HAL
open science

Utilisation d'un modèle microdosimétrique cinétique (MKM) pour l'interprétation d'irradiations cellulaires dans le cadre de l'hadronthérapie : Application de simulations Monte-Carlo.

Djamel Dabli

To cite this version:

Djamel Dabli. Utilisation d'un modèle microdosimétrique cinétique (MKM) pour l'interprétation d'irradiations cellulaires dans le cadre de l'hadronthérapie : Application de simulations Monte-Carlo.. Biophysique [physics.bio-ph]. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2010. Français. NNT : . tel-00504039

HAL Id: tel-00504039

https://theses.hal.science/tel-00504039

Submitted on 19 Jul 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Numéro d'ordre : DU 2016 PCCF T 1001
EDSF : 637

UNIVERSITÉ CLERMONT FERRAND II - BLAISE PASCAL

U.F.R. Sciences et Technologies

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES

THESE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITÉ
(SPECIALITE : PHYSIQUE CORPUSCULAIRE)

Par

Djamel DABLI

Master : Physique Médicale.

Utilisation d'un modèle microdosimétrique cinétique (MKM) pour l'interprétation d'irradiations cellulaires dans le cadre de l'hadronthérapie : Application de simulations Monte-Carlo.

Thèse soutenue le 10 Février 2010, devant la commission d'examen :

M. A. BALDIT	Président du jury
M.G. MONTAROU	Directeur
M. M. BEUVE	Codirecteur
Mme. M-F. POLITIS	Rapporteur
M. N. FREUD	Rapporteur
M. J-M. BORDY	Rapporteur
Mme. C. RODRIGUEZ-LAFRASSE	Examinateur
M. J-F. BOTTOLLIER	Examinateur

Remerciements

J'adresse mes sincères remerciements à Gérard Montarou et à Michael Beuve qui ont encadré ce travail de thèse et qui m'ont accompagné tout au long de cette aventure qui a débuté avec mon stage de master 2 . Je vous suis très reconnaissant pour votre sympathie et votre patience qui m'ont permis de mener ce travail dans un cadre très agréable.

Je tiens à remercier M. Alain Baldit, directeur du LPC de m'avoir accueilli au laboratoire et d'avoir présidé le jury de cette thèse.

Un grand merci à Mme. M-F Politis, à M. J-M Bordy ainsi qu'à M. Nicolas Freud d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Merci pour vos corrections et vos suggestions qui m'ont permis d'améliorer la qualité de ce document. Je remercie aussi Mme C. Rodriguez-Lafrasse pour ces commentaires, particulièrement sur le chapitre de radiobiologie. Enfin, un merci à M. J-F Bottolier d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse et d'avoir jugé ce travail.

J'exprime ma gratitude envers tous les membres du LPC pour leur gentillesse et leur accueil agréable. Je remercie particulièrement les doctorants que j'ai côtoyé pendant ces trois années et je leurs souhaite à tous une belle réussite. Un grand merci à mes collègues de l'équipe AVIRM avec qui j'ai énormément apprécié l'échange. Merci à Baptiste d'avoir partagé avec moi quelques parties de ping-pong et quelques repas froids du mois d'Août ainsi que les cafés de deux heure du matin, lors de la rédaction de ma thèse et de la sienne. Merci à Nicoleta pour son soutien et sa bonne humeur et merci à Loïc pour sa précieuse aide aux préparatifs de ma soutenance. Je n'oublie pas d'adresser mes sincères remerciements à Ziad Francis qui m'a été d'un grand appui à mon arrivée en stage dans l'équipe.

Merci à tous ceux que j'ai côtoyé lors de mes collaborations, particulièrement à Anthony Colliaux, à Etienne Testa et à Laurie Chollier de l'IPNL ainsi qu'aux membres de l'équipe de radiobiologie du CHU de Lyon-Sud avec qui j'ai partagé les longues nuits blanches, pendant les expériences d'irradiations cellulaires au GANIL.

J'exprime toute ma reconnaissance à mon épouse qui a partagé avec moi les moments les plus difficiles de cette aventure. Merci pour ta patience et ta générosité. Merci aussi à ses parents pour leur soutien.

Je tiens à remercier aussi Aziz Ouerd qui a été mon premier soutien en arrivant en France. Ton aide a été d'une grande importance pour moi.

Je ne remercierai jamais assez mes parents qui m'ont appris à persévérer et aller jusqu'au bout de mes objectifs. Je vous remercie d'avoir été patients de m'avoir soutenu en toute circonstance et d'avoir cru en moi. Merci à toutes mes sœurs qui n'ont jamais douté de moi.

Merci à mon grand père pour son soutien et mon oncle Hamid pour sa disponibilité lorsque j'avais besoin d'aide. Enfin, je remercie tous les membres de ma grande famille qui m'ont toujours exprimé leur sympathie.

Table des matières :

I – Introduction ……..1

Chapitre I: Enjeux et contexte des techniques de traitement de cancer par des radiations ionisantes:

1. Historique ……5
2. Quelques grandeurs de base…….....5
3. La radiothérapie par photons ou électrons……7
3.1 La radiothérapie externe ……7
3.2 La curiethérapie ……...11

4.L'Hadronthérapie……13

4.1. Intérêt des particules lourdes chargées en médecine ……13
4.2. La neutronthérapie ……15
4.3. La protonthérapie ……...16
4.4. La thérapie par ions Carbone……18

5. Présentation du projet ETOILE. ……20

Références ……..……21

Chapitre II : Rappels de radiobiologie

1. Introduction ……..…….……23

2. Rappels sur la cellule……23
2.1. Définition ……. ……...…23
2.2. Structure d'une cellule…… ..23
2.3. l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) ……25
2.4 La chromatine…….…… 25
2.5 Le chromosome…….……...25

3.Le cycle cellulaire……...……26
4.La mort cellulaire……...……28
5. Effets des rayonnements ionisant sur les cellules…….…….....30
5.1 Les phases de l'interaction des radiations avec les cellules ……..30
5.2 Les effets directs et les effets indirects des rayonnements……31

6. Les lésions radio-induites…….…….....34
6.1 Lésions de la membrane nucléaire ……...34

6.2 Lésions de l'ADN ……34
6.3 Les aberrations chromosomiques……..36

7. Les principaux modes de réparation des lésions d'ADN……...37
7.1 Réparation par recombinaison homologue….……37
7.2 Réparation par religation non-homologue….……..38

8. Détections des lésions d'ADN par des marqueurs moléculaires……..…..38

9. La relation Dose-Effet……..……...40
9.1 Les courbes de survie cellulaire….……41
9.2 Méthodes expérimentales de détermination de la survie cellulaire…….41
9.3 Hypersensibilité des cellules aux faibles doses……...42

10. La radiosensibilité cellulaire et la relation dose-effet…….....44
10.1. La nature du rayonnement….……..……...44
10.2. Le débit de dose et le fractionnement...……..……...44
10.3. Processus de réparation cellulaire...……..……45
10.4. La position dans le cycle cellulaire……45
10.5. L'environnement cellulaire……..46

Références ……..…...48

III. Chapitre III: Modélisation de la survie cellulaire.

1.Historique de la modélisation des courbes de survie …….....51
1.1. Théorie d'une cible à un coup….……..……51
1.2. Théorie de n cibles à un coup….…..……..……. .51
1.3. Le modèle linéaire-quadratique….……..……53

2. Modélisation de la survie cellulaire dans le cas des particules à haut TEL……..55

2.1. Les modèles de traces amorphes ….……..……...55
a. Le modèle de Katz….……..……56
b. Le LEM….……..……...57
2.2. L'approche microdosimétrique.……..……..…62
a. Introduction à la microdosimétrie….…..……..……62
b. Les grandeurs de base de la microdosimétrie……..……..…..62
c. La théorie TDRA…..…..……..……..68
d. La théorie CDRA…..…..……..……75

3. Le modèle MK (Microdosimetric Kinetic Model)…….....…....79
3.1. Formulation théorique….……..…….....80
3.2. Formulation Mathématique…….……..……81
3.3 Critère de validité……...……85
3.4 Calcul de l'EBR ……87

3.5 L'effet de la distribution des lésions létales à très haut TEL……. 89

3. Conclusion.....91

Références ……...93

Chapitre 4 : Evaluation du modèle MKM sur des données expérimentales et comparaison avec le LEM.

1.Introduction ……..……..95

2. Rappel du principe du modèle MK ……..……95

2.1. Notions de cible et du volume sensible……..……..96

2.2. L'énergie spécifique……..……...98

3. Application du MKM avec des données expérimentales (lignées V79 et HSG)……..98

3.1. Calcul des paramètres du modèle ……..……..99

3.2. Discussion des paramètres……. ……..……102

4. Analyse du LEM et Comparaison avec le modèle MK……..……..108

4.1. Analyse du modèle LEM...……. ……..……108

4.2. Comparaison avec le modèle MK…...……..……111

5.Conclusion……..……113

Références ……115

Chapitre V : Simulation des interactions des particules avec la matière.

1. Les bases de l'interaction des particules dans la matière…… 119

2. Les programmes de simulation de trace de particule dans de la matière ……124

3. Présentation de l'outil de simulation Geant4……..127

3.1 Les principes généraux de Geant4…….127

3.2 Les processus « Standardss » et « basse énergie » de Geant4…….132

3.3.Les processus de Geant4 ADN……....136

3.4.Comparaison entre les processus de Geant4 Standardss et basse énergie avec ceux de Geant4 ADN……..….139

4.Conclusion……..……141

Références…….....142

Chapitre VI: Analyse microdosimétrique des processus électromagnétiques de Geant4.

1. Utilisation de $t(x)$ comme outil physique d'analyse microdosimétrique……145

1.1 La fonction t(x)……..145
1.2 Relation entre t(x) et les grandeurs microdosimétriques……148
1.3 Les caractéristiques de t(x)……...149

2. Analyse microdosimétrique des processus électromagnétiques de Geant4 pour des électrons de faible énergie …….. ……151

2.1. Utilisation des processus « Standardss » de Geant4…….....151
2.2. Utilisation des processus « basse énergie »de Geant4 ……..157
2.3. Utilisation des processus Geant4 ADN……...159
2.4. Application de $t(x)$ pour calculer les quantités microdosimétriques.…161
2.5. Conclusion……163

3. Analyse microdosimétrique des processus électromagnétiques de Geant4 pour des Protons et des ions de faible énergie…….....163

3.1. Utilisation des processus de Geant4 ADN……...164
3.2. Utilisation des processus Standardsss de Geant4……170
3.3. Utilisation des processus basse énergie de Geant4……172
3.4. Application de $t(x)$ pour calculer les grandeurs microdosimétriques....174

4.Conclusion……...……...175

Références……177

Chapitre VII: Irradiation de cellules tumorales ORL type SQ20B et SCC61 avec des ions de haut TEL au GANIL et application du MKM pour l'analyse des résultats.

1.Conditions expérimentales des irradiations……179

1.1. Faisceaux utilisés pour les irradiations……179
1.2. Lignées cellulaires utilisées pour les irradiations……...179
1.3. Préparation des cellules…….....179

2. Processus d'irradiation……182

2. 1. Irradiation en photons ……..182
2. 2. Irradiation en ions Carbone et Argon (GANIL)…….....183
2. 3. Irradiation en ions Carbone de 9.8 MeV/n (GSI): …….....185

3. Résultats……185

3.1. Résultats des irradiations en photons……..185
3.2. Résultats des irradiations en ions ……187

4. Application du modèle MK aux résultats expérimentaux obtenus au GANIL….....188

4.1. Calcul de la moyenne en dose de l'énergie linéale $\bar{y}_D$ ……..188

4.2. Calcul des paramètres biologiques du modèle MK……...191

4.3. Calcul de la survie cellulaire avec les paramètres du modèle MK……..194

5. Comparaison de la radiosensibilité des deux lignées cellulaire dans le cadre du modèle MK…….....195

6. Conclusion……198

Références…….....199

Conclusion générale……..……..……..……..201

Annexe I……..……...……203

Annexe II……...……207

Annexe III……..……..211

Introduction.

En Europe, le cancer sera le problème le plus important de santé publique et la principale cause de décès entre 45 et 65 ans au cours du 21é siècle. Dans deux cas sur trois, le décès est dû à la dissémination métastatique des cellules cancéreuses dans tout l'organisme. Seuls de nouveaux traitements médicaux, dont le but est de cibler de façon spécifique ces cellules cancéreuses, seront capables d'éradiquer ces métastases. D'autre part, un tiers de ces décès est dû à un contrôle local insuffisant de la tumeur. La chirurgie reste le principal traitement pour la contrôler localement. Des améliorations de cette technique sont toujours possibles, mais celles-ci ne réaliseront jamais un contrôle local de 100%.

Les rayonnements ionisants sont à ce jour, un outil incontournable de l'arsenal thérapeutique en cancérologie. Soixante pourcents des cancers sont traités par radiothérapie externe et 3,8 millions de séances sont réalisées en France chaque année. La radiothérapie est à l'origine de 30 à 40% des guérisons - seule ou en association avec la chimiothérapie. Cette technique a de loin le meilleur rapport coût-efficacité puisque 50% des traitements curatifs représentent seulement 12% des dépenses en cancérologie.
Le plateau technique de la radiothérapie s'est profondément complexifié ces dernières années avec l'apparition de nouvelles technologies dérivées des accélérateurs de particules, à même de réaliser des irradiations sophistiquées à partir de balistiques complexes ou de modulation de l'intensité des faisceaux. Cependant, de nombreuses tumeurs demeureront radiorésistantes et conduiront à un échec du traitement local.

Les ions légers, et plus particulièrement les ions Carbone, devraient être à la base des futurs traitements de tumeurs radiorésistantes car ils combinent les avantages des protons (pic de Bragg), assurant une distribution précise de la dose et un transfert d'énergie linéique élevé. Ces deux propriétés importantes ont été confirmées par les résultats cliniques obtenus à Chiba au Japon et à Darmstadt en Allemagne. Il en résulte que cette technique est potentiellement mieux adaptée dans le traitement de certaines lésions particulièrement mal situées où extrêmement radiorésistantes.

En Europe, plusieurs centres d'hadronthérapie sont en cours de réalisation : centre HIT à Heidelberg, projets à Marburg et Kiel en Allemagne, centre CNAO à Pavie, projet Medaustron à Vienne.

En France, à coté des deux centres existants de protonthérapie, le projet ETOILE (*Espace de Traitement Oncologique avec des Ions Lourds Européen)* de construction d'un centre de traitement de cancer par ions de Carbone à Lyon, est en cours d'étude et devrait être fonctionnel aux alentours de 2013-2014.
Afin de garantir la qualité d'un traitement d'hadronthérapie , c'est-à-dire la réalisation de plans de traitements fiables et précis, la simulation du traitement est nécessaire avec une prédiction de l'effet que va engendrer un dépôt de dose dans la tumeur et dans les tissus sains avoisinants. C'est à ce niveau que les modèles de calculs des effets de ces particules sur les cellules jouent un rôle très important pour prédire la relation dose-effet biologique.

Ce travail de thèse s'inscrit dans cette thématique et dans le cadre des recherches effectuées pour le projet ETOILE.

L'environnement scientifique :

Un des axes de recherche du groupe AVIRM du Laboratoire de Physique Corpusculaire consiste en la simulation et la modélisation des effets des radiations sur la matière biologique. L'intérêt dans ce champ d'activité a été initié par une collaboration avec un groupe de radiothérapeutes du Centre Régional Jean Perrin (EA3846 de l'Université d'Auvergne), dont le domaine de recherche était de rendre plus performante la radiothérapie des gliomes humains. Profitant de l'opportunité de la présence au laboratoire d'une source de neutron de 14 MeV, plusieurs campagnes ont été réalisées pour l'étude de la survie cellulaire et des lésions chromosomiques, après irradiation de lignées cellulaires radiorésistantes par des neutrons rapides à faible dose et débit de dose, (*Dionet et al 2000 [1], Nenot 2003 [2]).*

L'interprétation de ces expériences a conduit le LPC à s'investir dans un long travail de modélisation, permettant de prédire, dès les premières microsecondes de l'irradiation, l'ensemble des micro-dépôts d'énergie dont la densité et la dispersion spatiale dans les cellules, conditionnent l'effet létal dans la matière irradiée. Le LPC s'est fortement impliqué dans la mise au point d'une version spécifique du code de simulation Monte Carlo Geant4 (Geant4 ADN), adapté aux très basses énergies (jusqu'à 10 eV en électron et 100 eV en proton) pour la modélisation des effets des particules dans la matière biologique (*Z.Francis 2007 [3] ; S. Chauvie et al 2006 [4]).*

Suite à la constitution d'une communauté scientifique autour du projet ETOILE, le groupe AVIRM du LPC s'est rapproché du groupe Cas/Phabio de l'Institut de Physique Nucléaire de Lyon, qui menait également un travail de recherche sur l'utilisation des rayonnements pour le traitement des tumeurs cancéreuses. En effet ce groupe a effectué de nombreux travaux théoriques et expérimentaux pour l'étude de la survie cellulaire in-vitro. L'objectif de ces travaux est la réalisation d'un modèle d'effet local, en accord aux mesures expérimentales effectuées au Grand Accélérateur National d'Ions Lourds avec différents faisceaux d'ions Carbone et Argon *(Jalade 2005 [5], Beuve et al 2008 [6]).*

Le groupe Cas/Phabio de l'IPN Lyon (*A. Colliaux 2009 [7])* s'est également fortement impliqué dans la mise au point d'un code de simulation pour la modélisation de la production des radicaux par radiolyse, lors de l'interaction des rayonnements dans la matière biologique (phase chimique). L'intérêt commun de ces deux groupes dans la compréhension de la relation dose-effet biologique, dans le cas de l'hadronthérapie, a donc justifié ce travail de thèse, effectué dans le cadre d'une coopération entre le laboratoire d'accueil de cette thèse (LPC) et du laboratoire du co-encadrement (IPNL).

Ce travail fait un bilan des modèles employés pour simuler les effets biologiques des rayonnements ionisants sur les milieux biologiques. Nous avons axé notre recherche sur les modèles de simulation des effets de particules lourdes chargées. Notre étude repose également sur la redéfinition de la notion de dose au niveau microcospique, voire nanoscopique, pour rendre compte de la relation dose-effet biologique qui ne peut plus être décrite par la dose macroscopique exprimée en Gray.

Nous présenterons donc différents modèles, employés pour prédire les effets des particules lourdes chargées, sur les milieux biologiques. Les concepts, les hypothèses, les points forts et les points faibles de quelques uns des modèles seront présentés. Puis, nous nous focaliserons sur un modèle basé sur le formalisme de la microdosimétrie : le MKM (Micrometric Kinetic Model) de *RW Hawkins.*

Présentation du manuscrit :

Le travail de thèse est présenté dans ce document en sept chapitres :

Le premier chapitre est consacré à la présentation des différentes techniques de traitement de cancer employant les rayonnements ionisants, et au contexte de leur développement.

Dans le deuxième chapitre, nous faisons des rappels de base sur la radiobiologie et les différents effets et processus biologiques que peuvent induire les rayonnements ionisants lorsqu'ils interagissent avec les cellules. Nous avons aussi introduit dans ce chapitre, quelques définitions des méthodes expérimentales de quantification de ces effets (détection de cassures double-brin, courbes de survie cellulaire).

Puis, le chapitre III présente quelques modèles de prédiction et de calcul de l'effet biologique des radiations ionisantes sur les cellules. Pour le cas des ions, les modèles sont classés selon l'approche adoptée dans leur conception (approche de trace amorphe et approche microdosimétrique). Un modèle a été sélectionné pour sa capacité à présenter une formulation mathématique des processus de formation de l'effet biologique, concordant de manière assez satisfaisante avec les conclusions expérimentales de différentes études. Ce modèle basé sur les formalismes de la microdosimétrie est appelé le modèle MK *(Microdosimetric Kinetic Model)*.

Après la présentation du modèle MK dans le chapitre III, une application de celui-ci est présentée dans le chapitre IV. Cette application est effectuée en utilisant des résultats expérimentaux tirés de la littérature. Une analyse détaillée de tous les paramètres du modèle est faite dans ce chapitre.

La première étape du processus de formation des lésions biologiques, est l'étape du transfert d'énergie de la particule vers le milieu. Cette étape est effectuée à travers l'interaction physique entre la particule et la cellule. Le chapitre V présente des rappels de base sur les interactions des particules avec la matière ainsi que les codes de simulations de ces interactions dédiés aux applications radiobiologiques et médicales. Nous introduisons également, dans ce chapitre, les caractéristiques et les fonctionnalités du code Geant4 que nous utilisons par la suite.

Quant au chapitre VI, il est dédié à l'analyse et l'évaluation des capacités du code de simulations Monte-Carlo des interactions particules-Matière : Geant4. Cette analyse est effectuée en utilisant une fonction mathématique décrivant la topologie des dépôts d'énergie dans les traces. L'analyse a été faite pour le cas des électrons, protons et Carbones. Le but de cette démarche est d'identifier les paramètres du code pouvant influencer les résultats des simulations à l'échelle micrométrique et nanométrique, et déterminer ensuite les valeurs les plus adaptées de ces paramètres en fonction de l'objectif de la simulation.

