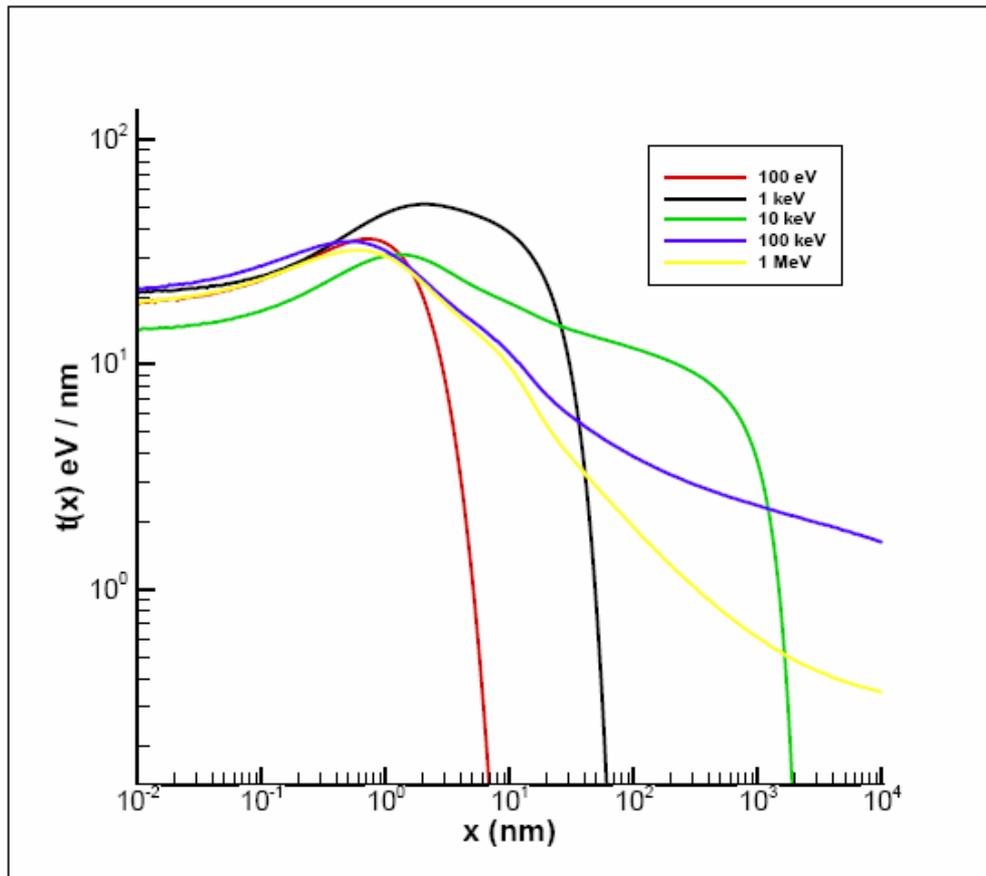


Figure (110) : Fonctions de proximité différentielles pour des électrons dans l'eau pour différentes énergies (100eV, 1keV, 10keV, 100keV et 1MeV) d'après J.Chen et A.M. Kellerer [JIN06].

La figure (110) représente la fonction de proximité différentielle $t(x)$ pour des électrons de différentes énergies (100 eV, 1 keV, 10 keV, 100 keV et 1 MeV) selon les calculs de J. Chen et A. M. Kellerer.

Les figures (111 à 113) présentent la comparaison entre les fonctions de proximité pour des électrons de 10 keV, 1 keV et 125 eV, obtenues d'après des simulations faites avec GEANT4 Standard, GEANT4 Standard basse énergie, et GEANT4DNA. Ces fonctions de proximité sont comparées avec les données de J. Chen et A. M. Kellerer :

- La figure (111) correspond aux fonctions de proximité différentielles pour des électrons de 10 keV : les seuils en énergie sont de 1keV pour les calculs avec GEANT4 Standard ; 250 eV avec GEANT4 basse énergie et 15 eV pour GEANT4DNA.
- La figure (112) présente la même comparaison pour des électrons de 1 keV. Les simulations ont été faites avec GEANT4 Standard basse énergie en utilisant un seuil de 250 eV et de 50 eV et avec GEANT4DNA (seuil 15eV).

- La figure (113) présente cette comparaison entre la fonction de proximité différentielle pour des électrons de 125 eV fournie par les données de J.Chen et Kellerer et celle calculée en utilisant le code GEANT4DNA. Il n'est pas possible d'obtenir cette fonction en utilisant GEANT4 Standard, compte tenu que les seuils d'énergie dépasse largement l'énergie des électrons (125 eV).

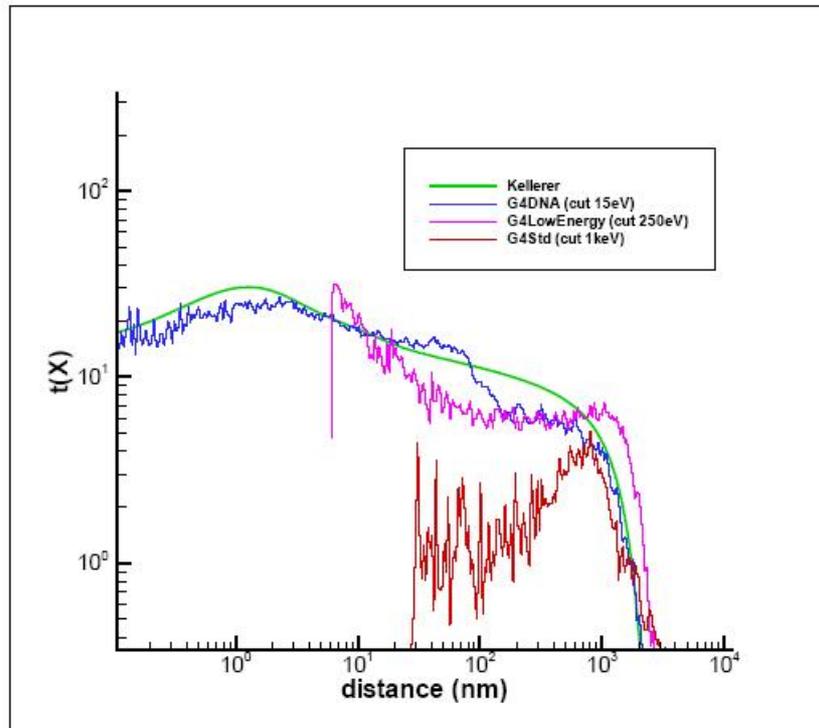


Figure (111) : Fonctions de proximité différentielles pour des électrons de 10 keV. Ces fonctions ont été calculées en utilisant GEANT4 Standard (seuil d'énergie 1keV), GEANT4 basse énergie (seuil d'énergie 250 eV) et GEANT4DNA (seuil d'énergie de 15 eV). Les résultats sont comparés aux données fournies par J.Chen et A.M. Kellerer [CHEN06].

L'effet des seuils de coupure inhérents aux versions standard et basse énergie de GEANT4 (courbes de couleur rouge et de couleur violette) apparaît clairement.

L'effet des seuils de production inhérents aux versions standard et basse énergie de GEANT4 (courbes de couleur rouge et de couleur violette de la figure (111)) apparaît clairement, et se traduit par un seuil de distance séparant la production de ces électrons secondaires, et par conséquent sur l'impossibilité d'obtenir des paires de dépôts distants d'une distance inférieure à ce seuil.

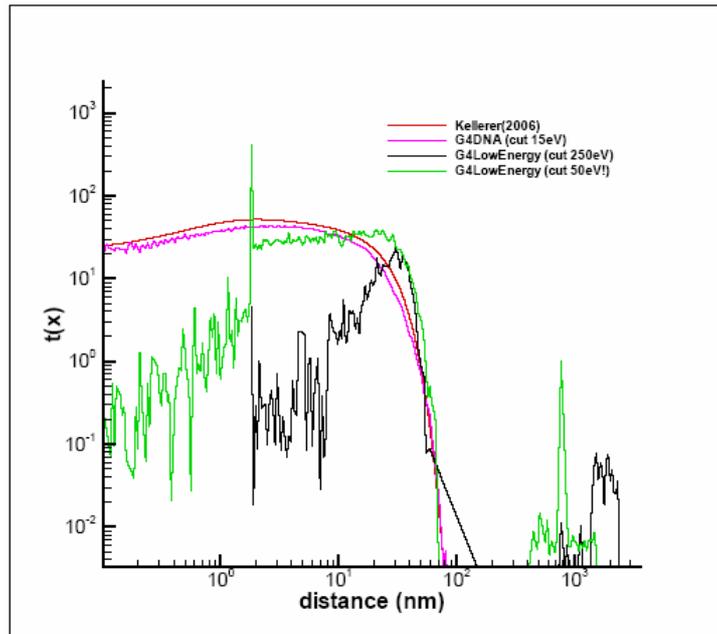


Figure (112) : Fonctions de proximité différentielles pour des électrons de 1keV, calculées en utilisant GEANT4 basse énergie avec un seuil d'énergie de 250 eV (courbe de couleur verte) 50 eV (courbe de couleur noire) et GEANT4DNA (seuil d'énergie de 15 eV, courbe de couleur violette). Les résultats sont comparés aux données fournies par J. Chen et A.M. Kellerer [CHEN06] (courbe en rouge).