Enfin, dans le chapitre VII, nous utilisons les résultats et les conclusions des chapitres précédents, pour reproduire les résultats expérimentaux obtenus par irradiation de deux lignées cellulaires au GANIL, avec des ions de Carbone et d'Argon. Par conséquent, le code Geant4 est utilisé pour générer les traces des particules utilisées dans les expériences. Puis, le modèle MK est appliqué pour reproduire et caractériser la réponse des deux lignées cellulaires à travers les paramètres de ce modèle. Nous terminons avec une analyse, dans le cadre du modèle MK, de la radiosensibilité des deux lignées.

Références :

[1] : C. Dionet et al "Effects of Low Dose Neutrons Applied at Reduced Dose Rate on Human melanoma" *Cells, Radiat Res 154, 406-411, (2000).*

[2] : Marie Laure Nenot, thèse de doctorat : « DIANE, un code de simulation de l'interaction des neutrons avec la matiere vivante. Applications aux faibles doses de neutrons rapides sur des cellules tumorales humaines » ; *Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II* , soutenue le 04/07/2003.

[3] : Z. Francis, Thèse de doctorat : " Simulations Monte-Carlo et étude microdosimétriques pour des irradiations cellulaires à faibles doses en neutrons de 14 MeV". *Université Blaise Pascal ; N° ordre : DU1779, PCCF T 0709*. Soutenue le 26 octobre 2007.

[4] : S. Chauvie, Z. Francis, S. Guatelli, S. Incerti, B. Mascialino, G. Montarou, Ph. Moretto, P. Nieminen, M. G. Pia (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 **(**2006**)** 652-689.

[5] : P. Jalade, Thèse de doctorat. " Mesures et modélisation des effets radiobiologiques sur des cellules tumorales humaines : Application en hadronthérapie. » *Université Claude Bernard, Lyon 1*. Soutenue le 10 novembre 2005.

[6] : M.Beuve et al."Parameters and Local Effect Model predictions for head and neck squamous cell carcinomas exposed to High Linear Energy Transfer ions"; *International Journal Radiation* Oncology *Biology Physics* 71(2):635-642,(2008).

[7]: A. Colliaux, Thèse de doctorat : « Implication de l'oxygène et des anti-oxydants dans le processus de radiolyse de l'eau induit par l'irradiation aux ions de haute énergie : simulations numériques pour la radiobiologie » *Université Claude Bernard Lyon I*, 2009.

Chapitre I : Enjeux et contexte des techniques de traitement de cancer par des radiations ionisantes.

1. Historique

L'utilisation des rayonnements ionisants en médecine est arrivée très vite après la découverte des rayons X par *Roentgen* en 1895 et la radioactivité par *Henri Becquerel* en 1896 [1]. La première utilisation a été faite à des fins de radiodiagnostic (radiographie), mais la découverte des effets de ces rayonnements sur l'organisme a conduit vers leur utilisation pour traiter certaines tumeurs.

Deux ans plus tard, en 1898, *Pierre et Marie Curie* découvrirent le radium qui fut utilisé pour la première fois en 1902 [2] pour traiter des tumeurs en plaçant une source radioactive (radium) dans la tumeur ou à proximité de celle-ci; cette technique est appelée la curiethérapie. Dès ces années là, les médecins ont compris que les rayonnements ionisants produisent des effets destructeurs sur les cellules biologiques. C'est cette caractéristique qu'ils ont exploitée pour tenter de traiter les tumeurs. Cependant, autour de ces tumeurs, les tissus sains environnants subissent eux aussi les effets destructeurs des rayonnements, lors des traitements. L'utilisation des rayonnements ionisants nécessite donc des moyens techniques importants pour effectuer des irradiations sélectives (tissus sains et tumeurs) et homogènes au sein de la tumeur. A cette époque, les techniques utilisées pour le traitement étaient soit des rayons gamma issus du radium, soit des rayons X produits par un générateur X (200KV). Dans les deux cas, l'énergie des rayons étant trop faible, seules les tumeurs se trouvant à des profondeurs inférieures à 5 cm pouvaient être traitées (ORL, peau,..). L'autre technique utilisée à cette époque était la curiethérapie, avec l'utilisation de tubes ou aiguilles de platine [3] contenant de la poudre de radium, implantées directement sur la tumeur.
A partir des années 50, les progrès de la physique et de la technologie ont rendu possible l'utilisation de rayonnements de plus haute énergie pour le traitement des cancers. En 1951, la première bombe à Cobalt a été utilisée, remplacée ensuite par l'accélérateur linéaire quelques années plus tard. Enfin, les tubes de radium utilisés pour la curiethérapie ont été remplacés par des fils d'Iridium-192 et par d'autres sources radioactives plus adaptées.

Aujourd'hui, il existe plusieurs techniques de traitement par rayonnements ionisants ; toutes élaborées et adaptées dans le souci d'efficacité de traitement et de la protection du patient. Nous allons présenter dans ce chapitre un aperçu de ces techniques avec leurs avantages, et leurs limites.

2. Quelques grandeurs de base

Avant d'entamer l'aspect clinique et pratique de l'utilisation des radiations ionisantes, il est utile d'introduire certaines grandeurs physiques et biologiques qui seront utilisées par la suite pour quantifier ou caractériser les phénomènes physiques et biologiques liés à l'utilisation des radiations ionisantes.

La dose : c'est une grandeur physique qui représente le rapport entre une énergie absorbée localement (dE) dans un volume de masse (dm). Elle est calculée par :

$$D = \frac{dE}{dm} \tag{1.1}$$

Elle s'exprime en Gray (Gy) si l'énergie E est en joule et la masse M en Kg.

Le kerma: Cette notion est utilisée pour le cas des rayonnements électriquement neutres (photons et neutrons). Ces particules transmettent leur énergie à un électron du milieu traversé, qui va produire à son tour les ionisations dans le milieu mais qui peut aussi sortir de ce milieu. Le photon est un exemple de ce type de radiation. Ainsi, le kerma permet de caractériser l'énergie cédée par la particule lors de son interaction dans le milieu :

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \tag{1.2}$$

Où dE_{tr} est la somme des énergies cinétiques initiales de toutes les particules chargées libérées par l'interaction des particules incidentes (non chargées) dans le milieu de masse dm. Son unité est la même que celle de la dose : Gy.

Le pouvoir d'arrêt (S): Il est défini comme l'énergie moyenne perdue par la particule dans une épaisseur donnée de matière. Pour les particules chargées, Il est noté par $\frac{dE}{dx}$ et calculé par :

$$S = \frac{dE}{dx} = S_{coll} + S_{rad} \tag{1.3}$$

Où, S_{coll} est le pouvoir d'arrêt par collisions et S_{rad} est le pouvoir d'arrêt par rayonnement (*Bremsstrahlung*).

Le transfert d'énergie linéique (TEL): Il traduit le taux de perte d'énergie d'une particule par unité de longueur traversée. Il est équivalent au pouvoir d'arrêt par collisions, S_{coll}, lorsque toute l'énergie perdue par la particule et ses secondaires est prise en compte. Dans certain cas, une valeur de TEL restreint est utilisée. Dans ces cas, cette grandeur est notée par L_{Δ}. Ceci signifie que le TEL est calculé en ne prenant en compte que les contributions d'électrons secondaires ayant une énergie initiale inférieure à Δ.

On note que le TEL est fonction de l'énergie de la particule. Donc, en cas d'utilisation d'un champ de radiations composé d'un spectre de différentes énergies, le TEL sera aussi distribué selon un spectre. Ceci implique l'utilisation de la valeur moyenne de ce spectre.

Il existe deux méthodes de calcul du TEL moyen, qui donne lieu à deux types de moyennes :

- La moyenne en fréquence $\overline{L}_F$: La trajectoire est divisée en segments de même longueur.
- La moyenne en dose $\overline{L}_D$: la trajectoire est divisée en segments d'énergie égale.

L'efficacité biologique relative (EBR): C'est une grandeur biologique qui permet de quantifier la capacité d'un type de rayonnement à produire un effet biologique donné, par rapport à un autre type de rayonnement de référence. Elle est calculée par :

$$EBR = \frac{D_{ref}}{D_{test}} \tag{1.4}$$

Où D_{ref} est la dose nécessaire pour produire l'effet biologique avec le rayonnement de référence et D_{test} est la dose nécessaire pour produire le même effet avec le rayonnement que l'on cherche à caractériser.

3. La radiothérapie par photons ou électrons

Les photons sont des particules neutres électriquement qui transmettent leur énergie aux électrons du milieu, qui eux vont à leur tour produire les ionisations et les excitations qui vont aboutir à l'effet recherché (destruction de la tumeur). Les électrons sont, eux, des particules directement ionisantes. Ils sont aussi utilisés pour le traitement de certaines tumeurs.

On peut distinguer deux techniques de traitement par radiothérapie, suivant la position de la source du rayonnement. La radiothérapie externe, où la source est à l'extérieur du patient et la radiothérapie interne (curiethérapie) où la source est placée à proximité de la tumeur.

3.1 La radiothérapie externe :

Elle regroupe toutes les techniques de traitement, où le patient est placé dans un champ d'irradiation produit par une source externe. L'énergie des photons utilisés pour les traitements cliniques, peut aller de 60 KV jusqu'à 60 MV. Et celle des électrons de 4 à 20 MeV. Pendant de longues années, les bombes à Cobalt, émettant des rayons γ de 1.33 MeV et de 1.17 MeV, étaient utilisées (jusqu'à aujourd'hui dans certains pays). Aujourd'hui, dans la plupart des centres de traitement de radiothérapie, on utilise des accélérateurs linéaires d'électrons produisant par rayonnement de freinage, des photons de haute énergie.

Avant de subir un traitement par radiothérapie, le patient passe par plusieurs étapes intermédiaires qui ont pour but d'optimiser et d'adapter au mieux la technique du traitement en fonction de la pathologie du patient (position de la tumeur, stade d'évolution).

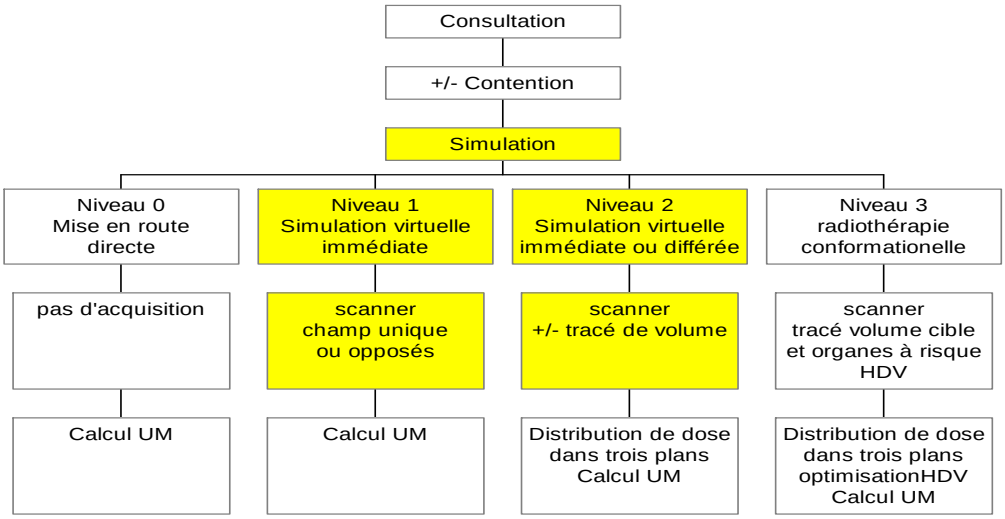


Figure (1. 1): *Les étapes principales d'un traitement par radiothérapie.*

Tout traitement de radiothérapie commence par une consultation avec un spécialiste pour confirmer l'existence d'une tumeur nécessitant l'emploi de rayonnements ionisants. Puis, le volume de la tumeur est

identifié ainsi que la tolérance des organes avoisinants qui pourraient être affectés lors du traitement. Afin de mieux les protéger, la dose prescrite par le médecin est souvent délivrée en plusieurs fractions (généralement 2Gy/fraction), afin de donner le temps aux tissus sains de se régénérer.

Un des points cruciaux de la radiothérapie, est le ciblage de la tumeur. Il est important que toutes les conditions nécessaires soient remplies de manière à déposer la dose prescrite dans le volume tumoral tout en préservant les tissus avoisinants.

Les premières étapes d'un traitement de radiothérapie sont destinées à déterminer les paramètres nécessaires à un réglage de faisceau optimum. L'un de ces paramètres consiste à stabiliser le patient lors du traitement afin d'empêcher tout mouvement inattendu causant un dépôt de dose à l'extérieur de la tumeur. Ainsi, dans certains cas, des contentions personnalisées sont conçues pour le patient afin de fixer la zone où se trouve la tumeur. Un exemple de contention pour la tête dans le cas du traitement d'une tumeur cervicale ou ORL, est montré sur la figure (1.2).

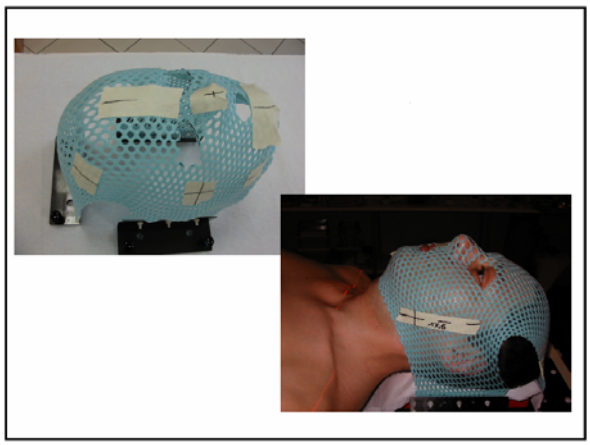


Figure (1. 2) : *Système de contention pour la tête.*

Cependant, il existe certains types de mouvements qui ne peuvent pas être maîtrisés avec une contention externe. Ces derniers sont les mouvements naturels des organes dus à la respiration et à d'autres fonctions biologiques. Par exemple, les tumeurs pulmonaires sont soumises à un mouvement important lors de la respiration du patient pendant le traitement. Par conséquent, des techniques innovantes ont été développées pour tenir compte de ce type de mouvement. L'une des plus connues est basée sur l'asservissement de l'irradiation à la respiration du patient. Pour cela deux méthodes peuvent être utilisées :

- La position de la tumeur pour un rythme spécifique de respiration est repérée grâce à des images scanner. Puis, le patient sera entraîné à reproduire ce rythme respiratoire. Pendant la séance de l'irradiation, le patient aura un écran ou des lunettes à vidéo intégrée, lui montrant l'évolution de sa respiration avec le point de repère qui correspond à la position favorable de la tumeur. Ainsi, lorsque la courbe de variation de la respiration atteint ce point, le patient enclenche lui-même le faisceau grâce à une mannette mise à sa disposition.

- La deuxième méthode consiste à repérer la position de la tumeur par rapport à un repère implanté sous la peau ou au sein de la tumeur même (grains d'or). Ce repère est reconnu par la machine et l'irradiation est ainsi guidée par rapport à ce repère.

L'étape suivante est l'étape de la planimétrie. Elle consiste à effectuer des simulations du traitement en combinant des calculs par ordinateur et l'utilisation d'un simulateur ayant la même configuration que l'accélérateur linéaire utilisé pour le traitement, mais délivrant des rayons de plus faible énergie. Cette étape permet d'acquérir les données anatomiques et détermine la position la plus optimale (calcul des coordonnées et prise de repères) du patient sur la table, ce qui permettra de mieux cibler la tumeur. Les contrôles des irradiations effectueés lors de la simulation sont faits avec des techniques de radiographie. La figure (1.3) représente un exemple d'un simulateur en radiothérapie.

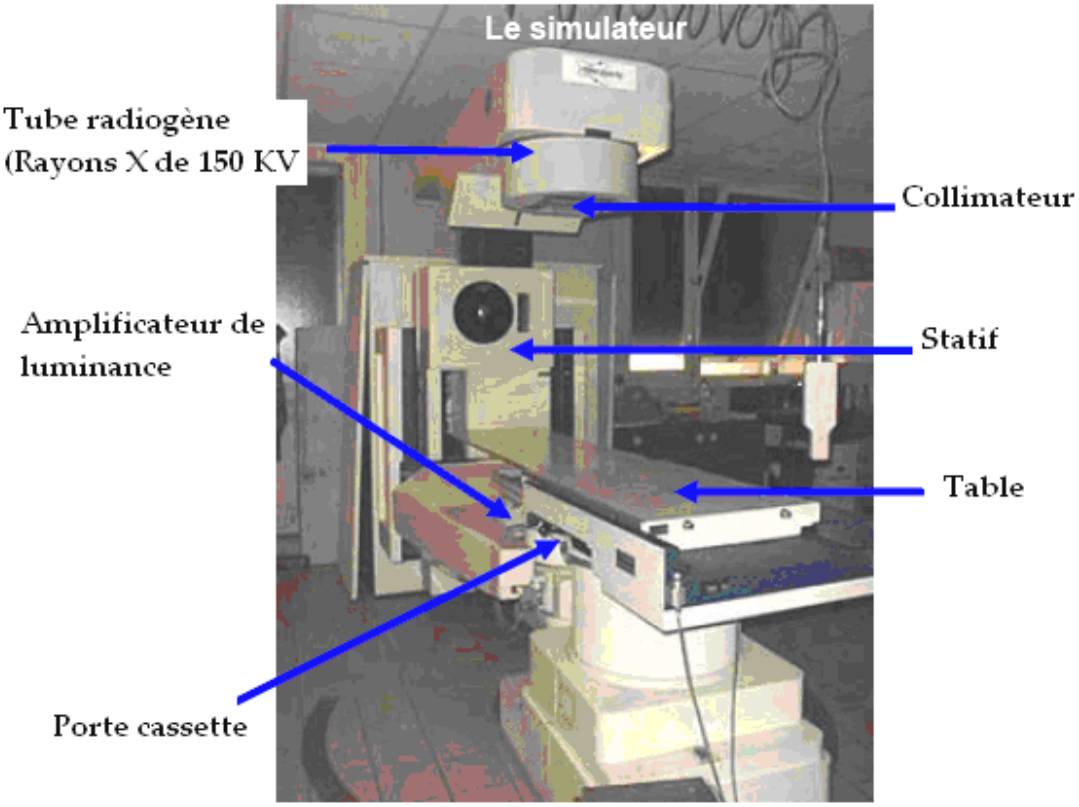


Figure (1. 3) : *Exemple d'un simulateur de traitement en radiothérapie externe.*

Les données prises pendant cette étape seront, ensuite, utilisées pour calculer la dose que recevra la tumeur et les organes autours. Cette dose est estimée grâce à des logiciels de calcul développés à cet effet.
Afin d'épargner les tissus sains entourant la tumeur et d'irradier tout le volume tumoral de façon homogène, la dose à la tumeur peut être délivrée avec plusieurs faisceaux émis suivant différentes incidences. Cela est possible grâce à la rotation de la tête de l'accélérateur autour du patient.

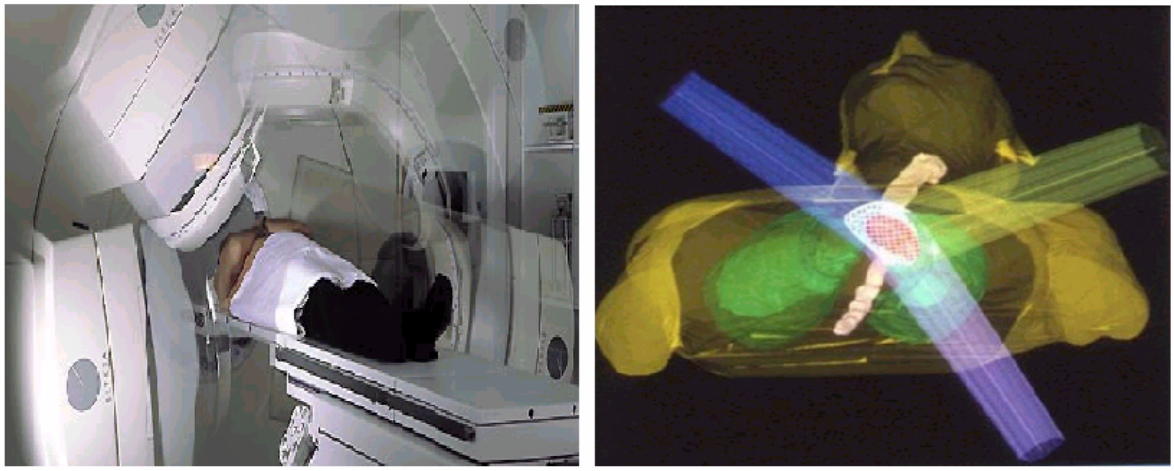


Figure (1. 4): *Exemple d'irradiation en radiothérapie avec plusieurs faisceaux à différentes incidences.*

Enfin, une fois que les coordonnées liées au positionnement du patient sont calculées, que la distribution de la dose dans la tumeur et dans les organes à risque ainsi que le nombre et l'incidence des faisceaux sont estimés, le patient est placé sur la table de traitement de l'accélérateur et son traitement est délivré.