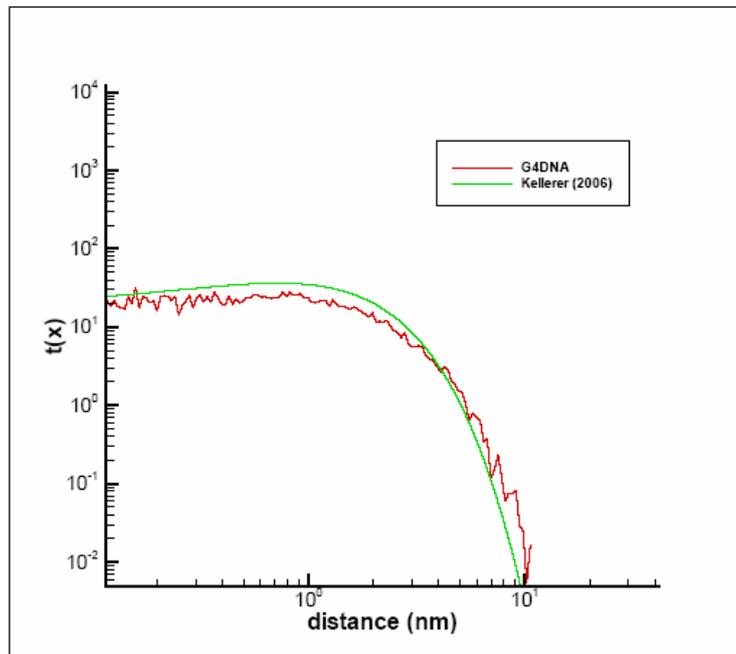


Figure (113) : Comparaison entre la fonction de proximité différentielle pour des électrons de 125 eV, obtenue suivant les données de J.Chen et Kellerer (ligne verte) [CHEN06] et celle calculée en utilisant le code GEANT4DNA (ligne rouge).

Pour les courbes obtenues en utilisant GEANT4 Standard (seuil de 1keV), on remarque une coupure autour de 20 nm environ. Pour les courbes de GEANT4 Low Energy la coupure est autour de 7 nm et pour les courbes de GEANT4DNA les courbes peuvent descendre jusqu'à 0.1 nm. On peut remarquer le bon accord entre les résultats obtenus en utilisant GEANT4DNA et les données fournies par J.Chen et Kellerer.

Le calcul du paramètre ζ nécessite le choix d'une fonction γ , qui est la fonction biologique qui spécifie la réponse du milieu irradié (la lignée cellulaire considérée). Nous avons choisi de modéliser la fonction $\gamma(x)$ par une fonction de Heavyside.

$$\gamma(x) = \begin{cases} 0 & \text{si } x > x_{cut} \\ A & \text{si } x < x_{cut} \end{cases}$$

Cependant nous avons choisi de faire varier la largeur de cette fonction de Heavyside en considérant trois cas : $x_{cut} = 30 \text{ nm}$ (premier cas), $x_{cut} = 20 \text{ nm}$ (2ème cas) et $x_{cut} = 10 \text{ nm}$ (3^{ème} cas). La hauteur de la fonction de Heavyside pour $x < x_{cut}$ est de 20 pg^{-1} (picogramme). Cela revient à considérer que seul les points de dépôts d'énergie situés à moins de cette distance seuil, peuvent se combiner et former des lésions complexes.

La figure (114) représente les 3 fonctions $\gamma(x)$ utilisées pour nos calculs (en couleur rouge, bleu et verte) et la fonction $\gamma(x)$ calculée par Kellerer et al. en 1980 [KEL80] pour la lignée V79 (en couleur noire).

Les valeurs $\zeta(E)$ pour les électrons de différentes énergies ont été calculées suivant l'expression :

$$\zeta(E) = \int t_E(x) \cdot \gamma(x) \cdot dx \quad (6.6)$$

La figure (115) montre la variation de $\zeta(E)$ en fonction de l'énergie des électrons. La fonction de proximité globale ζ pour une source de photons de 1 MeV est maintenant calculable en utilisant le spectre des électrons produits par les photons dans l'eau (figure (116)), les fonctions de proximité fournies par Chen et Kellerer (figure (117)), et les valeurs calculées de $\zeta(E)$ (figure (121)), au moyen de l'expression (6.1).

Nous avons calculé la fonction de proximité globale, ζ , pour 6 valeurs de la dose déposée dans la cellule (dose macroscopique): 5 cGy, 10 cGy, 15 cGy, 20 cGy, 25 cGy et 30 cGy, et pour 3 fonctions biologiques différentes ($x_{cut} = 30\text{nm}$, 20nm et 10 nm). Ces valeurs correspondent aux premiers points des courbes expérimentales mesurées par C .Dionet et al. [DIO01].

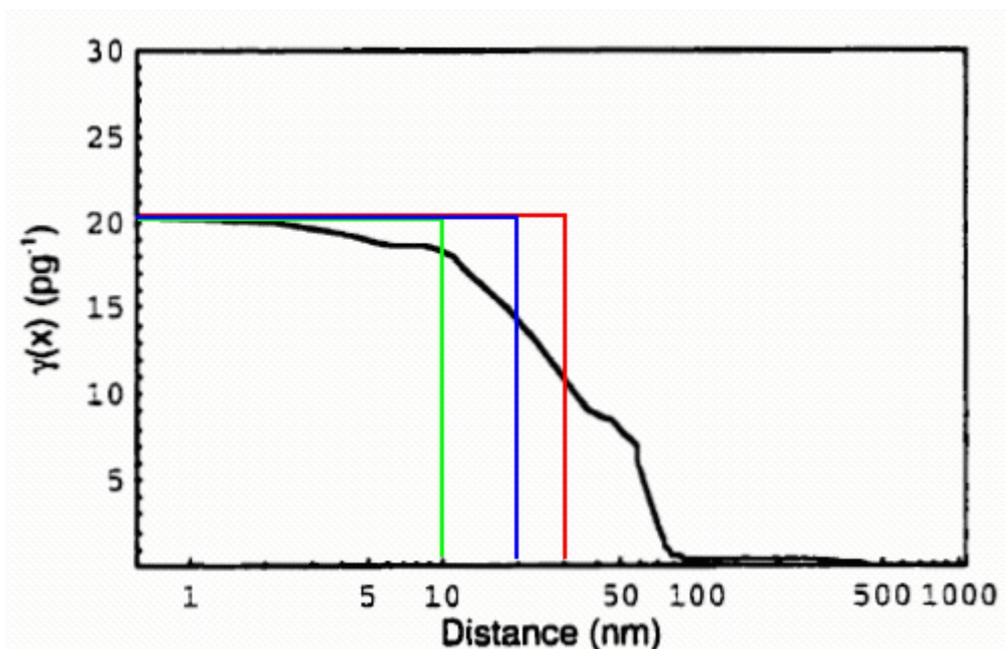


Figure (114) : Représentation des fonctions biologiques $\gamma(x)$ utilisées dans nos calculs (couleur verte, bleue et rouge) et celle utilisée par A.M. Kellerer [KEL80] pour des cellules de la lignée V79.

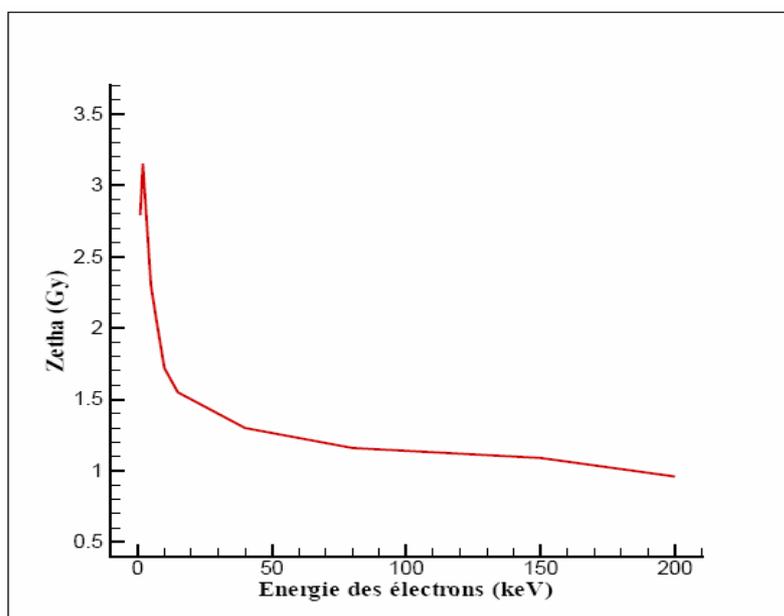


Figure (115) : Variation du terme $\zeta(E)$ pour des électrons en fonction de leur énergie.

Dose (cGy)	$\zeta(Gy) (x_{cut} = 30nm)$	$\zeta(Gy) (x_{cut} = 20nm)$	$\zeta(Gy) (x_{cut} = 10nm)$
5	0.0424	0.034	0.023
10	0.0849	0.0697	0.0467
15	0.127	0.104	0.07
20	0.169	0.139	0.093
25	0.212	0.174	0.116
30	0.254	0.209	0.14

Tableau (6.1) : Valeurs de ζ obtenues pour des photons de 1MeV.

Trois arguments peuvent être avancées à l'encontre de la méthode que nous avons utilisée pour calculer $\zeta(Gy)$:

1. D'après la méthode décrite dans ce paragraphe, il serait possible de calculer ζ pour n'importe quel type de rayonnement connaissant le spectre des électrons secondaires produits. Cependant cette méthode qui consiste à additionner les composantes spécifiques à chaque énergie du spectre des particules secondaires peut s'avérer ne pas être correcte du fait du recouvrement éventuel des traces de ces secondaires (composante « intertrack ») Par exemple, dans le cas des photons, il se peut que deux électrons éjectés à une distance assez proche l'un de l'autre, provoquent des points de dépôts d'énergie séparés de petites distances et qui peuvent se combiner entre eux pour former des paires de sublésions. L'occurrence de ce phénomène peut être considérée comme faible dans le cas des photons pour des doses modérés, mais ne peut pas être négligée dans le cas des particules à haut LET comme les ions, voir même pour des doses élevées en photon. Pour ce qui est des photons, cet effet devrait se traduire par une variation non linéaire de $\zeta(Gy)$ en fonction de la dose en Gy.
2. De plus, le calcul est basé sur un spectre d'énergie diffusée ce qui ne correspond pas tout à fait aux énergies spécifiques déposées dans le milieu.
3. Finalement, la fonction biologique $\gamma(x)$ qui caractérise le milieu irradié et donc la lignée cellulaire irradiée est une fonction déduite de celle utilisée par Kellerer [KEL80] pour les cellules V79, et pas forcément la mieux adaptée aux cellules de mélanome.