Ces étapes ne sont pas répétées à chaque séance d'irradiation d'un même patient, mais des contrôles sont effectués périodiquement pour vérifier l'invariabilité de tous les paramètres et s'assurer que la dose a bien été délivrée dans le bon volume. Ces contrôles sont effectués grâce au système d'imagerie intégré aux accélérateurs d'aujourd'hui. Ce système, appelé l'imagerie portale, permet de faire des images de la tumeur juste après irradiation en utilisant le faisceau de l'accélérateur. Ainsi, il est possible de comparer les images obtenues avec ce système dans des conditions identiques à celles du traitement, avec les images obtenues lors de la simulation. De plus, des études sont en cours, portant sur la possibilité d'utiliser les systèmes d'imagerie portale comme système de dosimétrie, ce qui permettrait d'effectuer l'estimation et le contrôle de la dose après l'irradiation [4].

Des techniques modernes sont développées aujourd'hui pour améliorer au mieux la qualité des traitements délivrés aux patients. Parmi ces techniques, on peut citer :

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité :

Le principe de cette méthode consiste à varier la forme du faisceau d'irradiation de manière à s'adapter au mieux à la forme de la tumeur. En plus de se conformer à la forme géométrique de la tumeur, le faisceau est modulé en intensité afin de favoriser l'interaction des photons dans l'épaisseur de la tumeur. La conformation du faisceau se fait à l'aide d'un collimateur multi-lames qui s'ouvrent et se renferment selon la forme désirée. Cette technique nécessite une définition très précise du volume tumoral avant l'irradiation. Le volume de la tumeur est défini à l'aide d'image scanner.

La tomothérapie [5] :

Cette technique est une thérapie guidée par image. Elle est réalisée grâce à un accélérateur couplé à un scanner. Le faisceau de rayons X tourne autour du patient pendant le traitement avec des modifications de son intensité afin de s'adapter à la forme de la tumeur. Cette technique ne nécessite pas une haute technicité par rapport aux autres techniques innovantes. C'est pourquoi, elle est largement utilisée aux

Etats-Unies et de plus en plus utilisées en Europe.

La radiothérapie Stéréotaxique [5]**:**

Cette technique est réalisée à l'aide d'un robot médical incluant un accélérateur de faible énergie (6MV) et tous les équipements nécessaires à une séance de radiothérapie (collimateur, table de traitement, détecteur X…).

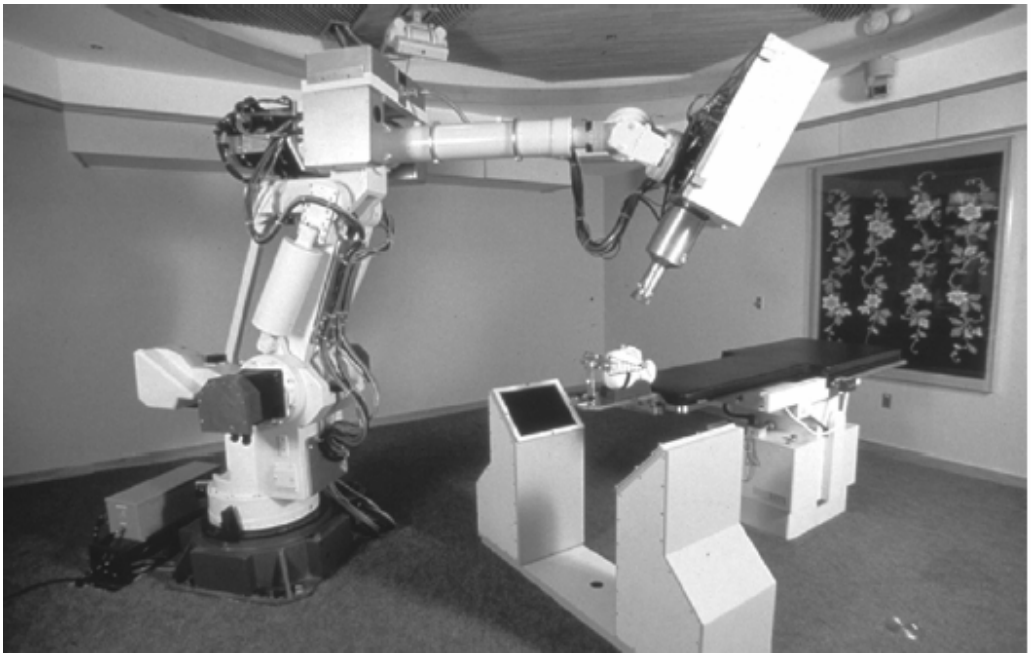


Figure (1.5): *Exemple d'un appareil Cyberknife [5] .*

Sa capacité de mouvement et de déplacement avec 6 degrés de liberté, permet une irradiation précise et ciblée de la tumeur. De plus, il est doté d'un système de tracking qui permet de suivre les mouvements de la tumeur grâce un système optique de suivi de cible en temps réel, couplé au système d'imagerie rayons X. Il permet de repérer en permanence la lésion à irradier. Cette information est transmise en temps réel au bras robotisé qui pilote l'accélérateur miniaturisé.

3.2 La curiethérapie :

Cette technique consiste à implanter une source radioactive au sein même ou à proximité de la tumeur. Dans certains cas, elle nécessite une intervention chirurgicale pour accéder à la tumeur. L'intérêt de cette technique est de délivrer une dose élevée aux tumeurs situées en profondeur (>30mm) avec une balistique avantageuse (pas d'irradiation des tissus entourant la tumeur). Le tableau (1.1), résume quelques comparaisons entre la curiethérapie et la radiothérapie externe.

Comme la radiothérapie externe, cette technique peut être utilisée en complément d'une ablation chirurgical ou une chimiothérapie. Elle est utilisée dans certains cancers de la sphère ORL, du sein, de la prostate.

	Radiothérapie externe	Curiethérapie
Source	Eloignée du patient	Au contact ou dans la tumeur
Volume irradié	Grand	Limité
Fractions	Multiples	1 ou 2
Durée	Plusieurs semaines	2 à 7 jours
Dose / volume	Homogène	hétérogène*

Tableau 1. 1 : *Comparaison entre la radiothérapie externe et la curiethérapie.*

En pratique, la source radioactive implantée dans la tumeur est, soit sous la forme de fils ou de tubes (fils d'Iridium-192) ou sous forme de grains (grains d'Iode 125). Les étapes suivies lors d'un traitement de curiethérapie sont équivalentes à celles de la radiothérapie externe. Exception faite de l'utilisation d'un simulateur, qui n'est pas indispensable dans ce cas, car la source sera mise au contact de la tumeur. Mais des simulations virtuelles sont faites par ordinateur notamment la simulation du plan de traitement.

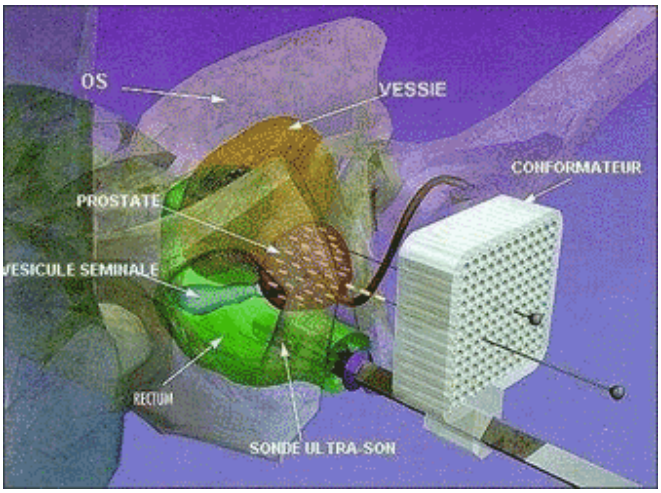


Figure (1.6): *Exemple d'implantation de grains d'Iode 125 lors d'une curiethérapie de la prostate. Figure tirée de la référence [6]*

La figure (1.6) représente une simulation d'une curiethérapie de la prostate par grains d'Iode-125. La grille en blanc permet d'introduire les grains de façon parallèle et de bien les répartir dans la tumeur pour homogénéiser au mieux l'irradiation. Le suivi du positionnement est réalisé à l'aide d'une écographie grâce à une sonde ultrason introduite dans le rectum.

4. L'hadronthérapie :

En dépit de tous les développements et les améliorations réalisés dans le domaine de la radiothérapie par photons et la radiothérapie par électrons, elles restent toutes deux inefficaces pour traiter certaines tumeurs qui présentent une radiorésistance élevée à ce type de particules.
Dans ces cas, l'autre technique alternative est d'utiliser des particules ayant un pouvoir d'ionisation (TEL) plus important que les photons et les électrons. Cette approche est appelée l'hadronthérapie et inclut toutes les techniques utilisant les hadrons (protons, neutrons) mais aussi celles utilisant les ions lourds (Carbone) pour irradier les cellules tumorales.

L'idée de l'utilisation des ions en médecine a été émise en 1946 par le physicien *Wilson* de Harvard. Puis, les premières investigations radiobiologiques ont été faites au cyclotron de Berkeley par *Tobias*, en 1948 [7]. A cause des difficultés techniques liées aux limites technologiques de l'époque, ces techniques de traitement par hadronthérapie ont été mises en sommeil jusqu'aux années 60, où les traitements par protonthérapie ont recommencé à se développer.

4.1. Intérêt des particules lourdes chargées en médecine :

Un des problèmes principaux rencontrés lors des traitements de tumeurs par les photons est le problème de ciblage sélectif ou en terme plus clinique, de balistique. Les caractéristiques physiques de ce type de radiations ne permettent pas de maîtriser parfaitement la profondeur de leurs interactions. La figure (1.6) montre une comparaison entre le profil de dose en profondeur de différentes particules (photons de 18MV en bleu, protons de 135 MeV en vert et des Carbones de 254 MeV/n et de 300MeV/n en rouge). Cette figure met en évidence une caractéristique spécifique aux protons et aux ions qui est d'avoir une augmentation lente du pouvoir d'ionisation au début de leur parcour pour augmenter rapidement et brusquement en fin de parcours. Ceci se traduit par l'apparition d'un pic sur le profil de dose en profondeur ; ce pic est appelé le pic de Bragg.

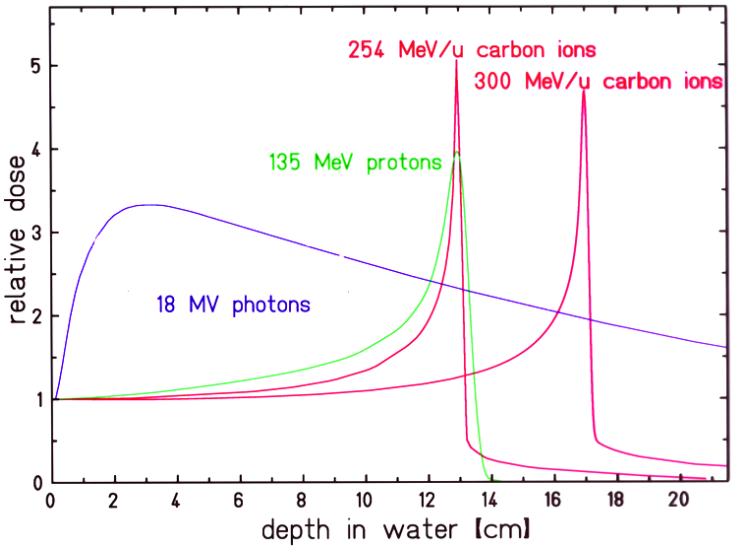


***Figure (1. 7)**: Profil de dose en profondeur de différents rayonnements.*

C'est cette caractéristique qui est exploitée en hadronthérapie pour améliorer le ciblage des tumeurs en préservant les tissus sains. En effet dans ce cas, il est possible d'agir sur l'énergie du faisceau incident afin de placer le pic de Bragg dans le volume tumoral et le plateau qui le précède dans les tissus sains. En pratique, l'énergie du faisceau est dégradée pendant le traitement de façon à produire plusieurs pics de Bragg dans la tumeur. Comme illustré sur la figure (1.8), l'addition de ces pics produit à la fin une distribution de dose homogène dans la tumeur. Cette dose reste bien supérieure à celle délivrée aux tissus sains.

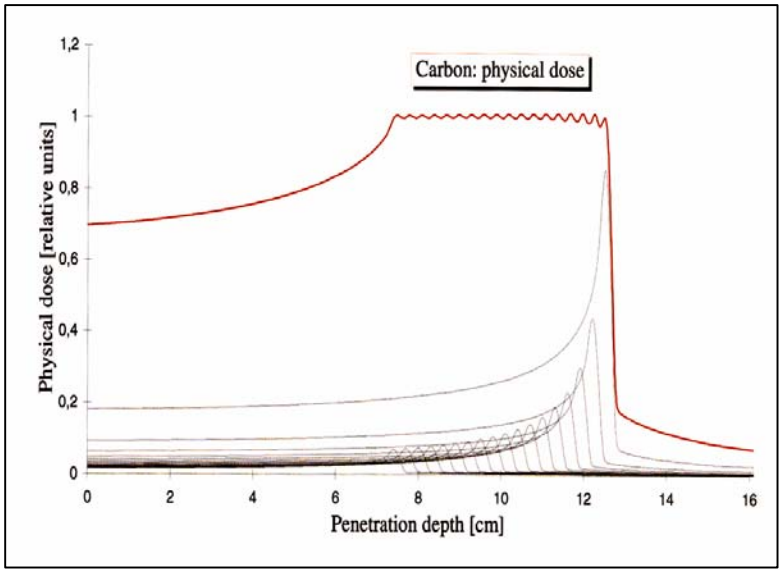


Figure (1.8): *Illustration de l'accumulation de pics de Bragg dans le volume de la tumeur pour produire une irradiation homogène de celle-ci.*

En plus de leur balistique intéressante, les particules lourdes chargées présentent une efficacité biologique plus élevée que les photons et les électrons. Particulièrement sur certaines tumeurs radiorésistantes. L'explication de cette efficacité est donnée par la structure de leurs traces.

En effet, leur pouvoir d'ionisation élevé fait que leur trajectoire a une forme rectiligne avec une concentration élevée de l'énergie autour du cœur axiale de cette trajectoire, produisant ainsi des dommages très complexes et très localisés dans les cellules. La figure (1.9) représente une comparaison schématique de la distribution des dépôts d'énergie d'une particule alpha (à droite) et de celle de rayons γ (à gauche).

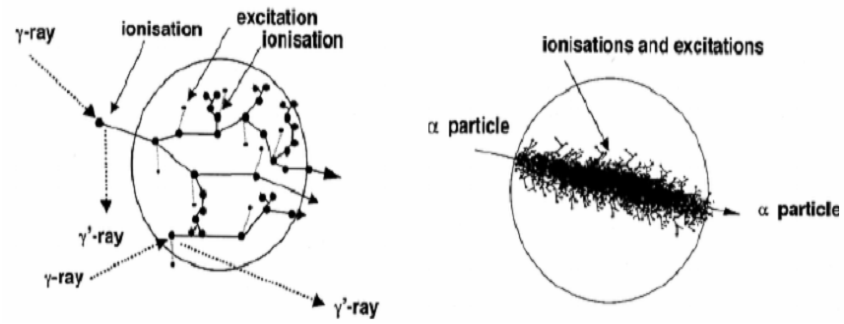


Figure (1.9): Comparaison schématique entre la distribution des transferts d'énergie d'une particule alpha (à droite) et de rayons γ (à gauche).

Enfin, un autre avantage de ce type de particule est l'absence de faisceau de sortie. Contrairement aux photons, les particules lourdes chargées ont un parcours (range) bien déterminé dans la matière en fonction de l'énergie incidente ; parcours qu'il est possible d'ajuster avec une bonne précision. Donc en hadronthérapie, l'énergie du faisceau est réglée de façon à ce que toutes les particules finissent leur parcours dans la tumeur. L'absence de faisceau de sortie épargne les tissus situés en aval de la tumeur.

La figure (1.10) représente deux images de simulation d'un traitement en photons (à gauche) et en Carbone (à droite). On peut constater que dans le cas du traitement en photons, l'irradiation s'étend sur tous les tissus entourant la tumeur, contrairement au cas du Carbone où le parcours des ions incidents s'arrête au niveau de la tumeur.

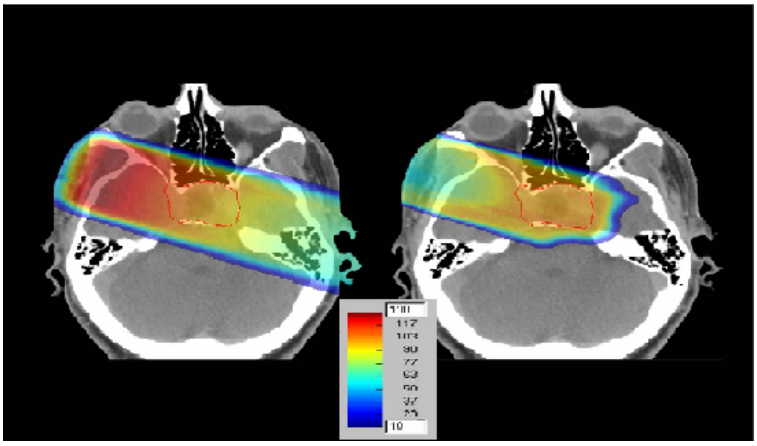


Figure (1.10): *Images d'un plan de traitement réalisé pour un traitement en photon à gauche et pour un traitement en Carbone à droite.*

4.2. <u>La neutronthérapie</u> :

En 1940, *Stone et Larkin* (*Stone et al 1940* [8] *et 1942* [9]) ont publié les résultats de leur étude préliminaire sur le traitement avec des neutrons de 34 patients atteins d'un cancer de la tête et du cou. Ces patients ont été irradiés au cyclotron de Berkeley, entre septembre 1938 et juin 1939. Les conclusions encourageantes de cette étude les ont poussés à continuer en traitant entre décembre 1939 et septembre 1941, 120 patients atteints du même type de cancer (tête et cou). Dans un rapport publié en 1948, *Stone et al* [10] constatent que sur un total de 226 patients traités avec des neutrons, 17 uniquement ont survécus. Cette constatation les a amenés à déconseiller l'utilisation des neutrons pour le traitement du cancer à cause de leurs effets à long terme.
Cependant, en 1955 et suite aux nouveaux travaux sur la radiobiologie des neutrons publiés par *Bewley et al* 1963 [11], Field et al 1967 et 1968 [12] et *Barendsen et al* 1968 [13], les résultats de *Stone et Larkin* ont été re-analysés. Cette deuxième analyse a mis en évidence une sous-estimation de l'EBR des neutrons par *Stone et Larkin.* Par conséquent, lors de leurs irradiations *Stone et Larkin* ont délivré une dose excessive à leurs patients. Ce qui explique l'apparition importante d'effets à terme.
Plusieurs études ont ensuite été menées à l'hôpital Hammersmith [7] en Angleterre entre 1955 et 1965 pour étudier l'effet des neutrons sur les tissus sains de patients traités pour un cancer. Le but de cette étude étant d'estimer le bénéfice clinique des neutrons par rapport au risque d'effet à long terme. Les résultats obtenus ont été jugés positifs et la neutronthérapie est devenue ainsi une des techniques de traitement de cancer utilisée à l'hôpital Hammersmith en 1967, puis dans quelques centres américains

(Seattle, M.D. Anderson Cancer Center à Houston, Fermilab à Chicago et à Cleveland clinic) et par la suite en Europe (Edinburgh et Clatterbridge en Angleterre; Dresde, Heidelberg and Essen en Allemagne, Louvain en Belgique et Orléans en France).
Cependant, des années plus tard, le nombre de centres de neutronthérapie a fortement diminué ; la majorité ont fermé et arrêté les traitements. Pour cause, les problèmes de radioprotection posés par les neutrons et la difficulté de mise en place d'installations adaptées pouvant amener un bénéfice clinique par rapport aux photons, sans induire d'effets nocifs à moyen ou à long terme.

Néanmoins, des études récentes ont montré la possibilité d'utiliser les neutrons pour activer une cible fixée préalablement sur la tumeur. Cette cible est le Bore qui a la caractéristique de capturer les neutrons avec une section efficace assez importante en comparaison avec les éléments constituant la cellule vivante qui ont une faible probabilité d'interagir avec les neutrons.
L'interaction entre les neutrons et le ^{10}B provoque une réaction nucléaire qui donne lieu à différents ions qui vont distribuer la dose dans la tumeur. Cette technique est à l'étude au Japon depuis 1968 [15], mais elle reste toujours en phase d'étude pour affiner encore tous les aspects cliniques et sécuritaires d'une irradiation de ce type.