3 – Calcul de ζ pour les neutrons

Nous avons montré, au moyen d'une simulation réalisée en utilisant GEANT4 Standard que la majorité des particules de recul, issues des interactions des neutrons de 14 MeV dans l'eau sont des protons. La figure (116) représente les résultats de cette simulation: 88.16 % des ions de recul sont des protons. La figure (117) illustre les proportions des électrons produits dans l'eau par les différentes particules de reculs et montre que la plupart de ces électrons (89.32 %) sont produits par des protons. Donc les électrons produits par les autres ions seront négligés dans la suite de nos calculs.

Ces résultats s'expliquent par le fait que, les interactions principales que subissent les neutrons de 14 MeV dans l'eau, sont des collisions élastiques avec les molécules du milieu. D'autres types d'interactions peuvent aussi se produire comme par exemple, la capture radiative (n, γ) où le neutron est capturé par un noyau et un photon gamma est produit; de même que la réaction (n, α) où le noyau libère une particule α mais ces interactions sont très rares et seront négligées dans la suite de nos calculs.

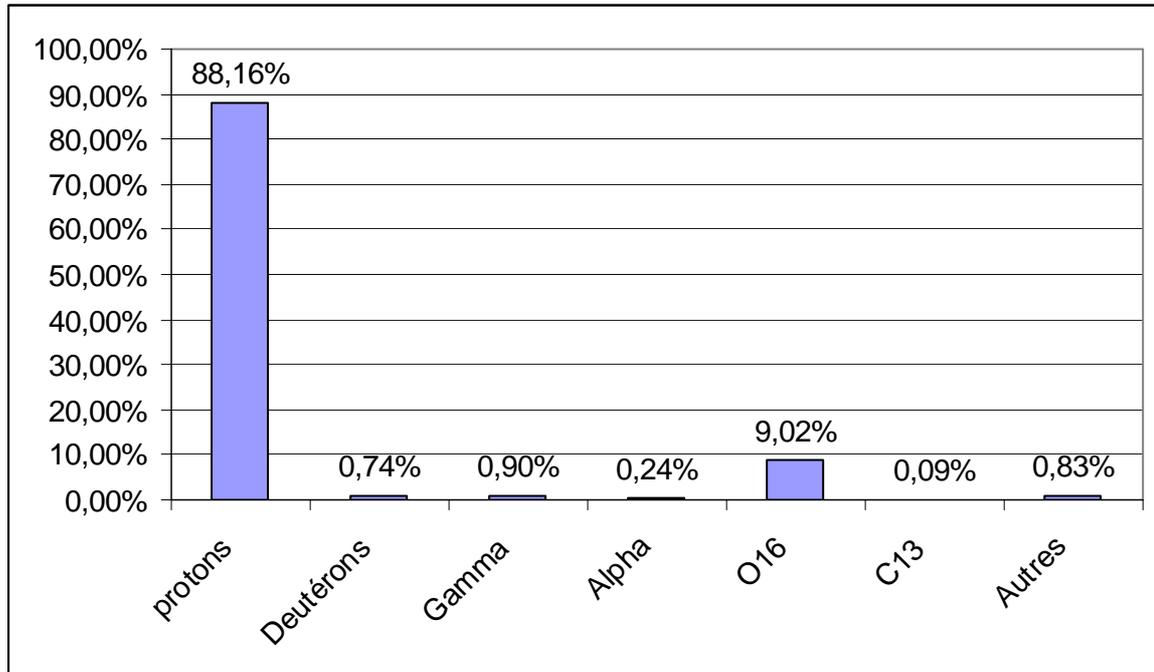


Figure (116): Résultat d'une simulation réalisée en utilisant GEANT4 Standard pour des neutrons de 14 MeV dans l'eau pour obtenir la proportion des particules de recul: 88.16 % des ions de recul sont des protons.

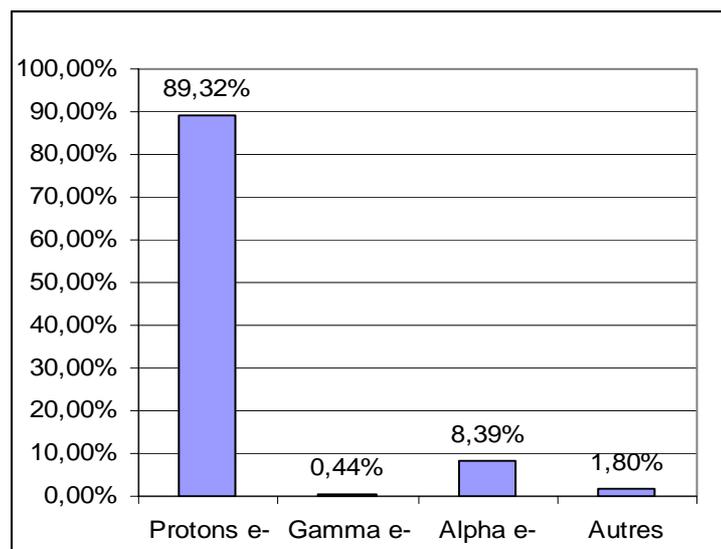


Figure (117): Résultat d'une simulation réalisée en utilisant GEANT4 Standard pour des neutrons de 14 MeV dans l'eau pour obtenir le nombre des électrons produit par chaque type de particule de recul dans l'eau, par rapport au nombre total des électrons éjectés.

Le calcul de la fonction de proximité $t(x)$ pour les neutrons ne peut pas être effectué de la même méthode que pour des photons. En effet, comme nous l'avons précisé précédemment, la topologie des dépôts d'énergie induits par des ions, et donc les protons, est suffisamment dense pour qu'il puisse y avoir des recouvrements entre plusieurs traces de proton. Dans ce cas, le calcul de la fonction de proximité doit être effectué en simulant l'ensemble des dépôts d'énergie d'un événement.

Avant de décrire la méthode utilisée pour calculer la fonction de proximité $t(x)$ pour les neutrons en fonction de la dose, nous allons rappeler deux résultats obtenus par les premières phases de simulation :

- On a une relation linéaire entre le nombre de protons de recul dans la cellule et la dose macroscopique. Cette relation a été calculée au moyen de MCNP et est égale à **$5,34 \cdot 10^{-8}$ protons/evt/cm²**. Si on considère un dépôt de dose de 5 cGy, cela correspond à un nombre moyen de proton de **0.7 protons / 5cGy**. Pour la suite du calcul, on définira par configuration à une dose donnée, un nombre de protons dans la cellule, tiré selon une loi de Poisson avec une valeur moyenne déduite de la relation précédente.
- Le spectre en énergie de ces protons de recul à leur entrée dans la cellule a également été obtenu par une simulation (figure (75) du chapitre IV). Le spectre d'énergie couvre la gamme d'énergie entre 1 et 14 MeV. Or la topologie des dépôts d'énergie d'un proton de 1 MeV et d'un proton de 14 MeV est tout à fait différente comme le montrent les figures (118) et (119). La figure (118) montre une trace d'un proton de 1 MeV dans 1 micromètre d'eau calculée par le code GEANT4DNA. Les points de couleur rouge représentent les transferts d'énergies par le proton et les points de couleur verte représentent les transferts d'énergie par les électrons secondaires. La même trace est représentée dans la figure (119) pour un proton de 14 MeV.

Le principe du calcul consiste à simuler complètement des traces de proton d'énergies comprises entre 1 et 14 MeV à travers un volume d'eau et de stocker les coordonnées et les valeurs des points de dépôts d'énergie dans des fichiers.

Ces simulations ont été faites avec le code GEANT4DNA en tenant compte de toutes les interactions des protons ainsi que de celles des électrons secondaires dans le milieu. Le seuil d'énergie utilisé est de 15 eV. Le volume sensible dans une cellule est assimilé à une sphère de $20\mu m$ de diamètre.

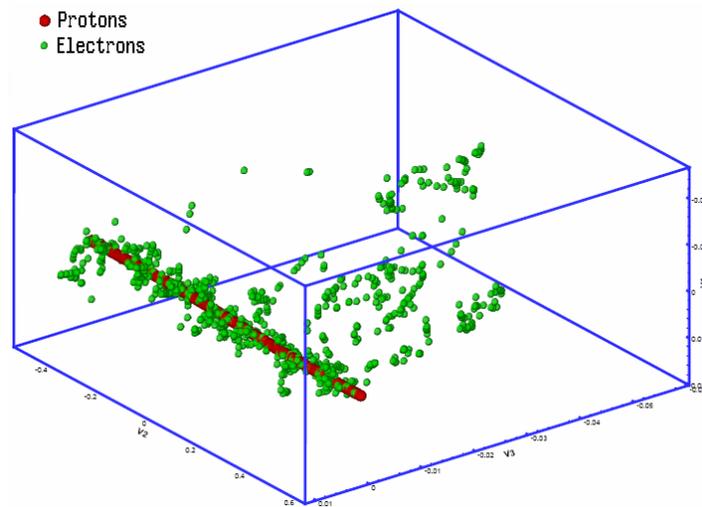


Figure (118): Exemple d'un parcours d'un proton de 1MeV dans 1 micromètre d'eau. Les points rouges représentent les transferts d'énergie par des protons et les points verts représentent les transferts d'énergie par des électrons secondaires. La simulation a été faite avec les processus GEANT4 DNA.

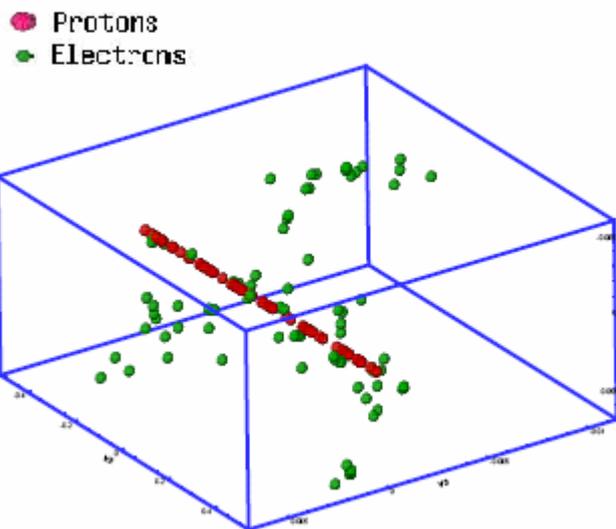


Figure (119) : Exemple d'un parcours d'un proton de 14MeV dans 1 micromètre d'eau. Les points rouges représentent les transferts d'énergie par des protons et les points verts représentent les transferts d'énergie par des électrons secondaires, d'après les simulations faites avec GEANT4DNA.

Pour une dose macroscopique donnée, on simule alors un certain nombre de configuration indépendante avec pour chaque configuration:

- un nombre de protons, tiré suivant une loi de Poisson, avec une valeur moyenne déduite de la relation linéaire : 0.7 protons / 5cGy
- L'énergie initiale de chaque proton est choisie aléatoirement suivant la distribution en énergie du flux de protons qui entrent dans la cellule (figure (75) du chapitre IV).
- La trajectoire initiale de chaque proton est définie de manière aléatoire dans le volume sensible de la cellule.

Les dépôts d'énergie pour chaque configuration sont déterminés, en simulant le parcours des traces (protons primaires et secondaires).

Ces dépôts d'énergie sont enregistrés pour être retraités selon la procédure suivante :

- Le volume sensible est divisé en « voxels » de 200 nanomètres de coté.
- La fonction de proximité est calculée dans chaque « voxel » en considérant les points d'énergie déposés qu'il contient et les contributions des dépôts d'énergie contenus dans les « voxels » directement adjacents. Cette méthode permet en effet de réduire le temps de calcul nécessaire pour calculer la fonction de proximité par rapport à la méthode classique qui tient compte de la totalité des dépôts d'énergie tout le long de la trace. Cette méthode ne modifie pas la valeur de ζ calculée, car on considère que seul les dépôts d'énergie effectivement situés à une distance inférieure aux distances limites définies dans la fonction γ ($x_{cut} = 30\text{ nm}, 20\text{nm et } 10\text{nm}$) contribuent à ζ .

Les étapes précédentes sont répétées pour chaque configuration et on obtient à la fin une fonction de proximité moyennée $t(x)$ optimisant l'erreur statistique. Finalement ζ est ensuite calculée suivant l'expression suivante :

$$\zeta = \int t(x).\gamma(x).dx \quad (6.7)$$

La figure (120) illustre une comparaison des fonctions de proximité obtenues pour des protons et pour différentes doses dans la sphère considérée. On peut voir aussi la fonction de proximité pour des photons de 1MeV dans l'eau (courbe rouge).

La fonction $\gamma(x)$ utilisée est la même que pour les photons. La figure (121) représente la variation de ζ en fonction du nombre moyen de protons qui traversent le volume sensible de la cellule calculée en utilisant 3 valeurs différentes de x_{cut} dans la fonction biologique $\gamma(x)$.

De même on peut calculer la valeur de ζ pour 5 valeurs de la dose macroscopique déposée dans la cellule (dose macroscopique): 5 cGy, 10 cGy, 15 cGy, 20 cGy, 25 cGy et 30cGy. Ces valeurs correspondent aux premiers points des courbes expérimentales mesurées par C .Dionet et al [DIO01]. Le tableau (6.2) résume les résultats obtenus.

Les valeurs de ζ calculées en utilisant les 3 valeurs de x_{cut} sont montrées sur la figure (122).

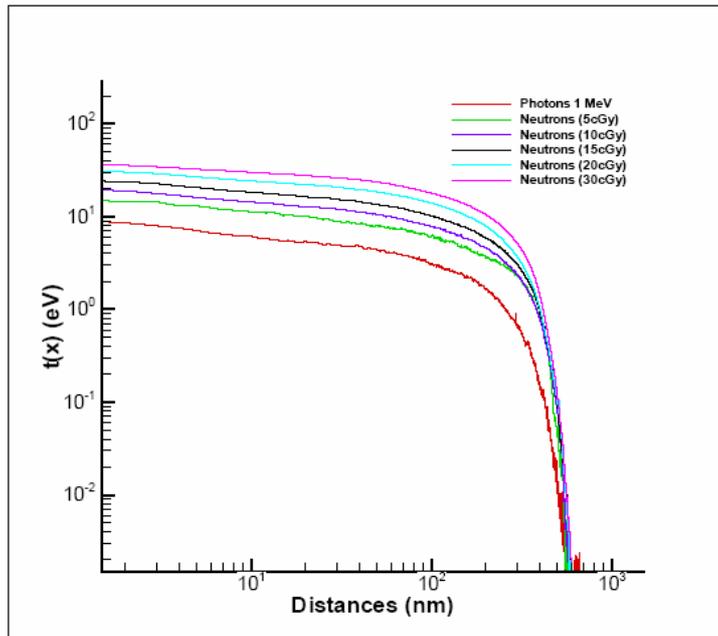


Figure (120) : Fonctions de proximité pour le spectre des protons de reculs traversant la cellule, calculé suivant la dose macroscopique appliquée. La courbe de couleur rouge représente la fonction de proximité des photons de 1MeV dans l'eau.

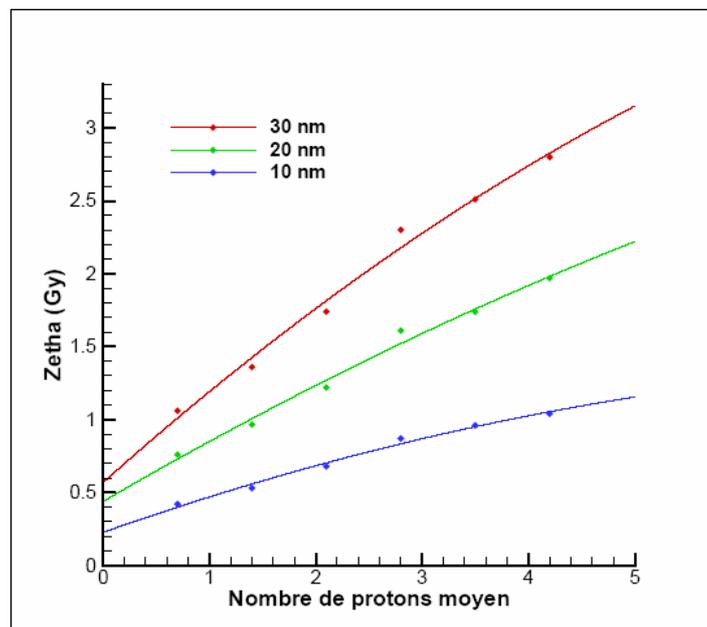


Figure (121) : Variation de ζ en fonction du nombre moyen de protons qui traversent le volume sensible de la cellule, pour 3 fonctions biologiques différentes ($x_{cut} = 30\text{nm}$, 20nm et 10nm).

Dose (cGy)	ζ neutrons (Gy) ($x_{cut} = 30$ nm)	ζ neutrons (Gy) ($x_{cut} = 20$ nm)	ζ neutrons (Gy) ($x_{cut} = 10$ nm)
5	1.06	0.76	0.42
10	1.36	0.966	0.53
15	1.74	1.22	0.67
20	2.3	1.61	0.87
25	2.51	1.74	0.96
30	2.8	1.97	1.04

Table (6.2): Valeurs de ζ (Gy) pour le spectre de protons de reculs issus des interactions des neutrons de 14MeV dans l'eau.

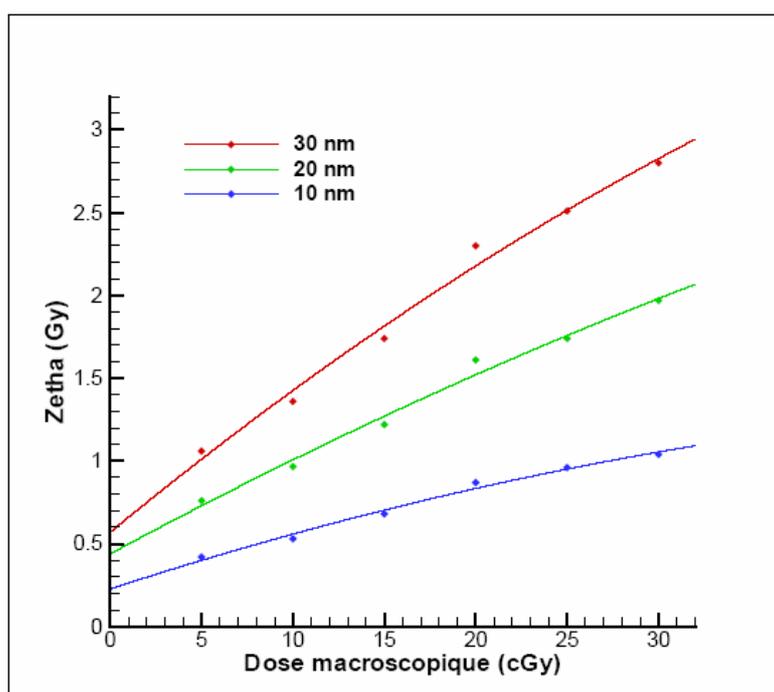


Figure (122) : Représentation de ζ (Gy) pour le spectre des protons de reculs issus des interactions des neutrons de 14MeV dans l'eau. Le calcul a été fait en utilisant trois fonctions biologiques différentes avec des seuils $x_{cut} = 30$ nm (courbe rouge), $x_{cut} = 20$ nm (courbe verte) et $x_{cut} = 10$ nm (courbe bleue).