4.3. La Protonthérapie:

Au début des années 60, *Kjellberg* [16], neurochirurgien suédois au *Massachusetts General Hospital* (MGH) a développé le traitement par protons des malformations artérioveineuses. Puis, *Suit et Goitein* du MGH aussi, ont développé le traitement par protons des tumeurs profondes sur un mode fractionné classique. Actuellement, il existe une vingtaine de centres de protonthérapie dans le monde dont deux en France (voir site web en référence [17] pour la liste des centres de Protonthérapie dans le monde). Les deux centres Français de protonthérapie sont :

- Le CPO (Centre de Protonthérapie à Orsay) traitant des cancers de l'œil et du crâne ainsi que certaines tumeurs pédiatriques.
- Le centre Lacassagne à Nice, réservé exclusivement aux traitements des cancers de l'œil.

Les protons présentent les avantages des particules lourdes chargées. Il existe deux modes possibles de délivrance des faisceaux en protonthérapie :

Délivrance en mode de diffusion passif :

Dans ce mode de délivrance de faisceau, un champ homogène est produit par défaut avec une largeur fixe du pic de Bragg étalé. La figure (1 .11) montre un schéma du mode passif de délivrance de faisceau en protonthérapie. La première étape est de moduler l'énergie du faisceau pour déplacer la position du pic de Bragg dans la tumeur et ainsi étaler la dose de manière homogène. L'absorbeur permet de maîtriser l'énergie maximum du faisceau. Il est utilisé dans le cas où l'énergie souhaitée est inférieure à celle produite par l'accélérateur. Le diffuseur a comme rôle de produire un flux de protons homogène dans l'angle solide d'irradiation et ainsi avoir une distribution latérale du faisceau homogène.

Enfin, le collimateur permet d'adapter au mieux la forme du faisceau à celle de la tumeur. Il limite la dose aux organes critiques se trouvant à proximité alors que le compensateur assure la protection en profondeur. Il permet l'obtention de parcours différents pour chaque rayon à l'intérieur du faisceau.

D'après *Hall 2006* [18], l'inconvénient majeur de cette technique est l'interaction du faisceau avec le foyer du diffuseur qui produit des neutrons participant à l'irradiation du patient sur différentes parties du corps (*Yan et al 2002* [19]). Cet inconvénient réduit le bénéfice clinique que les protons peuvent amener en comparaison avec les techniques modernes de traitement en photons (Radiothérapie avec modulation d'intensité).

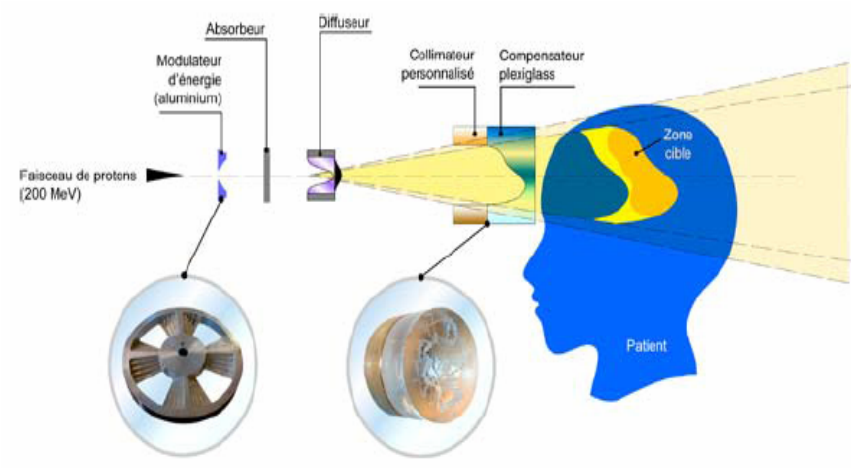


Figure (1.11): *Schéma du système de délivrance de faisceau en mode passif en protonthérapie. Figure tirée de [17].*

<u>Délivrance en mode de balayage actif</u>:

Dans ce cas, un faisceau de proton est produit par l'accélérateur sous forme d'un faisceau fortement collimaté. L'irradiation s'effectue par le balayage de la tumeur avec ce faisceau grâce à un contrôle horizontal et vertical de celui-ci au moyen de champs magnétiques. La figure (1.12) représente un schéma de ce mode de délivrance du faisceau. L'énergie et la position du faisceau sont contrôlées dynamiquement lors du traitement.

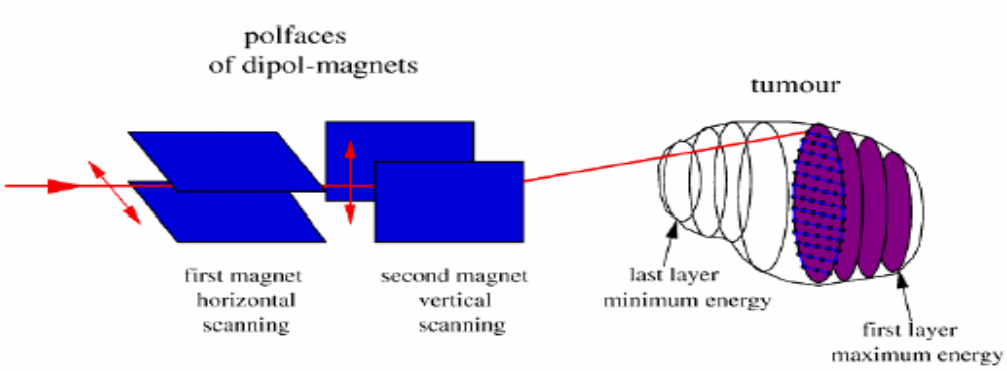


Figure (1.12): *Schéma du système de délivrance de faisceau en mode passif en protonthérapie. Figure tirée de la référence [7]*

L'avantage de cette technique par rapport à la technique passive, est l'absence d'irradiation parasite en neutrons et aussi la non nécessité de matériel spécifique à chaque patient (collimateur, compensateur…).

Cependant, son inconvénient est une sensibilité élevée aux mouvements des organes pendant le traitement.

4.4. La thérapie par ions Carbone:

L'ion utilisé actuellement pour traiter les tumeurs est l'ion Carbone (^{12}C). En effet, Les ions Carbone combinent l'avantage d'une excellente balistique et d'une haute efficacité biologique. La figure (1.13) représente une comparaison des caractéristiques des ions Carbone avec celles des protons dans le cadre des applications cliniques.

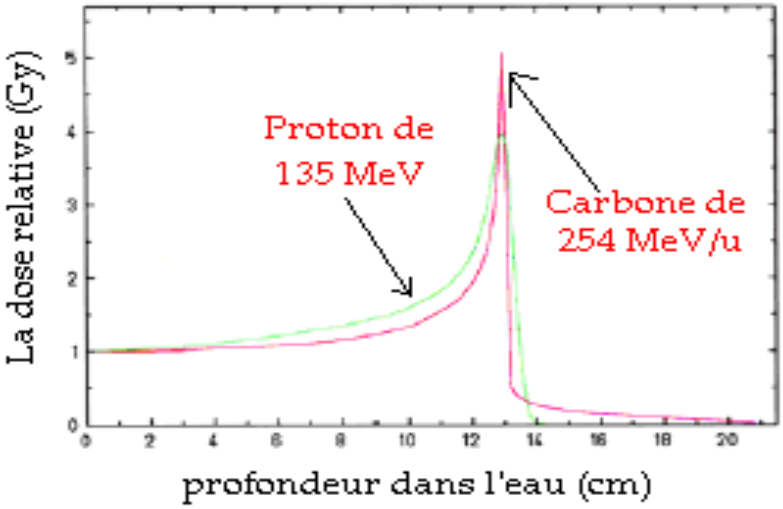


Figure (1.13): *Comparaison de profil de dose d'un proton de 135 MeV et d'un Carbone de 254 MeV/n.*

En comparant les pics de Bragg du Carbone de 254 MeV/n et celui des protons de 135 MeV, on constate que la largeur du pic de Bragg des ions Carbone est inférieure à celle du pic de Bragg des protons. Ceci permet une meilleure précision sur la position du pic dans le cas d'un faisceau de Carbone délivré avec la méthode du balayage actif.

L'autre différence consiste dans l'existence de la fragmentation nucléaire à la fin du parcours des ions Carbone ce qui se traduit par une extension du pic de Bragg. Cette fragmentation est à la fois un avantage et un inconvénient. C'est un avantage car elle produit des fragments émetteurs de positons qui donnent la possibilité d'effectuer de l'imagerie de contrôle, en détectant grâce à un système d'imagerie par émission de positon (TEP) les rayons γ, émis lors de l'annihilation de ces positons avec les électrons du milieu. Mais, la fragmentation nucléaire est aussi un inconvénient car les fragments nucléaires produits peuvent effectuer un certain parcours avant de perdre toute leur énergie et induire ainsi une délocalisation d'une partie de l'énergie à l'extérieur de la tumeur. A ce titre le choix du Carbone par rapport à des ions plus lourds trouve son explication.

La figure (1.14) compare les distributions de dose en profondeur de différents ions. La fréquence des interactions nucléaires en fin de parcours augmente avec la masse des ions, d'où l'étalement de dose observé avec le néon. C'est pourquoi les ions Carbone sont considérés comme les plus adaptés au traitement de tumeurs radiorésistantes, pour leurs propriétés balistiques et radiobiologiques.

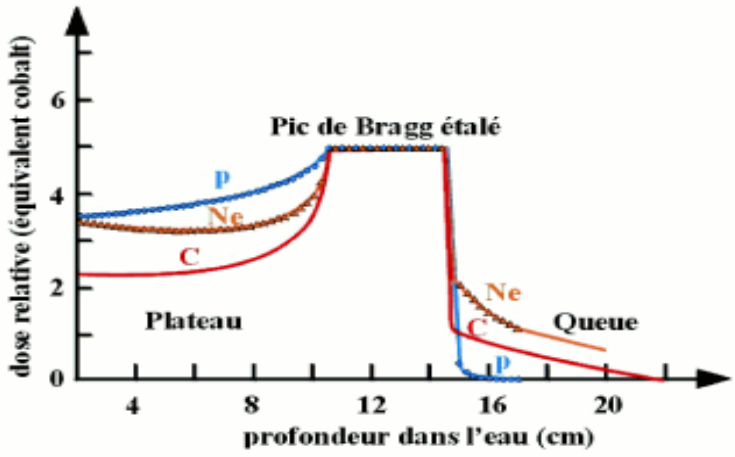


Figure (1.14): *Comparaison de profil de dose d'un proton et d'un ion Carbone avec des ions plus lourds*

Ainsi, les avantages de la thérapie par ions de Carbone, peuvent être résumés en quatre points principaux, d'après *Amaldi et al 2006* [20] :

- Les ions Carbone déposent le maximum de leur énergie en fin de leur parcours. Ils produisent ainsi des dommages très complexes dans les cellules touchées tout en préservant les tissus autours de ces cellules.
- Le faisceau d'ions Carbone peut être produit et délivré avec les mêmes technologies que les protons ; notamment en mode de balayage actif.
- Les ions Carbones ont une efficacité biologique plus élevée que celle des protons. Principalement dans la zone du pic de Bragg et pour les tumeurs radiorésistantes, comme le montre la figure (1.15).
- Le contrôle de la dose en ligne (pendant le traitement) est rendu possible dans le cas des traitements avec des ions Carbone. Ceci en exploitant les émetteurs de positons produits lors de la fragmentation nucléaires des Carbones en fin de parcours (In beam TEP) ; ou l'émission des photons nucléaires de haute énergie (In beam SPECT).

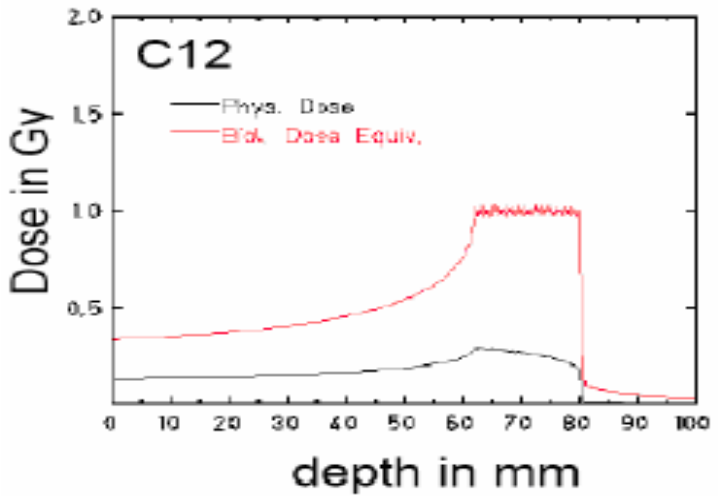


Figure (1.15): *Schéma du système de délivrance de faisceau en mode passif en protonthérapie*

5. Présentation du projet ETOILE :

Il existe, actuellement, dans le monde 26 centres opérationnels de traitement de cancer utilisant des particules lourdes chargées (protons et Carbones). Ils sont répartis principalement en Amérique, Europe et le Japon, comme le montre la figure (1.16).

Cependant, d'autres projets de construction de centres de traitement sont en cours de réalisation dans le monde et qui commenceront le traitement des patients dans quelques années. Pour l'Europe, les projets des différents pays sont rassemblés dans un réseau Européen nommé ENLIGHT (European Network for Light Ion Therapy). Parmi ces projets, on trouve le projet Italien CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) construit à Pavie et le projet Français ETOILE (Espace Européen de Traitement Oncologique avec des Ions Légers) qui sera construit à Lyon ainsi que d'autres projets dans d'autres pays d'Europe.

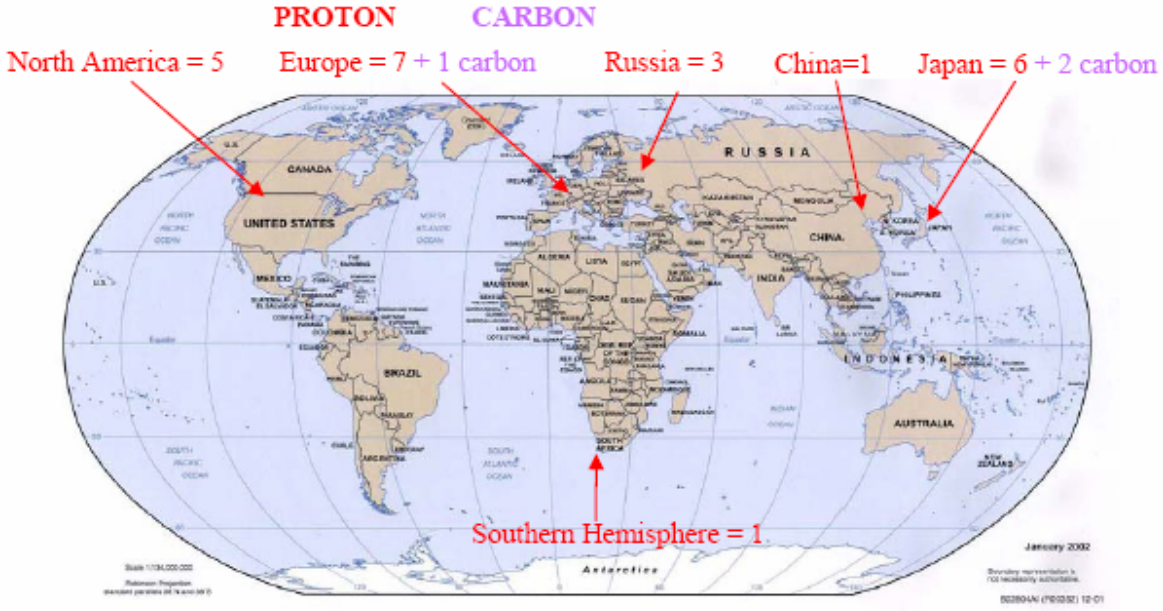


Figure (1. 16): *La répartition des centres de traitements de cancer par hadronthérapie (Protons ou Carbone).*

L'idée de construire un centre de traitement de cancer par hadronthérapie à Lyon est née en 1997. Ce projet nommé « ETOILE » a été inscrit en 2000 au contrat de plan Etat-Région, pour sa phase d'études.
L'étude de faisabilité de ce centre a été menée entre 2000 et 2002 pour aboutir à son inscription au Plan Cancer. En 2005, le ministre de la santé et de la recherche a donné son accord sur la construction d'un tel centre à Lyon.
Puis en 2007, le ministère à donné son feu vert pour la construction du centre ETOILE [21] dans le cadre d'un partenariat publique-privé dans le cadre d'un Groupement de Coopération Sanitaire.

Cependant, en parallèle à l'avancement du projet de construction du centre de traitement, des projets de recherche sont nés autour de la thématique de l'hadronthérapie. Ces projets menés par différentes équipes impliquées ou pas dans le projet « ETOILE » ont permis de mener des études sur les différentes problématiques liées à cette thématiques (radiobiologie, simulations numériques, imagerie médical…).
Ces études ont servi et vont servir à faire les bons choix technologiques pour disposer d'un centre doté de moyens techniques modernes, opérationnels et adaptés aux besoins des patients.

Références :

[1] : Joel S. Bedford and William C. Dewey:" Radiation research society 1952–2002 : Historical and Current Highlights in Radiation Biology: Has Anything Important Been Learned by Irradiating Cells?." *Radiat Res*. **158**, 251–291 (2002).

[2]: Marcus L. Ware, P. K. Sneed and Michael W. McDermott : « High-Grade: Gliomas Diagnosis and Treatment. » Edité par Gene H. Barnett, *Humana Press, DOI :* 10.1007/978-1-59745-185-7_14. (2007).

[3] : André Wambersie : « La radiothérapie : Du radium aux accélérateurs linéaires et ions lourds Dans le traitement du cancer : apport de l'UCL. » *http://www.md.ucl.ac.be./histoire/wambersie/wambersie.htm*.

[4] : JN Badel : « Contrôle dosimétrique des traitements de radiothérapie par simulation Monte Carlo de l'image de dose portale transmise ». *Thèse INSA Lyon*, 2009.

[5] : E.B. Podgorsak et al : « Review of radiation oncology physics : A handbook for teachers and Students.", *International Atomic Energy Agengy, Vienna, Austria*, May 2003.

[6] : http://www.prostate-cancer.fr/curietherapie-cancer-prostate.html

[7] : Alejandro Cárabe Fernández : "A Theoretical investigation of the Radiobiological rationale for high LET radiotherapy"; *University of London Imperial College of Science, Technology and Medicine Department of Medicine Division of Surgery, Oncology, Reproductive Biology and Anaesthetics (SORA).*

[8] : Stone R.S., Lawrence J.H., Aebersold P.C. *Radiology* 35:322-327 (1940).

[9] : Stone R.S., Larkin J.C. *Radiology* 39:608-620 (1942).

[10] : Stone R.S. *American Journal of Roentgenology Radium Therapy* 59:771-785 (1948).

[11] : Bewley D.K., Fowler J.F., Morgan R.L., Silvester J.A., Turner B.A. *British Journal of Radiology* 36(422):107-115 (1963).

[12] : Field S.B., Thomlinson R.H., Jones T. *British Journal of Radiology* 40, 834-842 (1967); *and* 41, 597-607 (1968).

[13] : Barendsen G.W. *Current Topics in Radiation Research (Nether) Quarterly* 4:293-356 (1968).

[14] :http://www.informationhospitaliere.com/actualite-2380-therapie-capture-neutrons-bore-phase-nouveaux-essais-cliniques-universite-tsukuba.html

[15] : Noel Georges ; Ferrand Régis ; Mammar Hamid ; Mazeron Jean-Jacques : « La protonthérapie n'est pas une technique obsolète = Protontherapy is not an obsolete technic". *Bulletin du cancer* ***ISSN*** *0007-4551* ***CODEN*** *BUCABS*; 2001, vol. 88, n°7, pp. 708-709 (13 ref.)

[16]: http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html.

[17] : http://ipnweb.in2p3.fr/communication/communication/ipnscience/IPNS11.pdf

[18]: Hall E.J. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 65(1):1-7 (2006).

[19] : Yan X., Titt U., Koehler A. M. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research* A476, 429-434 (2002).

[20] : Amaldi U., Kraft G. *Report on Progress in Physics* 68:1861-1882 (2005).

[21] : http://www.centre-etoile.org/gcs-therapie-cancer/centre-etoile-lyon.html.

Chapitre II : Rappels de radiobiologie.

1. Introduction :

Ce chapitre est consacré à des rappels des concepts de base de la radiobiologie. Cette discipline s'intéresse aux effets des radiations sur les cellules biologiques vivantes. Les premiers effets nocifs des radiations sur l'homme ont été observés très vite après la découverte des rayons X par Roentgen en 1895 [1].
La découverte de ces effets a conduit à l'augmentation de la recherche autour des phénomènes radiobiologiques couvrant les effets des radiations sur les tissus sains, les tumeurs, sur les plantes et les animaux.

2. Rappels sur la cellule

2.1. Définition

La cellule est l'élément constitutif fondamental de tout être vivant. Les cellules regroupent l'essentiel des fonctions du tissu qu'elles constituent. On peut distinguer deux types d'organisme cellulaire **:**

- Les Procaryote, organismes unicellulaires n'ont pas de noyau et leur matériel génétique est intégré au cytoplasme (ex : bactéries).

- Les Eucaryotes, constituent un très large groupe d'organismes, uni- (protozoaires) ou pluricellulaires (métazoaires), possédant un compartiment nucléaire individualisé et des compartiments spécialisés. Les cellules de mammifères font partie de cette catégorie d'organisme cellulaire.