4 – Calcul du RBE des neutrons à partir de ζ

Il est maintenant possible de déduire le RBE correspondant aux irradiations en neutron dans le contexte de notre dispositif expérimental (casemate en béton), d'après les grandeurs microdosimétriques ζ calculées dans les paragraphes précédents.

Ce RBE peut être calculé en fonction du nombre moyen de protons qui traversent la cellule et aussi en fonction de la dose macroscopique appliquée à l'ensemble du milieu de culture cellulaire.

Pour le calcul du RBE, on prendra comme rayonnement de référence les photons de 1 MeV. Le RBE est alors obtenu à partir de la relation suivante:

$$RBE = \frac{\zeta_{neutrons}}{\zeta_{Photons}} \quad (6.8)$$

La figure (123) représente la variation du RBE en fonction de la dose appliquée pour les valeurs des doses correspondantes aux premiers points des courbes de dose mesurés par C. Dionet et al. [DIO01] ; c'est-à-dire 5 cGy, 10 cGy, 15 cGy, 20 cGy, 25 cGy et 30 cGy.

Le RBE a été calculé en utilisant chacune des 3 fonctions biologiques avec les 3 seuils différents ($x_{cut} = 30nm, 20nm \text{ et } 10nm$). On peut voir aussi le RBE expérimental (courbe en Cyan) déduit de la courbe de survie de C. Dionet et al [DIO01] pour des irradiations à débit de dose modéré.

De la figure (123), il semble que le meilleur accord correspond à l'utilisation d'une fonction biologique avec un seuil $x_{cut} = 10 \text{ nm}$. La figure (124) représente la comparaison entre la survie cellulaire calculée par nos simulations en utilisant cette valeur du seuil (courbe verte) et la survie cellulaire expérimentale pour des débits de dose modérés (courbe rouge) d'après Dionet et al. [DIO01].

5 – Conclusion et perspectives

Nous avons mis en place une méthodologie et un formalisme pour l'analyse physique des irradiations cellulaires. Ce formalisme s'inspire de la théorie de la microdosimétrie pour exprimer le RBE à partir de la relation suivante:

$$RBE = \frac{\zeta_{neutrons}}{\zeta_{Photons}}$$

Nous avons calculé le ζ des neutrons et des photons en convoluant la fonction de proximité énergétique qui décrit la topologie des dépôts d'énergie, et la fonction de proximité biologique qui décrit les caractéristiques de la lignée irradiée.

Les ζ des neutrons et des photons sont calculés de deux manières différentes, compte tenu des capacités des programmes utilisés et notamment de GEANT4.

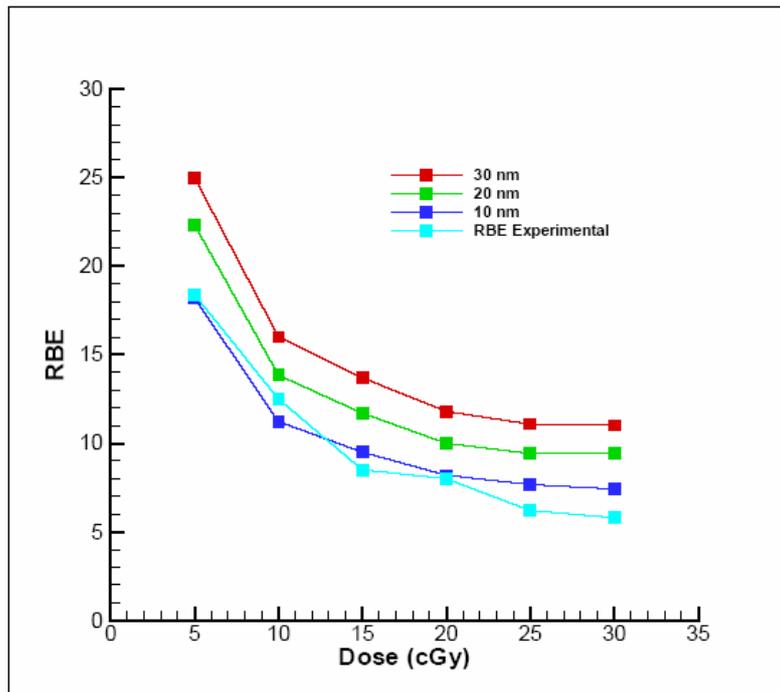


Figure (123): RBE des neutrons en fonction de la dose délivrée, calculé en utilisant 3 fonctions biologiques de seuils différents ; $x_{cut} = 10\text{nm}$ (bleu), 20nm (vert) et 30nm (rouge). La courbe en couleur cyan représente le RBE expérimental pour des débits de dose modérés suivant Dionet et al. [DIO01].

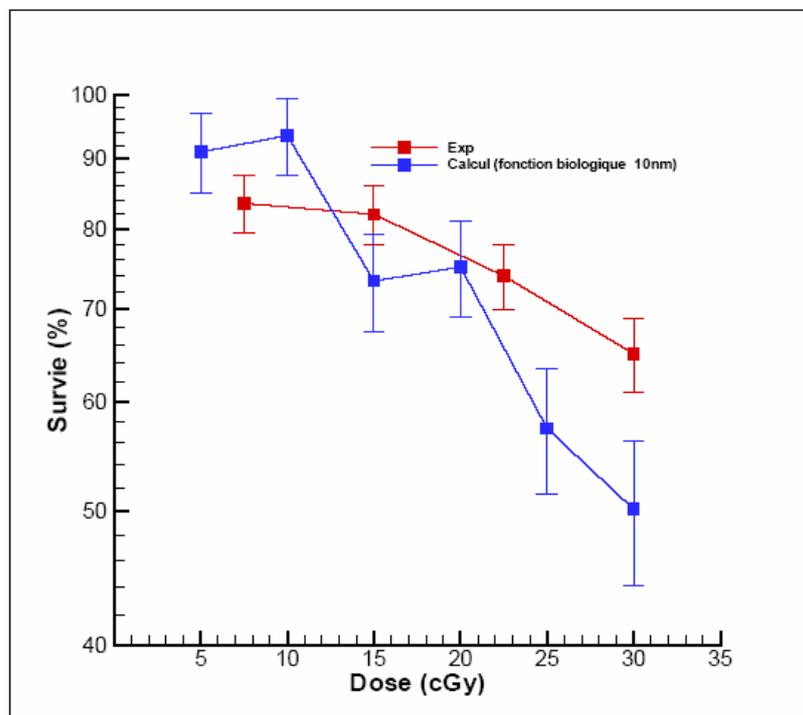


Figure (124): Comparaison entre la survie cellulaire calculée par nos simulations en utilisant une fonction biologique de seuil $x_{cut} = 10\text{ nm}$ (courbe bleu) et la survie cellulaire expérimentale pour des débits de dose modérés (courbe rouge) d'après Dionet et al. [DIO01].

Pour ce qui est du $\zeta_{neutrons}$, nous avons pris en compte seulement les protons de reculs; les contributions de toutes autres particules de reculs étant négligées. En se servant de l'outil de simulation développé pour les protons et les électrons dans l'eau (GEANT4DNA), nous avons pu calculer les traces des protons de reculs issus des interactions des neutrons de 14 MeV dans le milieu de culture cellulaire. Ces traces sont calculées en considérant toutes les interactions que subissent les protons et leurs électrons dans le milieu. Les points de dépôts d'énergie sont enregistrés dans des fichiers et servent par la suite pour le calcul des fonctions de proximité énergétiques.

Les contributions des particules de recul non prises en compte peuvent avoir un effet plus ou moins important sur le terme ζ et par la suite sur le RBE. Il sera intéressant de les prendre en compte dans les prochaines études (particules alpha par exemple).

La méthode que nous avons utilisée pour calculer les fonctions de proximité énergétique des protons est à priori meilleure que celle utilisée dans le cas des photons qui néglige le recouvrement éventuel des traces de deux particules secondaires issues de la même trace primaire, pouvant être éjectées proche l'une de l'autre.

La méthode utilisée pour calculer le terme ζ pour les photons peut être améliorée. Il serait nécessaire pour cela de développer des processus physiques pour des photons avec des tables de sections efficaces assez précises ayant un seuil de coupure relativement bas (20eV). Il serait aussi nécessaire d'étendre les tables de sections efficaces pour des électrons jusqu'à des énergies élevées afin d'élargir le domaine d'application des processus GEANT4DNA et de pouvoir les utiliser dans le cas des irradiations en photons de hautes énergies (1MeV par exemple). Par ailleurs l'approximation qui consiste à considérer des photons mono énergétiques de 1MeV pourra être évitée en considérant un spectre identique au cas expérimental.

Notre méthode qui consiste en diviser le volume en « Voxels » de **200 nm** de côté ne présente aucun inconvénient puisque seuls les dépôts d'énergie situés à moins de **30 nm, 20nm ou 10nm** suivant la fonction biologique utilisée, peuvent se combiner entre eux pour former des paires de lésions. Donc les combinaisons à plus de **200 nm** sont très peu probables et peuvent être négligées. Par contre cette procédure permet d'économiser un temps de calcul assez important puisque les calculs sont restreints dans un seul « Voxel » à la fois les contributions des premiers voisins sont prises en compte, c'est-à-dire qu'un point d'énergie déposée peut combiner avec les points situés dans son « Voxel » ou aussi avec les points des « Voxels » voisins.

La fonction de proximité biologique $\gamma(x)$ caractérise le milieu biologique irradié et dépend de la lignée cellulaire concernée. Malheureusement, dans la littérature on ne trouve qu'une seule forme de $\gamma(x)$ qui est celle établie par Kellerer en (1980) [KEL80] pour les cellules V79 de hamster. Dans notre cas, on utilise une fonction de heavyside (voir figure (114)) ce qu'on considère comme une première approximation de la fonction $\gamma(x)$ pour les cellules de mélanomes qui nous intéressent.

Les valeurs du RBE expérimentales que nous avons utilisées sont approximatives puisqu'elles sont déduites directement de la courbe de survie et de l'interpolation entre les plusieurs points de survie expérimentale. De plus cette survie expérimentale a été établie dans des conditions d'irradiation différentes de celles de la casemate d'irradiation modélisée dans le chapitre IV.

La méthode de calcul présentée dans ce chapitre peut aussi être appliquée pour des doses plus élevées, utilisées dans le domaine de la radiothérapie, en prenant en compte des cellules de V79, puisqu'on dispose de la fonction de proximité biologique $\gamma(x)$ pour cette lignée. On pourra par exemple calculer le RBE pour des doses élevées en protons ou en neutrons par rapport à leur énergie pour lesquels on dispose de données expérimentales. La figure (125) montre les RBE des protons de différents TEL pour des cellules de V79. Les points expérimentaux pour deux taux de survie (o 10% et • 50%) [BLO93] [FOL96] [WOU96] [BEL98] sont comparés dans le papier de J.J.Wilkens et al [WIL04]. Il serait judicieux de confirmer notre méthode d'estimation de RBE pour ces données expérimentales.

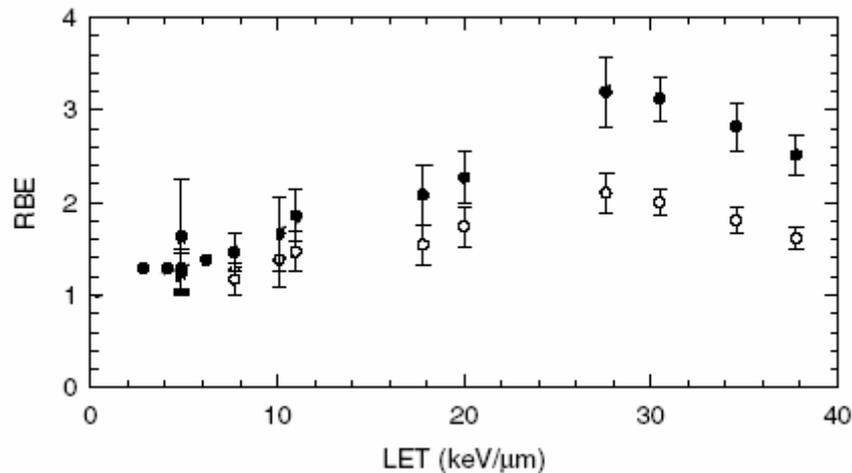


Figure (125) : RBE des protons de différents TEL pour des cellules de V79. Les points expérimentaux pour deux taux de survie (o 10% et • 50%) [BLO93] [FOL96] [WOU96] [BEL98] sont comparés dans le papier de J.J.Wilkens et al [WIL04].

Ces méthodes peuvent aussi être appliquées pour n'importe quel type de rayonnement. Une des applications les plus intéressantes est le calcul du RBE des ions lourds comme les ions carbones utilisés pour l'hadronthérapie. Pour ceci il faudrait pouvoir disposer de simulations de traces d'ions carbones dans l'eau pour calculer la fonction de proximité énergétique pour des ions carbones.

Plus généralement, il manque à l'évidence de données expérimentales concernant l'action de différents types de rayonnement sur plusieurs lignées cellulaires. En effet le calcul du RBE nécessite la connaissance de la fonction de proximité biologique pour la lignée cellulaire considérée, et qui serait indépendant du type de rayonnements utilisé.

Le formalisme développé s'inspire de la théorie de la microdosimétrie et semble particulièrement adapté aux nouvelles techniques d'irradiation ciblées par micro et nano faisceau et à l'utilisation d'observables plus sophistiquées que les simples courbes de survie cellulaire. En effet l'application de ce type de calcul pourra donner des résultats plus précis dans le cas de microfaisceaux d'ions, du fait que par ces techniques d'irradiation on peut fixer exactement le nombre de particules qui traversent la cellule dans ce cas. Rappelons que dans notre cas ce nombre a été estimé à partir de calculs Monte Carlo modélisant la casemate d'irradiation.

A cette fin, ce programme peut trouver une continuité dans le cadre d'un des projets mis en place par le GDR MI2B et qui se propose d'améliorer la compréhension des mécanismes moléculaires activés en réponse à l'exposition de lignées cellulaires normales et tumorales à des rayonnements ionisants (micro-faisceau d'He⁺ & H⁺ (3 MeV), macro-faisceau carbone (75 MeV/u)).

L'objectif de ce programme est d'apporter des données biologiques fiables concernant la réponse à l'irradiation par des ions de haut TEL de différentes lignées de cellules épithéliales (normales et tumorales). Les paramètres plus spécifiquement étudiés seront :

- la reconnaissance et la réparation des dommages de l'ADN, notamment les cassures double brin (DSBs).
- les signatures de mort cellulaire.

Les expériences seront réalisées sur le microfaisceau d'ions du Centre d'Etude Nucléaire de Bordeaux Gradignan en ciblant spécifiquement un compartiment sub-cellulaire défini (noyau ou cytoplasme) à l'aide d'un nombre exact de particules He⁺ ou de H⁺ (3 MeV) et de comparer les résultats à ceux obtenus sur le macrofaisceau d'ions du GANIL (ions carbone 75 MeV/u).

Le modèle d'étude sera représenté par des lignées de cellules épithéliales normales (KPH (kératinocytes primaires), HaCaT (kératinocytes immortalisés)) ou cancéreuses (SCC61 (carcinome squameux tête et cou, radio-sensible) et SQ20B (carcinome squameux tête et cou, radio-résistant)) pour lesquelles les équipes de Lyon et Bordeaux possèdent déjà une expérience antérieure. Le projet est développé essentiellement autour de 3 axes :

- Définition d'une microdosimétrie fine en relation avec les différents types cellulaires étudiés et les différentes conditions expérimentales.
- Quantification des dommages radio-induits de l'ADN, essentiellement les cassures double brin, et identification des processus de réparation impliqués. Les études seront réalisées à différents temps post-irradiation de quelques minutes à plusieurs heures (24-48-72h), pour différentes doses de particules et pour les différents types cellulaires.
- Identification et quantification des processus de mort cellulaire radio-induits. Les études seront réalisées à différents temps post-irradiation de quelques minutes à plusieurs heures (24-48-72h), pour différentes doses de particules et pour les différents lignées cellulaires. Les différents types de mort cellulaire apoptose, nécrose, sénescence, autophagie seront quantifiés après marquages immuno-fluorescents. Les voies de signalisation apoptotique pourront être mises en évidence par la même méthode (activation des caspases, production de céramide...).

Ce projet permettra :

- d'identifier des relations dose-effet en fonction du temps sur différentes populations cellulaires (normales et cancéreuses, radiosensibles et radiorésistantes) ;
- d'acquérir des données biologiques essentielles à la compréhension des effets thérapeutiques de l'irradiation tumorale par ion carbone (hadronthérapie), permettant à terme une meilleure sélection des patients et une amélioration des protocoles thérapeutiques.
- de fournir des données expérimentales pour la modélisation et la simulation des effets des irradiations

Enfin, il est surtout important de noter que le RBE obtenu par nos calculs est indépendant du débit de dose puisque le temps et le débit de dose n'interviennent dans aucun de nos calculs. Or le temps pendant lequel la cellule est irradiée est un paramètre très important, dont dépend la réaction de la cellule et notamment les processus de réparation suite à l'irradiation. Le RBE

calculé pour $30cGy$ par exemple correspond dans notre cas au passage d'une moyenne de 4.2 protons à travers la cellule.

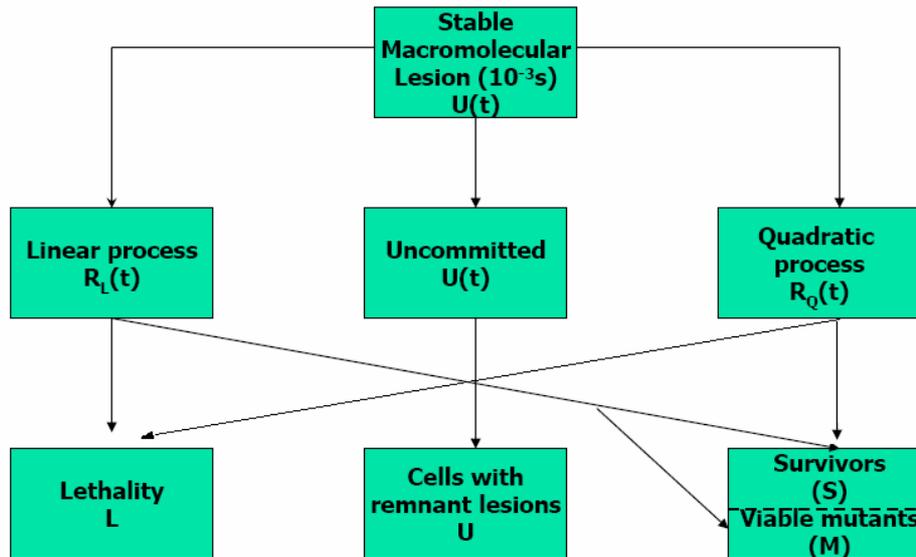


Figure (126): Organigramme des états et de leurs interactions dans le modèle RMR proposé par Tolbiac et al en 1985. La réparation des lésions initiales peut s'accomplir soit par un processus linéaire, soit par un processus quadratique. Chacun de ces processus étant caractérisé par une constante de temps spécifique, pouvant conduire soit à une réparation correcte ou incorrecte du dommage. Le modèle postule également l'existence d'une classe de lésions non résolues (« uncommitted lesions ») conduisant à des cellules avec des lésions rémanentes.