2.2. Structure d'une cellule :

La grande majorité de cellules de mammifères ont une structure semblable, constituée principalement de :

- Le noyau : Il contient l'ADN, support de l'information génétique. Le noyau, caractéristique des cellules eucaryotes, a été très tôt identifié. Il est généralement de forme sphérique mais il peut être polylobé. Il est très souvent unique mais certaines cellules peuvent en contenir plusieurs. Le noyau est plus ou moins gros, selon l'activité cellulaire et les différents stades du cycle de division cellulaire. C'est au sein du noyau que l'ADN se réplique et est transcrit en ARN qui à son tour est traduit en protéines au sein des ribosomes dans le cytoplasme.

- Le réticulum endoplasmique : c'est des organites cytoplasmiques qui se présente sous la forme d'un réseau appuyé sur l'enveloppe nucléaire et occupant tout le cytoplasme [2]. Il a la fonction, avec l'appareil de Golgi, de tri et de transport des protéines de sécrétion et des protéines qui seront incorporées dans la membrane plasmique et dans le lysosome.

- Le cytoplasme : c'est une matière fluide contenant de nombreux organites (mitochondries, ribosomes, etc.) impliqués dans les activités fonctionnelles (métabolisme) de la cellule. Il est très riche en eau libre ou liée, en ions avec une concentration forte en K^+ et faible en Na^+ et Ca^{++}.

Il peut passer d'un état liquide à un état de gel. Il contient un grand nombre d'inclusions dépourvues de membrane comme le glycogène, quelques lipides et des protéines dont il est à la fois, lieu de synthèse (ribosomes libres) et de dégradation (glycolyse).

- Les mitochondries : Elles sont considérées comme les centrales énergétiques de la cellule. C'est le lieu de déroulement des dernières étapes du cycle respiratoire de la cellule, au terme duquel l'énergie des molécules organiques, issues de la digestion du glucose, est convertie en une énergie utilisable par la cellule (ATP). Elles ont souvent une forme de cylindre allongé. La mitochondrie est entourée de deux membranes séparées par un espace intermembranaire. La membrane externe la sépare du cytosol mais elle est perméable à de nombreuses molécules grâce aux pores et aux perméases. La membrane interne est très spécifique et sa surface est fortement augmentée par des replis dénommés « crêtes ». L'intérieur appelé matrice, contient un ADN mitochondrial circulaire, de très nombreux enzymes et des ribosomes spécifiques. C'est au niveau des crêtes mitochondriales que s'effectue l'essentiel de la production énergétique de type aérobie.

- Les membranes cellulaires : C'est une enveloppe qui sépare le cytoplasme de l'environnement extérieur. En plus, elles délimitent les compartiments intérieurs des cellules, notamment le noyau et les autres organites cytoplasmiques. Elles sont constituées de deux couches lipidiques emprisonnant des protéines. Ces dernières jouent un rôle majeur dans les échanges (régulation du passage des nutriments, de l'oxygène, du gaz carbonique, des hormones, etc.).

La figure ci-dessous représente un schéma de quelques composants principaux d'une cellule eucaryote :

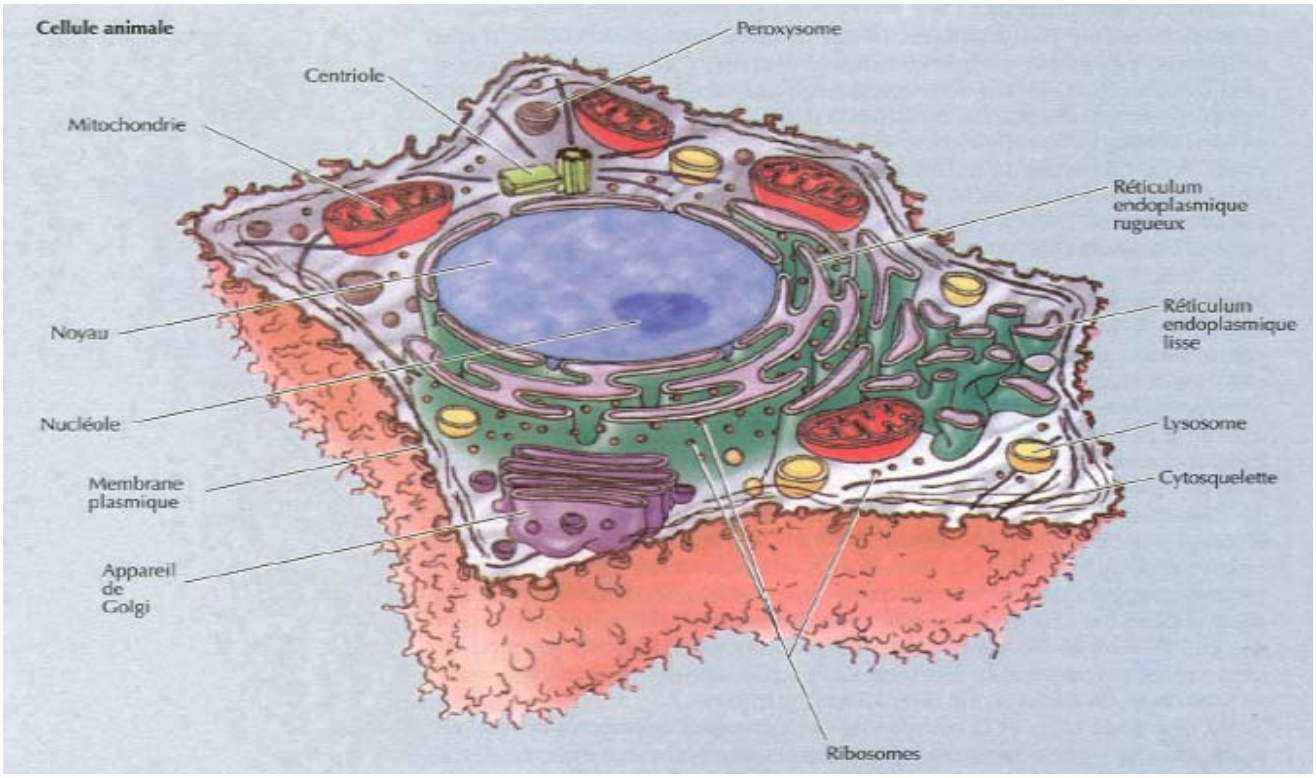


Figure (2. 1): *Représentation d'une cellule et de ces constituants de base [2].*

2.3. L'ADN (Acide DésoxyriboNucléique)

C'est le support de l'information génétique et de ses variations. Il détermine le développement des cellules et par conséquent de l'organisme. La structure en double hélice de cette molécule a été proposée par *Watson et Crick* en 1953 [3]. Chaque molécule d'ADN forme un filament en hélice, constitué de deux brins qui sont une succession de nucléotides composés d'un sucre, d'un phosphate et d'une base (adénine, guanine, cytosine ou thymine). Une adénine (A) est toujours en face d'une thymine (T), de même qu'une guanine (G) est toujours en face d'une cytosine (C).

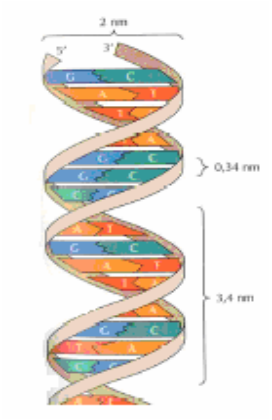


Figure* (2. 2) *: *un fragment de la molécule d'ADN en double hélice [2].*

Cependant, une petite portion de l'ADN est aussi contenue dans les mitochondries. Cette portion est appelée l'ADN mitochondrial. En effet, on compte en moyenne 3.10^9 paires de base dans l'ADN nucléaire et seulement 16569 paires de base dans l'ADN mitochondrial.

La longueur totale d'ADN dans une cellule est estimée à environ ~ 1 m. Donc, pour qu'il soit contenu dans un noyau cellulaire ayant comme dimension une dizaine de micromètre, il se présente sous des formes condensées et enroulées autour des protéines histones pour former des structures plus complexes, comme le nucléosome, la chromatine et le chromosome (figure (2.3)).

2.4 La chromatine

La molécule d'ADN se trouve sous différentes formes de condensation au cours du cycle cellulaire. L'unité de base de la chromatine, appelée nucléosome, regroupe 146 paires de bases (pb) d'ADN enroulées autour d'un groupement globulaire de petites protéines basiques appelées « histones ». L'ensemble forme des fibres d'un diamètre d'environ 10 nm. Les nucléosomes sont à leur tour, compactés sous forme de fibres de 30 nm de diamètre pour constituer la chromatine.

2.5 Le chromosome:

C'est le niveau ultime d'organisation de l'ADN. Il porte les gènes et il est le support de l'information génétique transmise lors de la division cellulaire de la cellule mère à la cellule fille.

Le noyau de chaque cellule contient 46 chromosomes, soit 22 paires de chromosomes autosomiques (asexué) et une paire de chromosomes sexués.

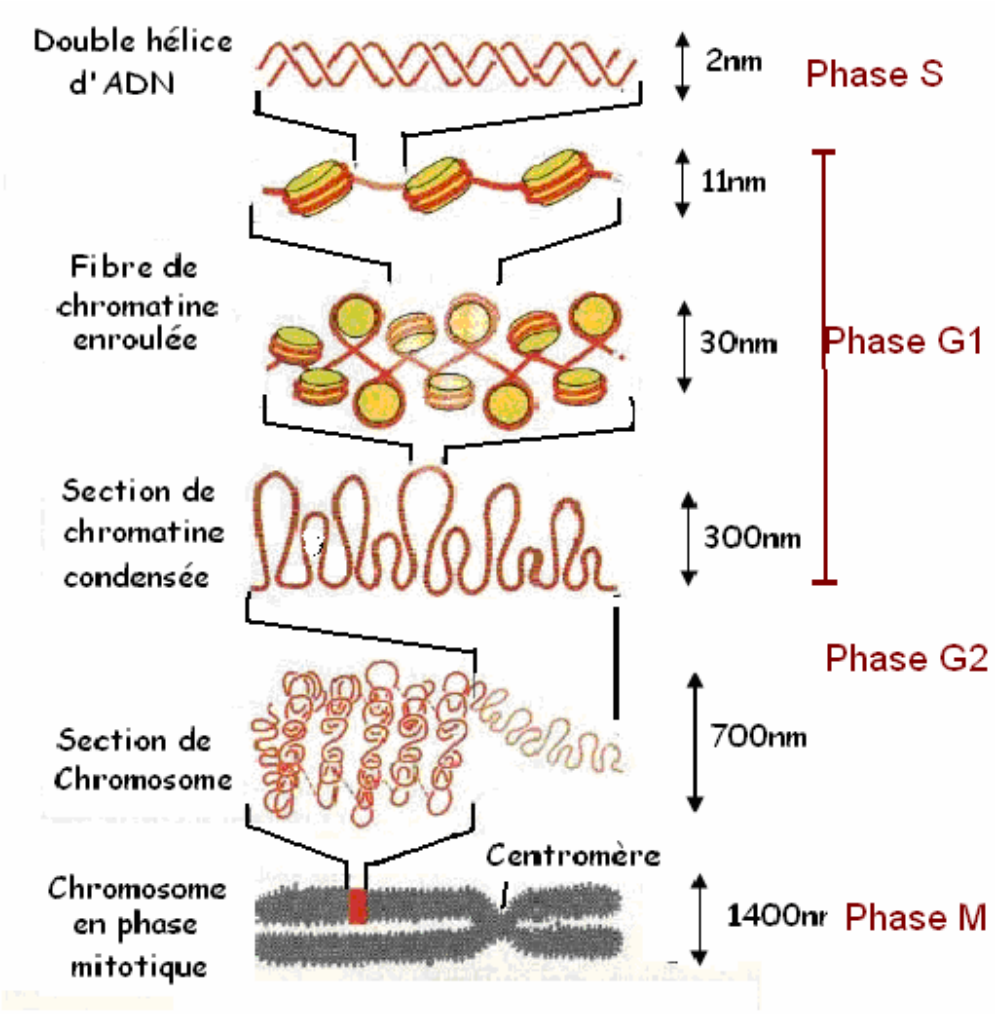


Figure (2.3) : *Représentation des différents niveaux d'organisation de l'ADN en partant de la simple hélice au chromosome. Figure tirée de Z. Francis 2007* [4].

3. Le cycle cellulaire

C'est l'ensemble des réactions métaboliques qui aboutissent à la duplication des chromosomes et à la division cellulaire. Il est déclenché sous l'effet des facteurs de croissance qui ordonnent à la cellule de se diviser. Une perturbation importante de ce cycle conduit la cellule à ne plus se diviser et être considérée comme inactivée. Il dure environ 10 à 20 heures selon le type de cellules et se déroule suivant quatre phases :

- **Phase G1 (Gap 1)** : c'est l'étape avant la synthèse de l'ADN. Elle a une durée variable. C'est pendant cette phase que la cellule prend la morphologie et les caractéristiques de son type. Pendant cette phase, la cellule grossit régulièrement mais sans répliquer sans ADN.

- **Phase S (Synthèse):** C'est la phase pendant laquelle la cellule duplique son ADN. En fin de duplication, les deux chromosomes fils restent attachés par une région plus ou moins centrale appelée centromère. Chacun prend alors le nom de chromatide, le terme

chromosome désignant maintenant l'ensemble des deux. Cette phase dure entre 6 et 15 heures.

- **Phase G2 (Gap 2) :** Cette phase est une phase de réorganisation et de contrôle de la bonne réplication du matériel génétique, avant le passage à la phase suivante. Sa durée est de quelques heures (3 à 4 heures).
- **Phase M (Mitose)** : C'est la phase de division cellulaire : les chromosomes, le matériel nucléaire et cytoplasmique sont divisés entre les deux cellules filles. Le contenu en ADN passe ainsi de 4N à 2N. La durée de la phase M est en général très courte, inférieure à une heure.

La figure (2.4) représente les étapes successives du cycle cellulaire aboutissant à la division de la cellule :

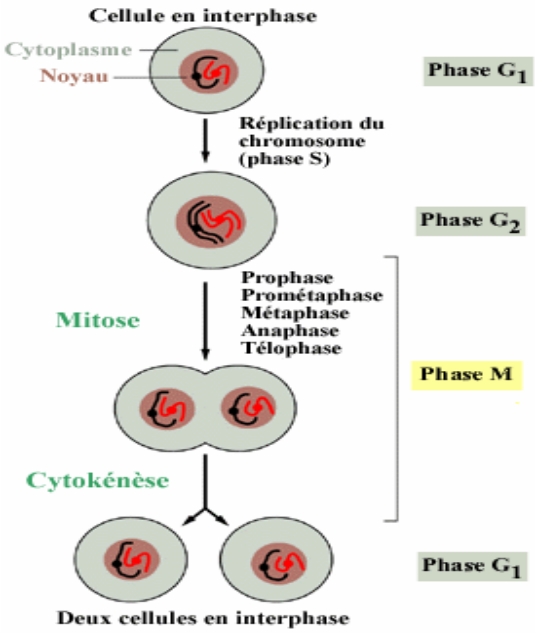


Figure (2.4) : *Représentation des étapes successives aboutissant à la division de la cellule [5].*

Toutes ces phases et les événements se déroulant pendant ces phases, sont interdépendants. L'exécution d'une étape dépend de la bonne exécution de celle qui la précède. Le cycle cellulaire ressemble à une « machine à états finis » fonctionnant selon une procédure bien spécifique en ayant des points de contrôle pour vérifier le bon déroulement de la procédure entre les différentes étapes; ces points de contrôle sont représentés sur la figure (2.5).

Le premier point de contrôle se situe en phase G1. Ce point est franchi s'il y a bien réception d'un signal de division provenant des facteurs de croissance. En absence de ce dernier, la cellule est en « quiescence » (G0) jusqu'à ce que les conditions deviennent favorables pour entamer un cycle de division.

Au passage de la phase G1 à S, un point de contrôle permet de réguler la division de l'ADN. Seul l'ADN normal (non lésé) est répliqué. Le régulateur majeur de ce contrôle est la protéine « p53 » qui détecte les lésions de l'ADN.

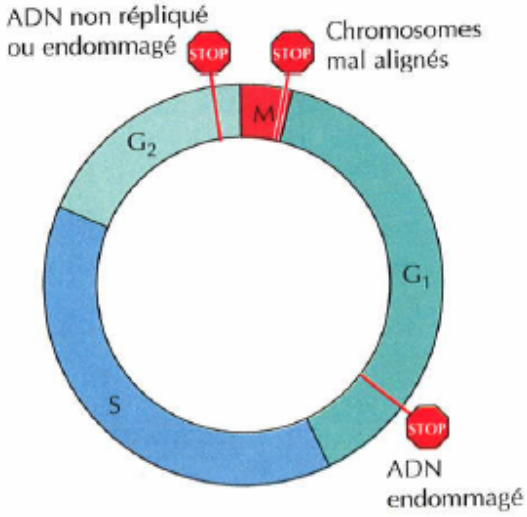


Figure (2.5) : *Représentation des différents points de contrôle du cycle de reproductions cellulaires [2]*

Au passage de la phase G2 à la phase M, le point de contrôle permet d'assurer l'intégrité de l'ADN répliqué. Ceci est effectué juste avant la séparation génétique vers les deux cellules filles. Ce point de contrôle empêche que la mitose ne démarre avant la réplication complète de l'ADN. En cas de détection d'ADN non répliqué, il donne l'ordre à la cellule d'arrêter son cycle en G2 jusqu'à ce que le génome entier soit répliqué. Cependant en cas d'anomalie non réparable de l'ADN, celui-ci n'est pas répliqué et la cellule évolue vers la mort cellulaire (apoptose).

Le point de contrôle en phase de mitose permet d'assurer la bonne réalisation de l'alignement des chromosomes. Si ce point est franchi, les cellules filles se séparent et retournent en G0 en attendant la réception d'un signal pour se diviser à leur tour.

4. La mort cellulaire

Nous avons vu que le cycle cellulaire est une procédure très organisée et bien contrôlée. En cas de disfonctionnement détecté lors des contrôles du cycle, la cellule arrête son cycle et évolue vers une mort cellulaire. Il existe plusieurs modes de mort cellulaire dont:

- **La nécrose :** Ce processus de mort intervient lorsque la cellule subit une forte agression par un agent extérieur (par exemple une irradiation à très forte dose de rayonnement ionisant) ou bien par hypoxie, ce qui prive la cellule d'oxygène. Lors de la nécrose, la membrane cellulaire éclate déversant le contenu cellulaire dans le tissu environnant ce qui provoque une inflammation.

- **L'apoptose :** appelée aussi «mort cellulaire programmée ». C'est un mode physiologique normal de mort cellulaire. Chez les organismes adultes, l'apoptose permet de réguler la prolifération cellulaire afin de maintenir constant le nombre de cellules des tissus à renouvellement. L'apoptose survient aussi lorsqu'une lésion d'ADN non réparable est détectée dans la cellule, ceci permet d'éliminer des cellules porteuses de mutations. Pendant l'apoptose, l'ADN des chromosomes se rompt par scission; puis la chromatine se

condense. Puis le noyau et le cytoplasme vont subir une importante condensation ce qui amène une diminution significative du volume cellulaire. Enfin, la cellule de désagrège en morceaux entourés d'une membrane, formant ainsi les corpuscules apoptotiques. Ces corpuscules seront phagocytés par les cellules environnantes ou par des macrophages qui les reconnaîtront grâce à un changement de localisation des molécules membranaires (les phosphoglycérides qui passent d'une orientation cytoplasmique vers une orientation extracellulaire).

- **La mort mitotique :** elle peut être induite par une lésion de l'ADN non détectée au point de contrôle G2/M à cause d'une défaillance de celui-ci. La différence principale entre cette mort et l'apoptose réside dans le faite que la mort mitotique ne survient qu'en phase de mitose et ceci suite à l'accumulation de lésions d'ADN qui ont échappées aux différents points de contrôle du cycle cellulaire [2].