Dans notre méthode l'irradiation par ce nombre de protons est instantanée alors que dans l'expérience le temps d'irradiation est de 6 heures, c'est-à-dire que le passage et l'effet des protons sont étalés sur toute cette durée. Ce temps peut être suffisant pour que la cellule répare une partie des lésions produites par le passage d'une ou de plusieurs particules, ce qui se reflète en un RBE expérimental inférieur au RBE calculé dans ce chapitre.

Une extension logique de notre travail consisterait à prendre en compte l'évolution temporelle des lésions. Il existe des modèles qui calculent l'évolution du nombre moyen de lésions par cellule, et en particulier les cassures double-brin, en fonction du temps en employant des équations différentielles de cinétique chimique pour les taux de production, de réparation, et de « misrepair » de ces lésions. Les hypothèses de base de ces modèles sont que, suite au processus physique initial du dépôt d'énergie et de la propagation de cette énergie, s'ensuit la production d'espèces moléculaires à longue durée de vie, résultant de processus chimiques (production et interaction de radicaux). Après cette seconde étape (étape chimique), des processus biologiques se mettent en œuvre pour la réparation des dommages radio-induits, conduisant à la mort cellulaire, ou à la survie cellulaire même en présence d'altération dans le phénotype des cellules. Ces processus sont gouvernés au moyen d'équations différentielles, traduisant des cinétiques chimiques en fonction du temps, d'exprimer les probabilités de survie ou de mort cellulaire, et de mutation en fonction de la dose et du temps.

Par exemple, le modèle RMR (Repair-Misrepair) proposé par Tobias et al en 1985, précise que la réparation des lésions initiales peut s'accomplir soit par un processus linéaire, soit par

un processus quadratique. Chacun de ces processus étant caractérisé par une constante de temps spécifique, pouvant conduire soit à une réparation correcte ou incorrecte du dommage. La figure (126) décrit l'organigramme simplifié des divers processus mis en jeu au cours du temps, après l'irradiation initiale. Le modèle postule également l'existence d'une classe de lésions non résolues (« uncommitted lesions ») conduisant à des cellules avec des lésions rémanentes [TOB85].

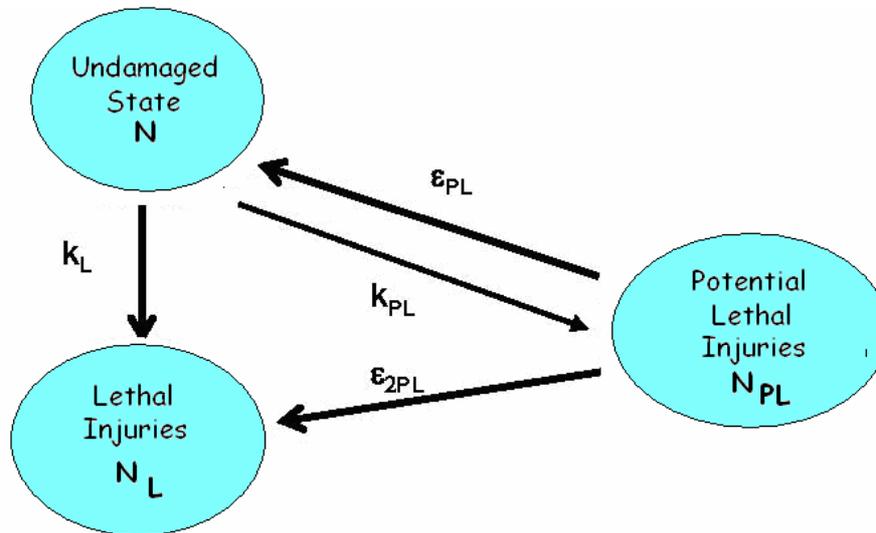


Figure (127) : Relations entre les trois type d'état : état sans dommage (N), lésions létales (N_L) et lésions potentiellement létales (N_{PL}) telles qu'elles sont proposées dans le modèle LPL (lethal potentially lethal) de Curtis (1986) [CUR86].

Un autre modèle est le modèle LPL (lethal potentially lethal) [CUR86] [CUR88] repose sur l'équilibre entre trois type d'état : des états sans dommage (N), des lésions létales (N_L) et des lésions potentiellement létales (N_{PL}).

Comme le montre la figure (127) les taux de ces trois états sont gouvernés par des réactions dont les cinétiques constituent un ensemble d'équation différentielles dépendantes du temps:

- Les nombres des lésions N_{PL} et N_L sont proportionnels à la dose par l'intermédiaire les constantes de proportionnalité k_{PL} et k_L
- les états N_{PL} peuvent être renvoyés dans un état sans dommage par un processus enzymatique qui est le 1er ordre en fonction du nombre d'état N_{PL} .
- L'alternative étant que les lésions N_{PL} sont de manière permanente converties dans l'état mortel N_L par un processus du second ordre en fonction de la concentration des lésions potentiellement mortelles N_L
- Si les lésions N_{PL} ne sont pas réparées, elles interagissent pour former des dommages mortels qui sont irréparables. Ces états de dommages mortels (N_L) peuvent être formés au moment de l'irradiation sur une échelle de temps très courte s'ils sont créés simultanément dans le temps et sont très près de l'un l'autre.
- Les constantes ϵ_{PL} et ϵ_L sont les constantes de taux par unité de temps pour la réparation des lésions et pour la formation des lésion irréparables, respectivement.
- Après que l'irradiation soit terminée (au temps t), il n'y a plus de production de nouveaux dommages mais leur réparation avec les mêmes constantes de temps.

La raison principale de la pléthore de modèles est qu'il y a beaucoup de mécanismes d'endommagement en plus du scénario classique des mécanismes de réparation viable ou létale des cassures double-brin, en compétition avec des mécanismes de mauvaise réparation de ces cassures. La caractéristique commune de ces modèles est qu'ils font intervenir un grand nombre de paramètres, qu'il s'agit de contraindre à partir des données expérimentales. Malheureusement, les données expérimentales à disposition pour cette tâche sont largement insuffisantes.

Références

[BED03] Commissioning and quality assurance of the Pinnacle radiotherapy treatment planning system for external beam photons J L Bedford et al. *British Journal of Radiology* (2003) 76, 163-176 (2003).

[BEL98] Belli M, Cera F, Cherubini R, Dalla Vecchia M, Haque A M I, Ianzini F, Moschini G, Sapora O, Simone G, Tabocchini M A and Tiveron P 1998 RBE-LET relationships for cell inactivation and mutation induced by low energy protons in V79 cells: further results at the LNL facility *Int. J. Radiat. Biol.* 74 501–9 (1998).

[BLO93] Blomquist E, et al., Relative biological effectiveness of intermediate energy protons. Comparisons with ^{60}Co gamma-radiation using two cell lines *Radiother. Oncol.* 28 44–51. (1993).

[CUR86] Curtis, S. B., Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation: a unified repair model [published erratum appears in *Radiation Research*, 119, 584, 1989]. *Radiation Research*, 106, 252- 270, (1986).

[CUR88] Curtis, S. B., The lethal and potentially lethal model: a review and recent development. In *Quantitative Mathematical Models in Radiation Biology*, edited by J. Kiefer (New York: Springer), pp. 146-152. (1988).

[FOL96] Folkard M, Prise K M, Vojnovic B, Newman H C, Roper M J and Michael B D 1996 Inactivation of V79 cells by low-energy protons, deuterons and helium-3 ions *Int. J. Radiat. Biol.* 69 729–38 (1996).

[JIN06] Jin Cheng and Albrecht M. Kellerer, Proximity functions for electrons from 100 eV to 10 MeV. *Radiation Protection Dosimetry*, 122, No 1-4, pp 56-60 (2006).

[KEL80] KELLERER, Albrecht M., Y.-M.P. LAM et Harald H. ROSSI, "Biophysical studies with spatially correlated ions. 4. Analysis of cell survival data for diatomic deuterium", *Radiation Research*, vol. 83, no 3, p. 511-528 (1980).

[KIE88] Kiefer, J., A repair xation model. In *Quantitative Mathematical Models in Radiation Biology*, edited by J. Kiefer (Berlin and New York: Springer Verlag), pp. 171- 180, (1988).

[MOH85] Energy and angular distributions of photons from medical linear accelerators, R. Mohan, C Chui, and L Lidofsky, *Med. Phys.*, 12, 592-597, (1985).

[TOB85] Tobias, C. A., The repair misrepair model in radiobiology: comparison to other models. *Radiation Research*, 8, S77-S95, (1985).

[WOU96] Wouters B G, Lam G K Y, Oelfke U, Gardey K, Durand R E and Skarsgard L D 1996 Measurements of relative biological effectiveness of the 70 MeV proton beam at TRIUMF using Chinese hamster V79 cells and the high-precision cell sorter assay *Radiat. Res.* 146 159–70. (1996).

[WIL04] Wilkens J J and Oelfke U, A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams, *Phys. Med. Biol.* 49, 2811-2825 (2004).