La figure (2.6) représente les deux processus de mort cellulaire, la nécrose et l'apoptose :

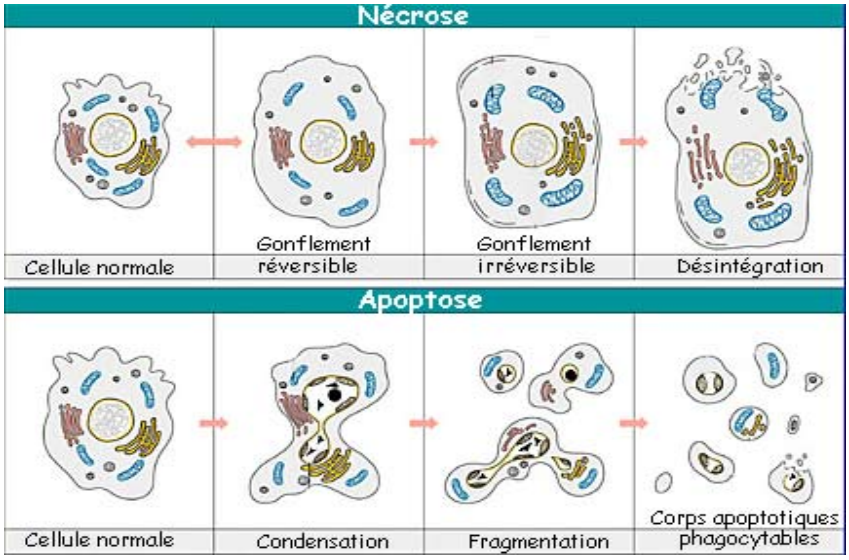


Figure (2.6) : *Représentation de deux modes de mort cellulaire. La partie supérieure de la figure correspond à la nécrose et la partie inférieure à l'apoptose. Figure tirée du site web de la référence [7].*

La différence majeure entre ces deux morts est que dans la mort par apoptose, l'intégrité de la membrane plasmique n'est jamais altérée au cours du processus, ce qui permet d'éviter tout déversement du contenu cellulaire qui pourrait endommager les cellules environnantes et provoquer des inflammations. C'est par apoptose que l'organisme se débarrasse des cellules ayant une anomalie. L'apoptose est contrôlée par différents facteurs intra ou extracellulaire. La protéine « p53 » par exemple est capable d'activer indirectement l'apoptose des cellules dont l'ADN est altéré.

On note que les traitements des tumeurs (par irradiations ou par chimiothérapie) visent préférentiellement l'induction de la mort de ces cellules par apoptose afin de réduire les désagréments de la nécrose pour les patients.

5. Effets des rayonnements ionisants sur les cellules:

5.1. Les phases de l'interaction des radiations avec les cellules :

Les effets observés sur les systèmes biologiques exposés à des radiations ionisantes apparaissent souvent, un certain temps après l'irradiation. En effet, aussitôt après l'irradiation, les cellules paraissent normales à l'observateur. Il existe en fait trois étapes principales, qui s'étendent depuis l'irradiation jusqu'à l'expression finale de l'effet. Ces étapes interviennent à des échelles de temps extrêmement différentes, allant de 10^{-15} secondes (étape physique) jusqu'à des décennies (étape biologique).

- La première étape est « l'étape physique » qui consiste en le transfert de l'énergie du rayonnement incident au milieu biologique traversé. Elle regroupe tous les événements physiques, provoqués par le rayonnement, qui se produisent sur une durée inférieure à 10^{-13} seconde.

- La deuxième étape est l'«étape chimique ». Le transfert d'énergie effectué dans l'étape physique induit des modifications dans les propriétés du milieu cellulaire, qui devient hautement réactionnel du fait des espèces chimiques formées sous l'effet de l'énergie reçue par le milieu. Parmi ces espèces, les radicaux libres ont une durée de vie de 10^{-9} à 10^{-4} secondes.

- Enfin, la troisième étape est l' « étape biologique ». La durée de cette étape peut aller de quelques secondes à quelques années. Durant cette étape la cellule tente de réparer les dommages causés par l'énergie transférée par le rayonnement. Les dommages non réparés provoquent des transformations morphologiques, mutations génétiques, aberrations chromosomiques… dont les conséquences sont visibles à court, moyen ou long terme.

La figure (2.7) représente ces différentes étapes de l'interaction des particules avec les milieux biologiques.

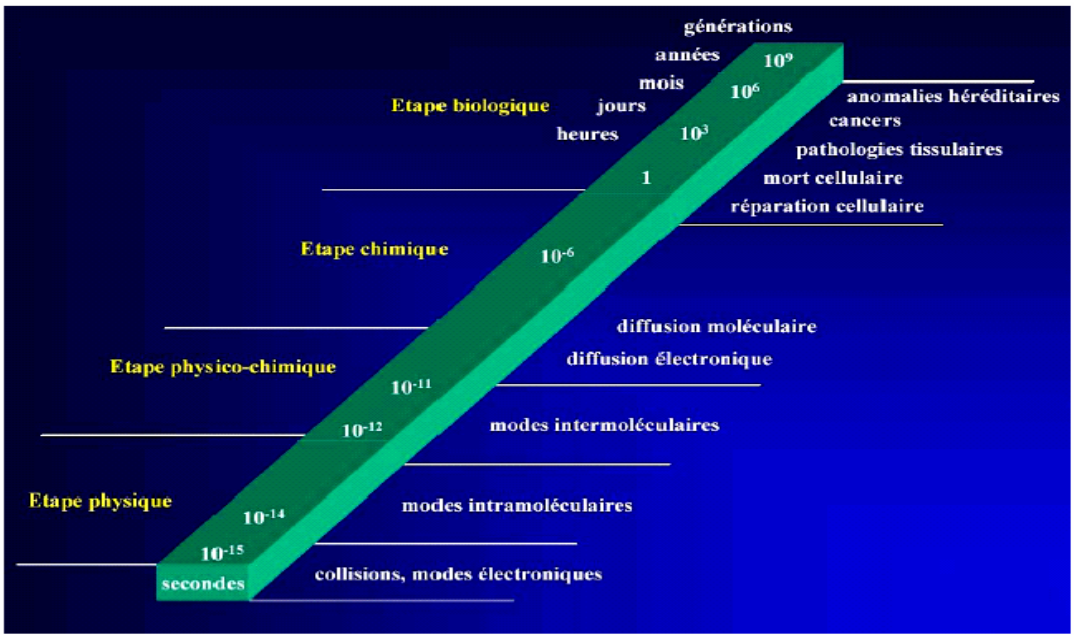


Figure (2.7) : *Représentation des étapes de l'interaction des particules avec les milieux biologiques Figure tirée du web, référence [8]*

5.2. Les effets directs et les effets indirects des rayonnements:

Les effets des radiations ionisantes sont classés en deux types suivant le mode suivi pour atteindre la cible biologique (l'ADN). La figure (2.8) représente un schéma des deux modes d'endommagement de l'ADN par action directe et indirecte :

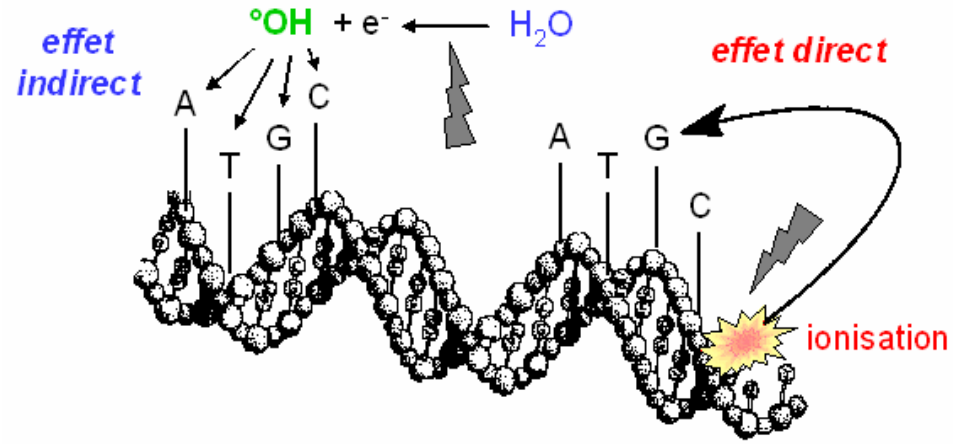


Figure (2.8) : *l'effet direct et indirect des radiations ionisantes sur l'ADN.*

Cependant, le milieu biologique étant un milieu fortement hydraté, la différentiation entre les deux modes d'effets est complexe. Certains auteurs estiment tout de même, que dans le ces des photons, environ 40% des effets sur l'ADN sont la conséquence d'un effet direct des radiations et que 60 % de ces atteintes sont la conséquence des effets indirects d'après *D. Averbeck* [9].

Les effets directs : Ils concernent les effets produits par ionisation ou excitation de la molécule d'ADN. Ils sont donc dus à des phénomènes purement physiques. Parmi ces phénomènes, on peut citer l'ionisation en couche K des atomes constituants l'ADN (*Chetioui et al 1994* [10], *Herve du Penhoat et al 1999* [11] ,*F.N. Gobert et al 2004* [12]), attachement dissociatif d'électrons de faible énergie sur les atomes (*B. Boudaiffa et al 2000 [13]*).

Les effets indirects: Dans ce mode d'action, le rayonnement va initier la création des facteurs intermédiaires (radicaux libres) qui vont toucher et endommager la cible biologique. Le milieu cellulaire étant constitué en grande partie d'eau, les rayonnements ionisants produisent des espèces réactives (notamment les radicaux libres) en ionisant ou excitant la molécule d'eau (ce phénomène chimique est appelé « la radiolyse de l'eau »). Certaines de ces espèces peuvent endommager les structures sensibles de l'ADN.

Les premières interactions à l'origine de la radiolyse de l'eau sont :

- l'ionisation et la multi-ionisation :

$$H_2O + E_{ionisation} \rightarrow H_2O^{\bullet +} + e^- \qquad (2.1)$$

Où $E_{ionisation}$ est l'énergie transférée à la molécule d'eau, suffisante pour produire une ionisation de cette molécule

- l'excitation

$$H_2O + E_{excitation} \rightarrow H_2O^* \qquad (2.2)$$

Où $E_{excitation}$ est l'énergie transférée à la molécule d'eau pour produire une excitation de cette molécule.

L'électron produit dans l'interaction (2.1), peut à son tour ioniser d'autres molécules d'eau s'il dispose d'une énergie cinétique suffisante.

Lorsque l'énergie de cet électron atteint l'énergie de thermalisation (~ 33 meV), l'électron polarise efficacement les molécules d'eau environnantes et forme une espèce chimique réductrice symbolisée par e^-_{aq} (électron aqueux) :

$$e^- + H_2O \rightarrow e^-_{aq} \tag{2. 3}$$

Les espèces, produites lors de l'étape physique, vont subir une étape de relaxation qui se terminera par la formation d'espèces chimiques plus ou moins réactives. Par exemple, l'ion $H_2O^{\bullet +}$ peut réagir avec une autre molécule d'eau et conduire, par échange de proton, à la formation du radical hydroxyle $^{\bullet}OH$:

$$H_2O^{\bullet +} + H_2O \rightarrow H_3O^+ + {}^{\bullet}OH \tag{2. 4}$$

Les molécules d'eau excitées peuvent, soit retrouver leur état fondamental, soit se décomposer pour produire deux espèces radicalaires $H^{\bullet}$ et $^{\bullet}OH$ selon la réaction :

$$H_2O^* \rightarrow H^{\bullet} + {}^{\bullet}OH \tag{2. 5}$$

La distribution, dans le milieu, des espèces radicalaires formées par ces réactions, est hétérogène et dépend du pouvoir d'ionisation du rayonnement qui est à l'origine de leur création. Aux premiers instants de l'étape chimique, les espèces séparées par des faibles distances peuvent se recombiner très rapidement (<<ns) et produire des espèces non radicalaires :

$$^{\bullet}OH + {}^{\bullet}OH \rightarrow H_2O_2 \tag{2. 6}$$

$$H^{\bullet} + H^{\bullet} \rightarrow H_2 \tag{2. 7}$$

Lorsque le pouvoir d'ionisation du rayonnement est faible, la probabilité de rencontre de deux radicaux est plus faible. La recombinaison la plus probable est la réaction :

$$^{\bullet}OH + H^{\bullet} \rightarrow H_2O \tag{2.8}$$

En revanche, aux temps plus longs, le processus de diffusion augmente les probabilités de rencontre et de réaction entre espèces.

Finalement, l'exposition aux rayonnements ionisants produit deux types d'espèces chimiques :

- Des espèces radicalaires, $^{\bullet}OH$, e^-_{aq} et $H^{\bullet}$, qui sont extrêmement réactives. Ces espèces peuvent très rapidement endommager les structures biologiques qui se trouvent au voisinage. Leur durée de vie est très faible dans un milieu biologique.

- Des espèces non radicalaires H_2O_2, H_2, H_3O^+ …. Ces espèces sont moins réactives et ont une durée de vie plus importante. Certaines de ces espèces peuvent avoir cependant une action délocalisée et participer au stress oxydant par des mécanismes chimiques ou biologiques plus tardifs (catalyse, signalisation moléculaire). *B. P. Yu 1994* [14]

Les réactions, présentées ci-dessus, menant à la formation des radicaux libres, dépendent de plusieurs facteurs. Parmi ces facteurs, on peut citer l'oxygène qui peut interagir avec $H^\bullet$ ou e^-_{aq} pour produire les radicaux $HO_2^\bullet$ et des espèces plus stables, selon les équations :

$$H^\bullet + O_2 \rightarrow HO_2^\bullet \tag{2.9}$$

$$e^- + O_2 \rightarrow O^\bullet + O^- \tag{2.10}$$

De plus l'oxygène peut contribuer lui-même à la production des radicaux libres suivant (*P. Kunderat 2004* [15]) :

$$O^\bullet + H_2O \rightarrow H^\bullet + H_2O^\bullet \tag{2.11}$$

$$O^- + H_2O \rightarrow H^\bullet + H_2O^- \tag{2.12}$$

<u>Les systèmes anti-oxydant</u>: Cependant ces radicaux libres peuvent être neutralisés grâce à des agents chimiques présents dans la cellule appelés les anti-oxydants. Ces derniers peuvent être classés en deux catégories [16][17] selon leur nature :

- <u>Des anti-oxydants de nature enzymatique</u> : La superoxyde dismutase (SOD) est un exemple de ce type d'enzyme. Elle est présente dans les mitochondries sous la forme de Mn-SOD, contenant l'ion manganèse. Elle est aussi présente dans le cytoplasme des cellules sous la forme de Cu/Zn-SOD contenant des ions métalliques. Cette enzyme catalyse la dismutation de l'anion superoxyde. On trouve dans la même catégorie d'anti-oxydant enzymatiques, la catalase et le glutathion peroxydase. La première est contenue dans des organites appelés peroxysome se trouvant dans le cytoplasme de la cellule. La deuxième est présente dans le cytoplasme, mais aussi dans les mitochondries. La catalase et la glutathion peroxydase permettent de décomposer le peroxyde d'hydrogène en eau suivant les réactions (2.13) et (2.14) respectivement :

$$2H_2O_2 \overset{catalase}{\rightarrow} 2H_2O + O_2 \tag{2.13}$$

$$2GSH + H_2O_2 \overset{GSH-PX}{\rightarrow} GSSG + 2H_2O \tag{2.14}$$

La glutathion peroxydase possède aussi la propriété de catalyser la réduction des peroxydes organiques (ROOH). Enfin, on peut citer aussi, dans la catégorie des anti-oxydants enzymatiques, la glutathion réductase et la thioredoxine.

- <u>Des anti-oxydants de nature non-enzymatique</u> : On peut citer l'α-tocophérol (vitamine E ou α-TH) et le β-carotène (précurseur de vitamine A). Ces anti-oxydants sont d'origine alimentaires et permettent de lutter contre la propagation en chaîne des réactions de peroxydation. D'autres anti-oxydants non-enzymatiques et d'origine alimentaire, participent à la lutte contre les radicaux. Parmi ces derniers, on trouve l'ascorbate (vitamine C ou $AscH^-$) qui en plus de piéger le radical hydroxyle, contribue à la production de l'α-tocophérol [18] selon la réaction suivante :

$$AscH^{-} + \alpha - T^{\bullet} \rightarrow Asc^{-} + \alpha - TH \tag{2.15}$$

Enfin, on peut citer dans cette catégorie d'anti-oxydants, la cystéine (Cys-SH) et le glutathion (GSH) qui réagissent particulièrement avec le radical hydroxyle. Ces derniers sont présents dans les cellules avec des concentrations importantes.

6. Les lésions radio-induites:

Les rayonnements ionisants produisent une grande variété de modifications au sein des cellules. Ces modifications induisent des lésions qui peuvent mener la cellule à la mort. Ces lésions peuvent être produites à différents niveaux de la cellule :

6.1. Lésions de la membrane nucléaire

La membrane nucléaire est considérée comme une cible secondaire des rayonnements ionisants. Cependant, l'expérience a montré que les lésions produites au niveau de la membrane peuvent induire la mort de la cellule. L'expérience la plus déterminante sur le rôle de la membrane nucléaire dans la mort cellulaire est celle de *E. Ramakrishnan* [19], réalisée sur des thymocytes. Ces dernières sont des cellules parmi les plus radiosensibles de l'organisme des mammifères. Elles meurent par apoptose même avec un protocole d'irradiation adapté et fractionné de façon à les sauvegarder. *E. Ramakrishnan et al ont* réussi à empêcher ces cellules de rentrer en apoptose après une irradiation avec des rayons γ du ^{60}Co. Ceci en utilisant un protecteur de la membrane nucléaire, *« le trolox »*, qui est un homologue soluble de la vitamine E. Cette expérience a mis en évidence l'importance de la membrane nucléaire dans la vie de la cellule et donc le fait qu'une lésion au niveau de cette membrane peut conduire à une mort apoptotique.

6.2. Lésions de l'ADN

Il est généralement admis que l'ADN du noyau est impliqué dans la plupart des effets cellulaires majeurs. Des études expérimentales ont montré que la molécule d'ADN représente la cible la plus sensible pour les rayonnements ionisants (*Pouget et al 2001* [20]).
Les lésions produites au niveau de l'ADN peuvent être de différents types, suivant la zone de l'ADN atteinte. La figure (2.9) représente ces différentes lésions.

Les cassures simple-brin (SSB): Ce sont les lésions radio-induites les plus fréquentes. Elles surviennent, dans la majorité des cas, suite à l'arrachement d'un atome d'hydrogène du sucre par le radical $^{\bullet}OH$ (*D. Averbeck* [10]). Leur taux de formation a une relation linéaire à la dose reçue. Elles sont produites en nombre supérieur pour une irradiation à faible TEL vis-à-vis d'une irradiation à haut TEL. Les systèmes de réparation cellulaire parviennent à les réparer sans grandes difficultés et elles n'ont ainsi aucune incidence sur la survie de la cellule d'après *Hoeijmakers 2001* [21].

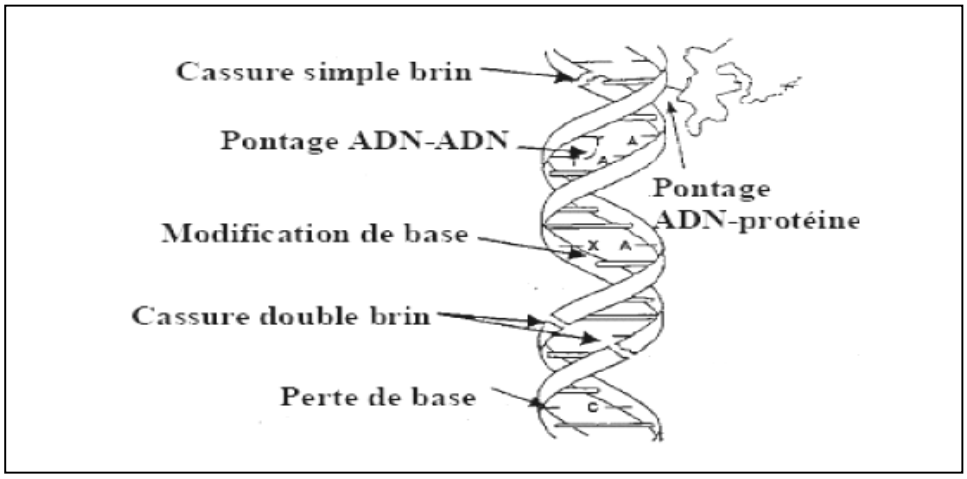


Figure (2.9) : *Les différents types de lésions formées par les radiations sur l'ADN.*

Les cassures double-brin (DSB): Une cassure double-brin est une rupture de deux chaînes d'ADN à des distances inférieures à quelques nucléotides. Elles peuvent être formées par l'action d'un seul radical $^{\bullet}OH$ sur un brin avec transfert du radical sur l'autre brin. Parmi de nombreux mécanismes, on peut aussi citer l'attaque de l'ADN par plusieurs radicaux hydroxyles (*E. Dikomey et al 1998* [22]). Leur taux d'induction est proportionnel à la dose reçue. Il est souvent mentionné que le nombre de cassures double-brin produites par les rayonnements de faible TEL, est de 40 cassures par Gy (*Ward* 1988 [23], *Goodhead et al* 1983 [24], *Burkart et al* 1999 [25]). Il est cependant raisonnable de penser que ce nombre dépend du type de cellules et des conditions d'irradiation.

Contrairement aux cassures simple-brin, les cassures double-brin peuvent être létales et induire l'inactivation de la cellule. Mais elles peuvent aussi être réparées par un processus de réparation spécifique.

Les lésions aux bases de l'ADN: l'interaction des rayonnements avec les bases de l'ADN, par effet direct ou indirect, donne lieu à des bases oxydées. Parmi les quatre bases qui constituent l'ADN, la thymine est la plus radiosensible (*D.Averbeck* [9]). Mais les autres bases aussi sont sujettes à des altérations sous l'effet des radicaux libres produits par l'irradiation. Elles peuvent être classées selon leur radiosensibilité dans l'ordre suivant :

- Thymine.
- Cytosine.
- Adénine.
- Guanine.

Deux à trois modifications de base sont observées pour 10 cassures simple-brin (*D.Averbeck* [9]).

Les Pontages : Les radicaux libres, formés sous l'effet du rayonnement, provoquent dans l'ADN des pontages intrabrins et interbrins, *Cadet et al 1997* [26] et *Von Sonntag 1987* [27].
Les pontages ADN-protéines impliquent principalement les acides aminés, tyrosine des protéines et les bases pyrimidiques de l'ADN.

Les lésions multiples localisées (LMDS): Ces lésions sont constituées d'une cassure double ou simple brin associé à des dommages de bases sur une distance de 10 à 20 nucléotides. Les LMDS sont observées, après

une irradiation en rayonnement de haut TEL (ions lourds) ou de faibles TEL (rayons γ) avec de faibles doses. Mais la proportion de ce type de lésions est différente entre rayonnement de haut TEL et de faible TEL. Certains auteurs estiment que 40% des lésions d'ADN formées après une irradiation en faible TEL, et 95% après une irradiation en haut TEL, sont des LMDS (*Nikjoo et al 2001* [28]). Pour d'autres, cette proportion est beaucoup plus petite et ce type de lésions est rare (*Averbrick 2000* [29]).

En raison de leur complexité, les LMDS sont difficilement réparables. Elles sont donc létales en premier lieu, mais elles peuvent aussi être mutagènes et liées à des instabilités génétiques susceptibles d'aboutir à une carcinogenèse.

6.3. Les aberrations chromosomiques :

Les aberrations chromosomiques sont l'un des observables utilisés pour mesurer la létalité d'un rayonnement. Elles peuvent être la conséquence de cassures double-brin non réparées, ou de cassures mal réparées.
Elles peuvent aussi résulter d'une cassure unique ou multiple qui entraîne la perte d'un fragment (délétion). Puis, la fixation de ce fragment sur un autre chromosome (translocation), dans le noyau, produit une aberration :

- Si deux chromosomes échangent ainsi des fragments, on parle de « translocation réciproque ».
- Le fragment peut aussi se ressouder de façon anormale sur le même chromosome (inversion). Les deux extrémités d'un chromosome peuvent se "souder" et former un "anneau".
- Des chromosomes peuvent se ressouder de façon plus complexe et former des chromosomes dicentriques, etc.

Les aberrations chromosomiques sont des lésions létales qui peuvent induire la mort de la cellule. Mais dans certains cas ces lésions sont soit réparées, soit elles persistent et se retrouvent dans les cellules filles après la division cellulaire.

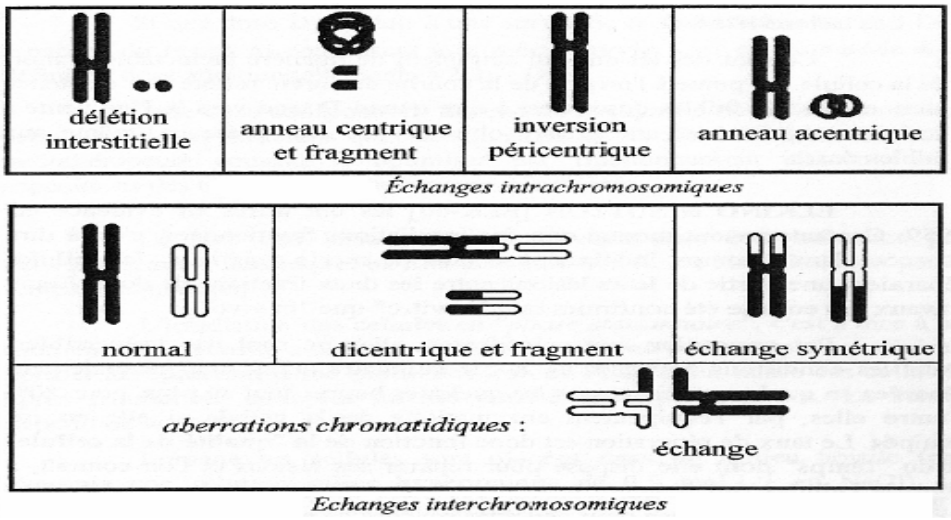


Figure (2.10) : *Représentation des étapes de l'interaction des particules avec la matière. La partie supérieure de la figure représente les échanges intrachromosomiques possibles et la partie inférieure les échanges entre différents chromosomes. Figure tirée de la référence [30]*

7. Les principaux modes de réparation des lésions d'ADN:

Plusieurs mécanismes de réparation sont mis en jeu après l'irradiation. Leur rôle est de réparer les lésions induites par ces radiations. Certains de ces processus sont spécifiques à un type de lésions d'ADN. Certains réparent efficacement les lésions et restituent l'ADN dans son état initial (systèmes fidèles) et d'autres peuvent parfois mal réparer l'ADN. Leurs activités dépendent de la signalisation des dommages, de la constitution génétique et de l'état physiologique cellulaire. Dans ce qui suit, nous ne présenteront que les processus de réparation de cassures double-brin, du fait de l'importance que ces cassures double-brin représentent dans la létalité de la cellule.

Les cassures double-brin peuvent être réparées par deux types de processus de réparation :

7.1. Réparation par recombinaison homologue

Ce mode de réparation est efficace et permet une réparation fidèle de l'ADN. Il nécessite la présence d'un ADN homologue. C'est ce dernier qui permet de préserver l'intégrité du génome en exploitant l'information génétique portée par la séquence de l'ADN homologue. Donc, le choix de ce type de processus dépend de la position de la cellule dans le cycle cellulaire. Il se déroule en quatre étapes [29]:

1. La cassure DSB est détectée et reconnue par un complexe protéique (Mre11, Rad50, Nbs1).
2. Les protéines (Rad51 et Rad52) vont chercher l'ADN homologue autour de la position de la cassure.
3. Un brin de l'ADN homologue est extrait pour remplacer un des deux brins lésés.
4. Les deux ADN (ADN lésé et homologue) n'ayant plus qu'un seul brin lésé chacun, ils sont restitués par ligase.

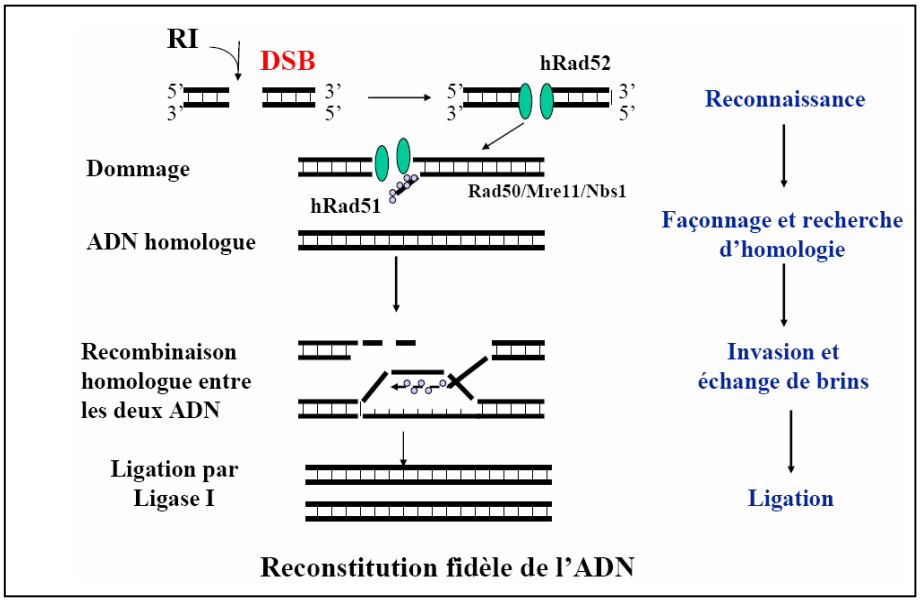


Figure (2.10) : *Représentation des étapes de la réparation des DSB par le processus de recombinaison homologue.*

Cependant, ce schéma n'est qu'une représentation simplifiée des différentes étapes de réparation et plusieurs gènes sont impliqués dans la réparation des cassures double-brin par recombinaison homologue. Donc, une déficience dans l'un de ces gènes peut conduire à une augmentation de la sensibilité de la cellule aux radiations ionisantes.

7.2. Réparation par religation non homologue:

Ce type de réparation conduit souvent à une réparation fautive de l'ADN. Il implique une religation de brins endommagés après un façonnage sans utiliser d'ADN homologue. Il se déroule suivant les étapes suivantes [29] :

1. Une reconnaissance des DSB par des protéines (Ku70/80, DNA-PKcs).
2. Un façonnage.
3. Une ligation des brins par des enzymes.

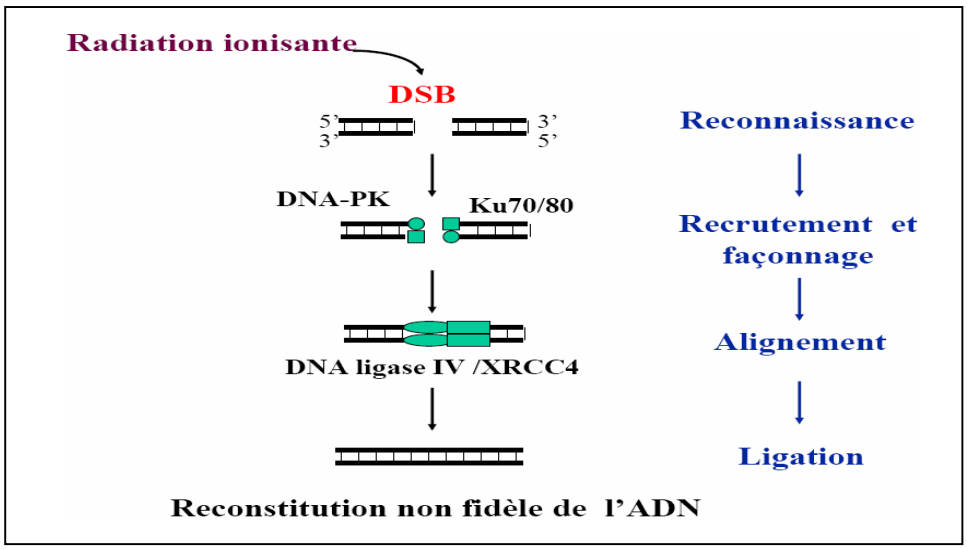


Figure (2.11) : *Représentation des étapes de la réparation des DSB par le processus de religation non homologue.*

Ce type de réparation nécessite les protéines *Ku* et de DNA-Pk. Les protéines *Ku* vont se lier aux extrémités libres de l'ADN cassé, puis vont recruter L'ADN ligase IV et XRCC4. La DNA-Pkcs va induire la phosphorylation de XRCC4. Enfin, la DNA ligase IV permet la liaison des extrémités de l'ADN.

8. Détection des lésions d'ADN par des marqueurs moléculaires

Parmi les lésions citées précédemment, les cassures double-brin attirent l'attention de beaucoup de groupes de radiobiologistes. Pour cause, ces lésions peuvent elles-mêmes être létales ou peuvent être impliquées dans la formation d'autres lésions plus complexes et létales (LMDS, aberrations chromosomiques…). De plus les cassures double-brin sont observées avec tous les types de rayonnements.

L'une des dernières techniques de détection et de quantification expérimentales de ces cassures est la technique d'immunofluorescence. Dans la structure du nucléosome, l'ADN se présente enroulé autour de protéines appelées, des protéines « histones ». Parmi ces protéines, il existe une variante de l'histone H2A appelée la protéine H2AX (environ 10% sous forme H2AX) [32]. Celle-ci possède une extrémité C-terminale plus longue, avec un motif SQ particulier, phosphorylable par ATM, ATR et la DNA-PK. Etant

donné que ces derniers éléments sont activés après la formation d'une cassure double-brin d'ADN, le phénomène de phosphorylation de la protéine histone H2AX est un indicateur de présence d'une cassure double-brin d'ADN. La forme phosphoryle (γ-H2AX) constitue donc un marqueur des cassures double-brin de l'ADN.

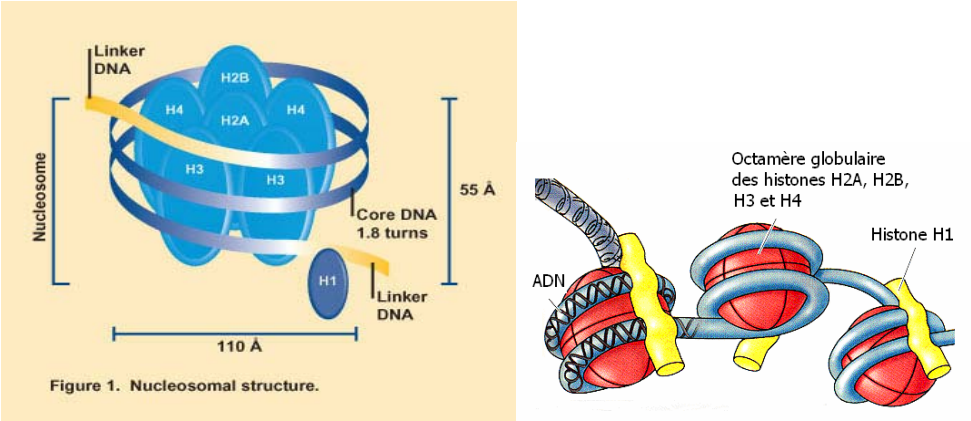


Figure (2.12) : *La structure du nucléosome, ADN enroulé autour des histones [31]*

Cette phosphorylation peut être mise en évidence à l'aide d'anticorps spécifiques, incluant une substance fluorochrome, faisant apparaître la cassure double-brin sous forme de spots fluorescents appelés « foci », lorsque les cellules sont observées en microscopie à fluorescence. Le principe de la microscopie à fluorescence consiste à sélectionner au moyen de filtres, une fenêtre étroite centrée sur la longueur d'onde d'excitation et d'acquérir avec un capteur numérique (en général CCD) la lumière émise par le fluorochrome dans une bande spécifique de longueur d'onde.

Différents types de molécules fluorochromes sont disponibles. Par exemple le DAPI, qui marque l'ADN du noyau et émet une lumière bleue lors de sa fluorescence.
Pour bien localiser les cassures dans les cellules, ces dernières sont marquées avec une substance fluorochrome qui, excitée dans la gamme des 450 nm, va se désexciter en émettant une lumière verte.
Ainsi les images obtenues au microscope montrent les noyaux cellulaires en bleu et les « focis », qui correspondent à la fluorescence des histones γ-H2Ax, en vert :

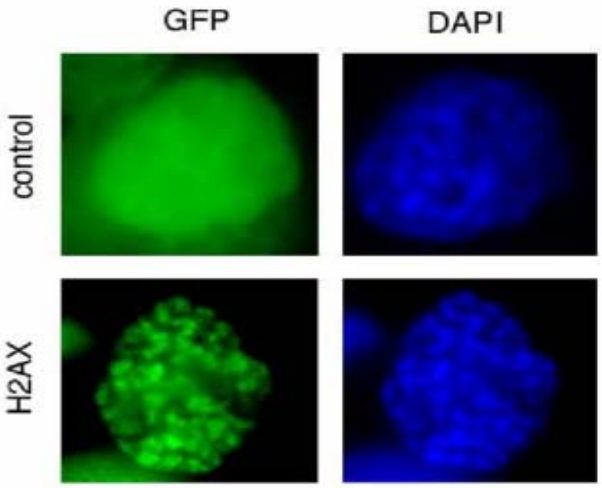


Figure (2.13) : *exemple d'images de « focis » observées avec un microscope à fluorescence, Y. Liu [33]*

La figure (2.13) représente un exemple d'images visibles avec un microscope à fluorescence. Cette technique permet non seulement la quantification des cassures double-brin mais aussi la caractérisation de leur distribution spatiale dans le noyau, grâce à des outils de traitement et d'analyse d'images adaptés.

Elle permet aussi le suivi de la cinétique de réparation de ces cassures en observant l'évolution des « focis» en fonction du temps.

9. La relation Dose-Effet:

Une cellule ayant subit une irradiation peut évoluer selon différentes voies comme le montre la figure (2.14). Elle peut survivre sans aucune conséquence ou mourir si elle n'a pas réussi à réparer ces lésions. Enfin elle peut muter si elle a mal réparé ces lésions.

L'effet, généralement étudié et utilisé en clinique, est celui de la survie clonogénique. Il représente la capacité d'une cellule à proliférer après une dose D.

L'approche la plus couramment adoptée pour comprendre ce phénomène est d'en analyser la relation dose-effet**.** La représentation graphique de cette relation est appelée une courbe de survie cellulaire**.** La forme et la variation de la relation dose-effet, peuvent renseigner sur les mécanismes sous-jacents.

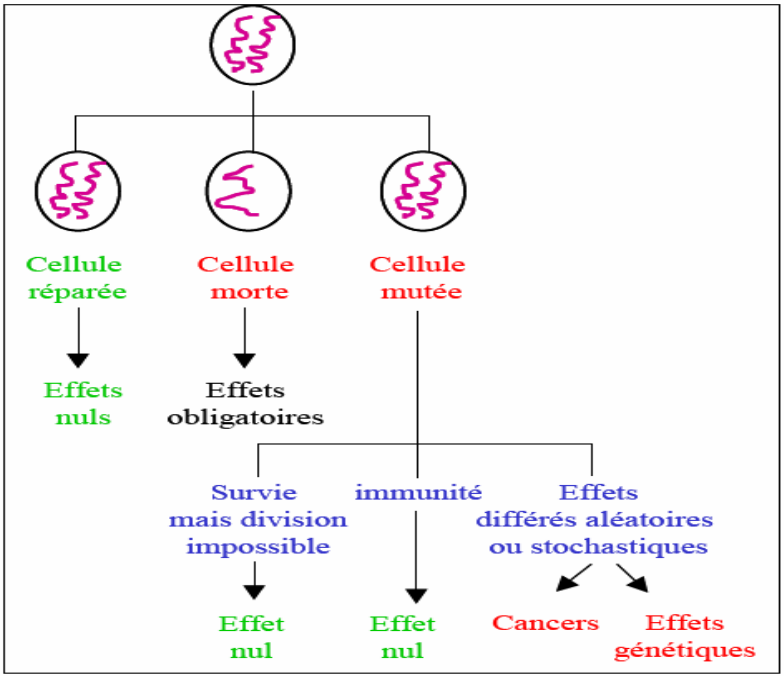


Figure (2.14) : *Les différentes possibilités d'évolution de la cellule après une irradiation.*

9.1. Les courbes de survie cellulaire :

Comme déjà définie, la courbe de survie est la représentation graphique de la relation entre la survie et la dose. La survie cellulaire est calculée par le rapport entre le nombre N de cellules survivantes à une dose D et le nombre N_0 de cellules initialement présentes.

$$S = \frac{N}{N_0} \tag{2.16}$$

On distingue généralement deux types de courbe de survie :

La courbe de survie exponentielle : Elle est observée souvent, pour les irradiations de bactéries ou de virus mais aussi lors des irradiations de cellules de mammifères avec des rayonnements de haut TEL. Elle traduit une diminution exponentielle de la survie cellulaire avec l'augmentation de la dose D .

La courbe de survie avec épaulement : ce type de courbe est observé dans l'irradiation de la grande majorité de cellules de mammifères avec des rayonnements de faible TEL. Elle traduit une diminution de la survie moins rapide que dans le cas de la survie exponentielle en fonction de la dose.

La modélisation mathématique de ces deux types de courbe de survie sera présentée dans le chapitre suivant (Chapitre III).

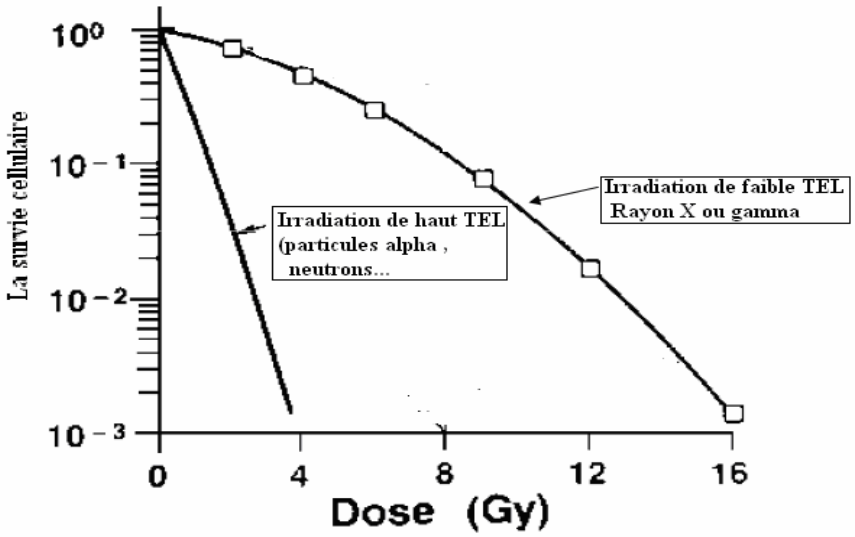


Figure (2.15) : *Courbes de survie exponentielle et avec épaulement.*

9.2. Méthodes expérimentales de détermination de la survie cellulaire:

On distingue trois techniques principales d'élaboration d'une relation dose-effet selon l'origine et le milieu de traitement des cellules [30]:

- Irradiation et clonage « *in vitro* » : Les cellules sont prélevées à partir d'un animal ou d'un humain puis mises en culture. Elles sont ensuite irradiées avec différentes doses et incubées pendant quelques jours à 37° pour permettre aux cellules survivantes d'effectuer au moins six divisions cellulaires.