Conclusion

Le phénomène d'hypersensibilité cellulaire aux faibles doses et faibles débits de doses a été observé suite à des irradiations en neutrons (14MeV) des cellules radiorésistantes (mélanome), faites au LPC. Ce phénomène observé pour les faibles débits de dose a tendance à disparaître pour des débits de doses modérés. Cette hypersensibilité a été observée aussi dans d'autres expériences pour différents types de lignées cellulaires résistantes et différents types de rayonnement et a fait l'objet de plusieurs publications.

Dans notre étude nous avons quantifié les dépôts d'énergie induits par des neutrons dans le noyau cellulaire afin de mieux comprendre l'effet des ces radiations dans la cellule et la réaction des cellules suite aux irradiations. Pour cela, nous avons utilisé les codes de simulation Monte Carlo GEANT4 (6.0) et MCNPX (2.5) pour modéliser les traces des particules à travers la cellule irradiée.

Les simulations ont été décomposées en plusieurs étapes successives, de complexité graduelle. De plus comme ces deux codes sont très différents dans leur approche de la simulation des observables, il semble plus judicieux d'utiliser l'un ou l'autre des deux codes, selon le type d'observable physique à estimer.

Des simulations faites avec le code GEANT4 (6.0), modélisant notre configuration d'irradiation en tenant compte de la géométrie de la casemate ainsi que du positionnement et des dimensions des flacons de culture, montrent que la plupart des ions de recul produits par les collisions des neutrons dans le milieu sont des protons. Ainsi notre étude s'est concentrée dans un premier temps sur les interactions des protons et de leurs électrons secondaires dans l'eau.

Le code MCNPX (2.5) a été utilisé aussi pour modéliser la casemate d'irradiation et mesurer le flux de neutrons et de protons à travers les surfaces des flacons de culture ainsi que le flux entrant dans la cellule. On considère qu'une cellule est représentée par une sphère de **20 μ m** de diamètre. Ces simulations ont permis d'estimer aussi la dose déposée dans le milieu et dans la cellule et notamment d'obtenir une relation entre la dose déposée dans la cellule et le nombre de particules qui la traversent. Ces résultats ont été confirmés par les résultats obtenus avec GEANT4.

Le code GEANT4 dans sa version actuelle ne permet pas de faire des simulations précises des interactions des protons au niveau de la cellule, du noyau cellulaire et de la molécule d'ADN. Le défaut principal du code GEANT4 pour ces simulations est que les seuils d'énergie des processus physiques sont relativement élevés (250eV).

Les sections efficaces pour les interactions des protons et des électrons à basse énergie dans l'eau ont été calculées en utilisant la théorie de Born et plusieurs modèles semi empiriques. Ces sections efficaces ont été introduites dans GEANT4 sous forme de nouveaux processus physiques dans un package appelé GEANT4DNA. GEANT4DNA est ensuite utilisé pour modéliser les traces des protons et leurs dépôts d'énergie dans le noyau cellulaire.

D'autre part, la microdosimétrie constitue un outil très intéressant pour la quantification des dépôts d'énergie et de leurs distributions à l'échelle micrométrique, correspondant à

l'échelle des cellules. La microdosimétrie introduit en 1979 par HH Rossi développe tout un formalisme permettant de décrire la relation dose-effet notamment grâce la fonction de proximité énergétique qui décrit la topologie des dépôts d'énergie, et la fonction de proximité biologique, caractéristique de la lignée cellulaire, et qui représente la probabilité que deux dépôts d'énergie (sublésions) se combinent pour former une lésions qui les séparent, et ceci en fonction de leur distance.

Ces fonctions de proximité ont été calculées pour les protons traversant la cellule, à partir des traces calculées par GEANT4DNA. Les fonctions de proximité des photons ont été déduites des fonctions établies par Kellerer et Chen pour les électrons en utilisant le spectre des électrons éjectés par des photons de 1MeV dans l'eau, obtenu par GEANT4. En utilisant une fonction de proximité biologique approximative, non nulle en dessous d'un certain seuil de distance ($x_{cut} = 10nm, 20nm$ ou $30nm$) et qui s'annule au-delà de ce seuil. Cette fonction de proximité biologique. Ces calculs ont permis d'estimer le RBE du spectre des protons de recul, par rapport aux photons de 1 MeV.

Les résultats de la simulation sont en accord avec les résultats expérimentaux obtenus par Dionet et al pour un débit de dose modéré. Mais cette estimation reste approximative sachant que la courbe à débit de dose modérée ne contient que 4 mesures expérimentales entre 0 et 30 cGy. De plus ces résultats expérimentaux ont été obtenus dans un contexte différent que la casemate du LPC.

Par ailleurs, l'incertitude sur les résultats de nos simulations reste importante, vu que plusieurs paramètres dans nos calculs sont très difficiles à estimer. Par exemple la fonction biologique utilisée est une fonction approximative et simplifiée, Un calcul plus précis nécessite de déterminer la fonction biologique qui caractérise la lignée cellulaire irradiée. Il est possible d'établir cette fonction pour n'importe quel type de cellules, à condition de disposer des données expérimentales représentant plusieurs courbes de survie pour plusieurs types d'irradiation pour cette lignée cellulaire.

La méthode présentée dans ce travail doit être testée dans le cas du calcul du RBE des ions lourds comme les ions carbones sur n'importe quelle lignée cellulaire dont on connaîtrait la fonction de proximité biologique. Pour calculer le RBE d'un type de radiations il faut alors :

- Avoir une fonction de proximité biologique qui caractérise correctement la lignée cellulaire étudiée.
- Pouvoir estimer le spectre des particules incidentes qui irradient le volume « sensible » de la cellule.
- Calculer la fonction de proximité pour ce spectre de particule.

Le débit de dose est un facteur très important auquel la survie cellulaire est très sensible. Ce facteur affecte directement la réaction des processus de réparation de la cellule.comme le montrent maintenant un nombre significatif d'expériences diverses et indépendantes.

A ce titre, notre méthode s'avère incomplète puisqu'elle ne tient pas compte du débit de dose, ni de la sensibilité des processus de réparation dans la gamme des faibles doses.

Pour tenir compte du débit de dose, il est possible de considérer une fonction de réparation variable en fonction de la dose et du débit de dose, qui pourrait être intégrée dans le calcul au niveau de la fonction de proximité biologique. La fonction de proximité biologique aurait un paramètre supplémentaire qui varie en fonction du débit de dose considéré. Ainsi, pour des faibles débits de dose, la fonction de proximité biologique aurait un seuil (distance maximale de création de paires de lésions) relativement élevé. Ce seuil diminue quand le débit de dose augmente, ce qui se présenterait sous forme d'un plateau de radiorésistance induite sur la courbe de survie, et atteindrait une valeur minimale pour des débits de doses relativement élevés.

Il existe également des modèles cinétiques qui décrivent au moyen d'équations différentielles dépendantes du temps, l'équilibre entre les processus d'évolution d'une catégorie de dommages (la plupart du temps des cassures double-brins) vers la réparation des dommages, la constitution de dommages plus complexes et mortels.

La caractéristique commune de ces modèles cinétiques est qu'ils font intervenir un grand nombre de paramètres, qu'il s'agit d'estimer au moyen des données expérimentales.

En conclusion, au vue de la complexité des mécanismes mis en jeu lors de l'irradiation de lignée cellulaire à des faibles doses de rayonnement, et de plus en fonction du débit de dose, il est indispensable d'augmenter considérablement le nombre d'expérimentations capables de fournir des données pour contraindre les modèles. De plus, il est également indispensable de passer à de nouveaux types d'observables expérimentales. Par conséquent, notre étude constitue une des étapes destinées à améliorer la connaissance de ces mécanismes complexes encore largement inconnus.

Résumé

Cette thèse s'intéresse aux effets des rayonnements ionisants sur les cellules vivantes. Le travail peut être divisé en 3 parties principales :

La première partie résume les processus de dommage et de réparation cellulaire après les irradiations, et les résultats obtenus par *Dionet et al.* au Laboratoire de Physique Corpusculaire notamment la mise en évidence de l'effet d'hypersensibilité de la lignée du mélanome pour des irradiations à faibles doses et faibles débits de dose en neutrons de 14 MeV.

La deuxième partie décrit le développement de la version officielle du code GEANT4DNA qui est un code Monte-Carlo capable de suivre les protons jusqu'à 100 eV et les électrons jusqu'à 15 eV dans l'eau. Ce code a été utilisé pour décrire d'une manière détaillée les traces des particules qui traversent la cellule pendant les irradiations.

La troisième partie décrit les formalismes de la microdosimétrie et de la théorie « Dual Radiation Action » qui ont été utilisés pour calculer l'efficacité biologique relative des neutrons de 14 MeV par rapports aux photons de 1 MeV pour la lignée irradiée au LPC, le mélanome. L'EBR calculé est comparé aux données expérimentales disponibles.

Abstract

This study is mainly concentrated on the effects of ionizing radiations on living cells. It contains three main parts:

The first part describes the “cell damage and cell repair” processes that occur during and after irradiations, as well as the results obtained by *Dionet et al.* in the “Laboratoire de Physique Corpusculaire” which confirmed that human melanoma cells exhibit a certain hypersensitivity low doses and low dose rates irradiations with 14 MeV neutrons. A bibliographical research confirms that this same hypersensitivity was also observed by other authors.

The second part describes the development of the GEANT4DNA toolkit which is a Monte-Carlo code that can follow protons (till energies as low as 100 eV) and electrons (till 15 eV) in liquid water. This code was used to describe recoil protons traces in the cell during 14 MeV neutrons irradiations.

The third part describes the microdosimetric formalism and the theory of dual radiation action which was used in our study to estimate the relative biological effect of 14 MeV neutrons on the melanoma cells. The obtained RBE was compared to the experimental results observed by *Dionet et al.*