- Irradiation « *in vivo* » et clonage « *in vitro*» : Les cellules de la tumeur sont irradiées sur l'animal vivant. Puis, ces cellules sont extraites et testées « *in vitro*» après comptage et mise en culture.

- Irradiation « *in vivo* » et clonage « *in vivo*» : dans ce cas aussi, la tumeur est irradiée sur l'animal. Une suspension de cellules isolées est ensuite préparée à partir des cellules de l'animal irradié. Cette suspension de cellules est par la suite injectée à un autre animal receveur. Puis, les colonies (métastase) sont comptées au niveau d'un organe comme le poumon.

9.3. Hypersensibilité des cellules aux faibles doses:

Toutes ces techniques expérimentales ont permis d'établir les relations dose-effet d'un grand nombre de lignées cellulaires dans différentes conditions d'irradiation. Cependant, la sensibilité de ces techniques limite la possibilité d'obtenir des données de survie précises aux très faibles doses. Les nouvelles méthodes expérimentales [30], qui consistent en un tri automatique des cellules ou en la localisation des cellules par microscope, ont permis d'établir des courbes de survie cellulaire pour des doses inférieures à 0.8 Gy. Cette avancée a conduit à la mise en évidence du phénomène de l'hypersensibilité aux faibles doses.

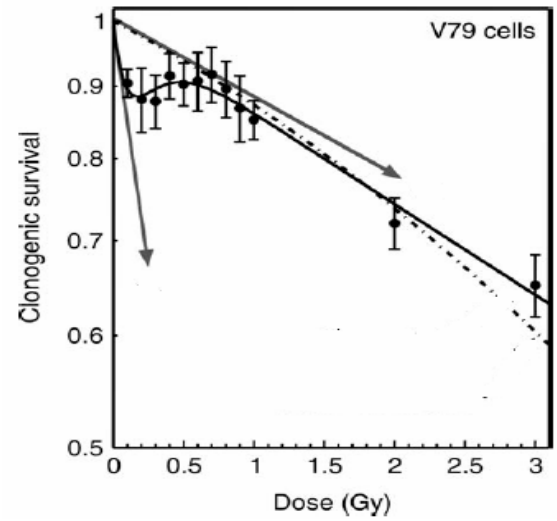


Figure (2.16) : *Courbes de survie obtenue par l'irradiation de cellules V79 avec des rayons X, B. Marples et al 2004 [34].*

La figure (2.16) représente les résultats de *B.Marples et al 2004* [34] pour des cellules de type V79, irradiées avec des rayons X. On constate que la survie cellulaire en dessous d'une dose de 0.6 Gy est inférieure à la survie au-delà de cette dose.

On a observé le même genre de comportement pour d'autres types de radiations. La partie gauche de la figure (2.17) montre les résultats d'irradiations en neutrons de mélanomes, réalisés au Laboratoire de Physique Corpusculaire de Clermont-ferrand et publiés par *Dionet et al* en 2000 [35]. Le même phénomène a été observé avec des ions Carbone sur la lignée SMMC-7721 par *Jin et al 2006* [36].

La figure (2.18) montre l'influence du type de cellules sur ce phénomène de radiosensibilité. Ces résultats ont été obtenus par *P. Lambin et al. 1996* [37] en irradiant une série de lignées cellulaires différentes avec des rayons X. Les résultats montrent une différence d'hypersensibilité cellulaire entre les différentes lignées.

L'origine de cette hypersensibilité est loin d'être clairement comprise et notamment les facteurs déterminants de l'apparition de ce type de phénomène – bien que la radiosensibilité intrinsèque des lignées cellulaires irradiées semble jouer un rôle, comme l'a montré *MC Joiner et al en* 1999 [38].

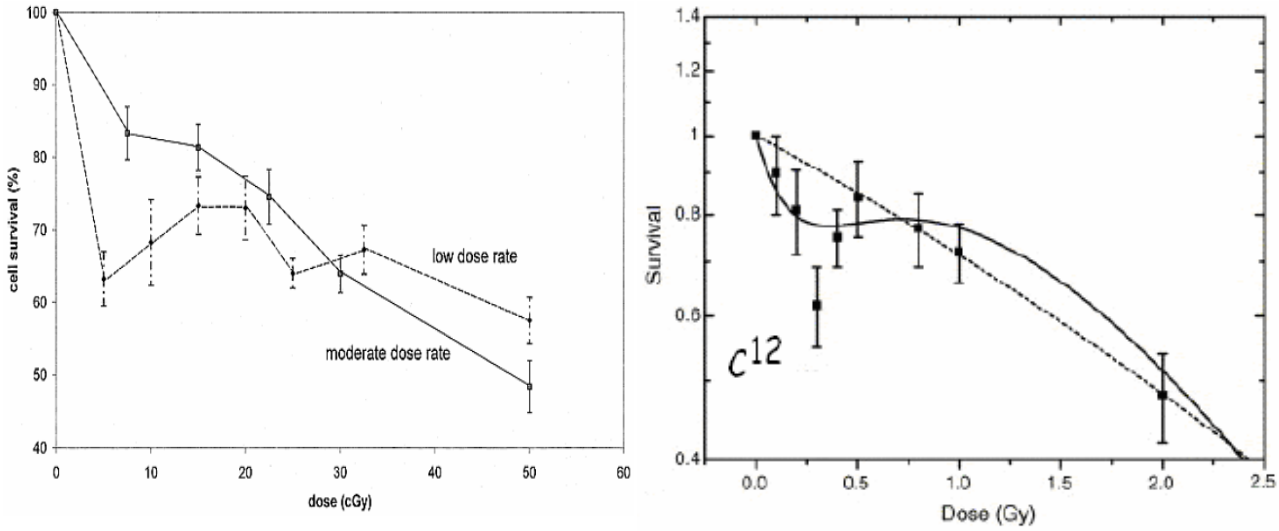


Figure (2.17) : *Partie gauche : Courbes de survie obtenues par l'irradiation de cellules mélanomes avec des neutrons de 14 MeV à des faibles doses (Dionet et al 2000 [32]). Partie droite : Courbes de survie cellulaire pour des irradiations en photons et en ions de Carbone de cellules SMMC-7721. Les lignes représentent une courbe ajustée suivant le modèle de radiorésistance induite et les pointillés représentent un ajustement suivant le modèle linéaire quadratique. D'après Jin et al 2006 [36].*

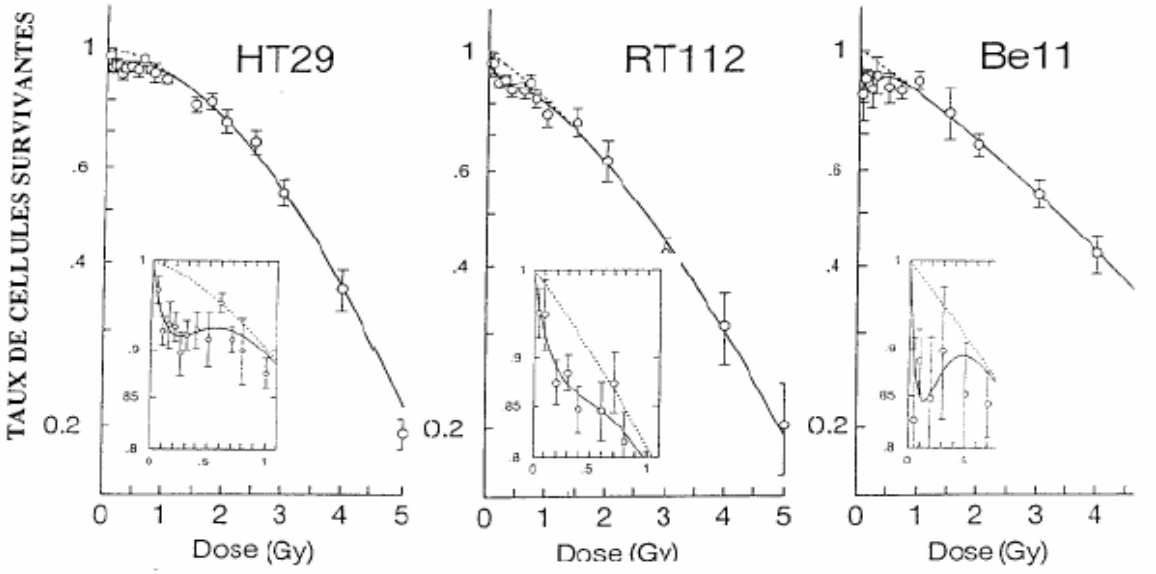


Figure (2.18) : *Courbe de survie aux rayons X de 6 lignées tumorales humaines de radiosensibilité différente. D'après P Lambin et al. 1996 [37].*

10. La radiosensibilité cellulaire et la relation dose-effet

La radiosensibilité cellulaire est une caractéristique qui peut être d'un grand intérêt en radiobiologie et en radiothérapie. Une cellule radiosensible est une cellule qui meurt facilement sous l'effet de l'irradiation. Donc, si les phénomènes et les facteurs responsables de cette radiosensibilité sont bien identifiés, on peut envisager de les reproduire dans les cellules radiorésistantes pour les sensibiliser. Nous allons dresser un bilan rapide de certains facteurs pouvant influencer la radiosensibilité des cellules.

10.1. La nature du rayonnement :

Il est évident que les radiations ne produisent pas toutes les mêmes effets sur les cellules. Cette caractéristique est observée expérimentalement sur différentes lignées cellulaires. La figure (2.19) représente quelques courbes de survie cellulaire obtenues avec quatre rayonnements de différents TEL. On constate que les courbes de survie des rayonnements de TEL supérieur à 60 KeV/µm (courbes (1) et (2)) sont purement exponentielles ; contrairement aux courbes obtenues avec des TEL inférieurs (courbes (3) et (4)) qui présentent un épaulement et une décroissance de survie plus faible.

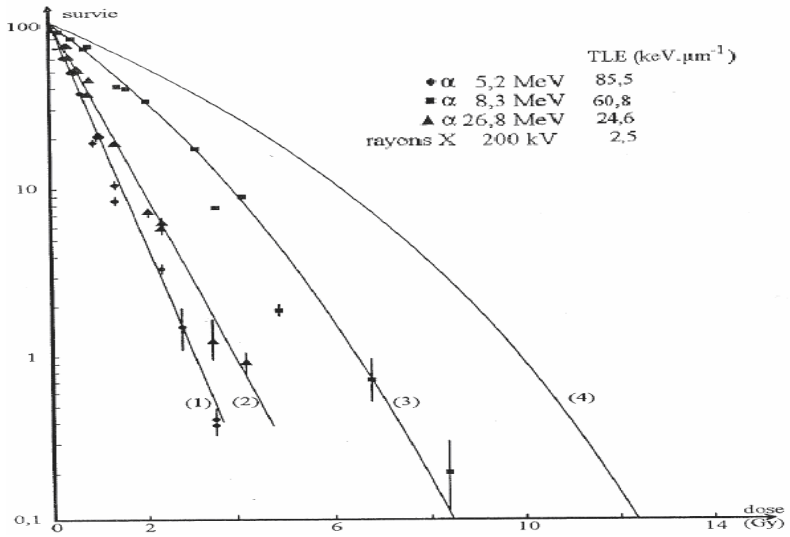


Figure (2.19) : *Courbes de survie obtenues par l'irradiation de cellules V79 avec des rayons X, K.N.Prasard 1984 [39].*

Le TEL du rayonnement ionisant est donc l'un des facteurs importants qui influencent la relation dose-effet. L'augmentation de la létalité des rayonnements à haut TEL, est en général expliquée par une augmentation de la complexité des lésions formées à cause de l'extrême proximité des transferts d'énergie. C'est d'ailleurs cette caractéristique qui est exploitée dans les traitements d'hadronthérapie.

10.2. Le débit de dose et le fractionnement :

Il a été observé que l'irradiation de cellules de mammifères par des rayonnements à faible TEL avec un débit de dose inférieur à 0.1 Gy/h, entraîne une mortalité cellulaire moins élevée que des cellules irradiées à un débit supérieur à 0.1 Gy/h.

Ceci peut s'expliquer par l'effet de réponse adaptative. En effet, ce phénomène a été mis en évidence sur les lymphocytes humains par *Olivieri et al 1984 [*40]. Les systèmes de réparation sont mis en route en cours de l'irradiation et ont le temps de réparer une lésion avant qu'une autre soit formée (sauf si les deux lésions sont formées par la même particule). Le nombre de lésions des chromatides de lymphocytes soumis à une irradiation aux rayons X, est réduit en cas d'exposition préalable de ces lymphocytes. La protéine p53 est stimulée par la première exposition, ce qui la rend plus efficace pour détecter les lésions lors de la deuxième exposition.

Un autre facteur similaire concerne la distribution de la dose dans le temps via le fractionnement. Une dose délivrée en plusieurs fractions séparées par un intervalle de temps, est moins létale que la même dose délivrée en une seule irradiation (*Elkind et Sutton 1959* [41]). Dans ce cas, le temps séparant les fractions est consacré par les cellules saines à réparer les lésions réparables et à la régénération. Le fractionnement est le principe utilisé pour délivrer les doses prescrites en radiothérapie afin de préserver les tissus sains autour de la tumeur.

10.3. Processus de réparation cellulaire :

La survie cellulaire dépend étroitement de la capacité des cellules à réparer les lésions formées par les radiations. Ainsi, les cellules ayant des systèmes de réparation en bon état, sont moins radiosensibles que des cellules présentant un disfonctionnement dans ses processus de réparation.

10.4. La position dans le cycle cellulaire :

L'un des premiers effets des radiations sur le cycle cellulaire est de provoquer son allongement du fait des arrêts pour réparer les lésions induites. Inversement, les cellules montrent une différence importante de radiosensibilité selon la position de la cellule dans le cycle cellulaire. Sur la figure (2.20), on constate que les cellules en phase G1, G2 et M sont plus radiosensibles et qu'elles présentent des courbes de survie purement exponentielles.

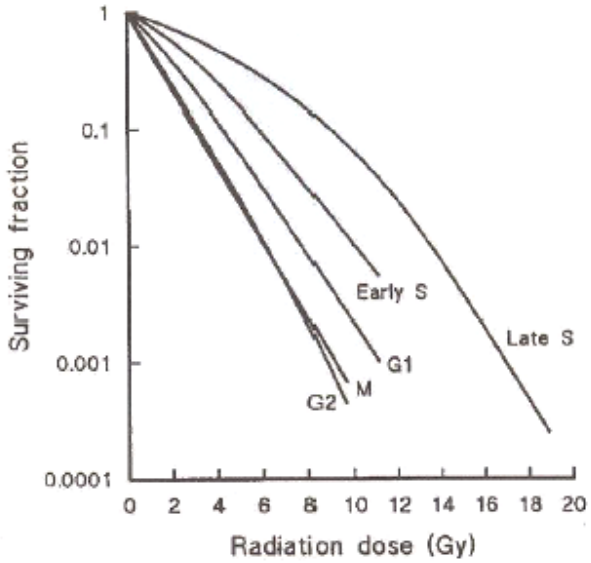


Figure (2.20): *Courbes de survie obtenues par l'irradiation de cellules synchronisées à différentes étapes du cycle cellulaire, Steel et al 1997 [42] .*

Une des explications peut être donnée par la différence de l'accessibilité de l'ADN en fonction de la configuration associée à la phase du cycle cellulaire. Cependant, la radiosensibilité des cellules en phase M a été corrélée à un taux élevé de cassures chromosomiques non réparées. Deux hypothèses sont émises pour expliquer la radiosensibilité en G1 et en fin de phase S (*V. Favaudan* [43]):

- L'instabilité de la chromatine liée à la réplication
- La transduction de signaux stimulant les voies de réparation.

Enfin la radiorésistance des cellules au début de la phase S est généralement expliquée par la bonne capacité de réparation par recombinaison homologue durant cette phase.

10.5. L'environnement cellulaire:

Différentes substances présentes dans l'environnement cellulaire peuvent influencer leur radiosensibilité :

Effet oxygène : L'oxygène est un radiosensibilisateur de cellules puisqu'en état d'hypoxie certaines cellules présentent une radiorésistance élevée aux rayonnements ionisants. Cet effet est plus marqué dans le cas des irradiations à faible TEL. Il peut disparaître complètement pour les rayonnements de haut-TEL (*L. H. Gray et al* [44]).

Les mécanismes de l'effet oxygène ne sont pas clairs et plusieurs scénarii ont été proposés dans la littérature. L'oxygène comporte deux électrons célibataires mais il est un élément stable qui ne réagit pas spontanément avec les molécules non radicalaires. Il est, en revanche, très réactif avec les radicaux libres suivant les réactions (2.9) et (2.10) mentionnées dans la section (5.2).

Une grandeur équivalente à l'EBR a été introduite en radiobiologie pour quantifier l'effet oxygène. Cette grandeur est appelée le coefficient d'amplification de l'effet oxygène (*OER : Oxygen Enhancement Ration*). Il est défini comme le rapport des doses absorbées nécessaires, pour obtenir un même en condition hypoxic et oxic :

$$OER = \frac{D_{hypoxie}}{D_{Oxie}} \text{ (Même effet)} \tag{2.17}$$

La figure (2.19) illustre l'influence de l'oxygène sur la réponse cellulaire aux radiations :

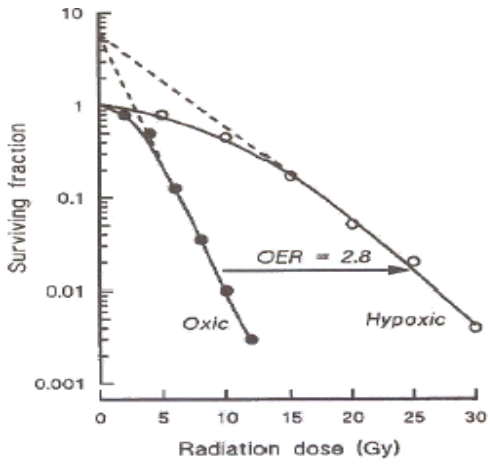


Figure (2.19) : *Influence de l'effet oxygène sur la survie cellulaire, Steel et al 1997 [42].*

Effet de proximité (Bystander) : l'irradiation de cellules épithéliales en culture, réalisée en ne ciblant que le noyau d'une seule cellule, a montré dans certaines lignées que les cellules non irradiées et avoisinant la cellule dont le noyau a été irradié, présentent des effets biologiques typiques d'une irradiation cellulaire (aberrations chromosomique et mort cellulaire) [44]. Ce phénomène est aujourd'hui connu sous le nom d'« effet Bystander ».

L'hypothèse la plus connue pour expliquer ce phénomène est la diffusion à travers les jonctions intracellulaires, de messagers émis par la cellule irradiée et capables de provoquer un stress oxydatif dans les cellules voisines. Cette hypothèse s'appuie sur l'expérience de *Zhou et al 2000* [45] qui met en évidence la suppression de cet effet en utilisant un inhibiteur de la formation des jonctions intercellulaires. La découverte de ce phénomène pose beaucoup de questions sur les effets des faibles doses de rayonnement et sur leur risque carcinogenèse.

Références:

[1] : Joel S. Bedford, and William, C. Dewey; "Historical and Current Highlights in Radiation Biology: Has Anything Important Been Learned by Irradiating Cells?", Radiat Res. 158, 251–291 (2002)

[2] : Geoffrey M.Cooper; "La cellule : Une approche moléculaire."; Traduction de la première édition américaine par Cammille François avec la collaboration de Jean-Marc François. De Boek Uninersité s.a, 1999.

[3] : Watson J.D., Crick F.H.C. Nature 171(4356):737-738 (1953a); et Nature 171(4356): 964-967 (1953b).

[4] : Z.Francis, " Simulations Monte-Carlo et étude microdosimétriques pour des irradiations cellulaires à faibles doses en neutrons de 14 MeV". Thèse de doctorat, Université Blaise Pascal ; N° ordre : DU1779, PCCF T 0709. Soutenue le 26 octobre 2007.

[5] : http://virologie.free.fr/documents/virologie/11-Cycle_cellulaire/Cycle_cellulaire.htm

[6] : Bassaglia Y.: Biologie Cellulaire 2ème édition, collection « Sciences fondamentales », Septembre (2004).

[7] : http://www.theses.ulaval.ca/2005/23101/ch01.html, (2005).

[8] :Cours d'oncologie Université de Montréal :
http://www.radiol.umontreal.ca/documents/oncologie/presentationcours1b.pdf

[9]: Livre : "Radiobiologie : Radiothérapie et radioprotection, Bases fondamentales." Edition Hermann, (2008). Chapitre : « Effets des rayonnements » et rédigé par Dietrich Averbeck.

[10] : A. Chetioui, I. Despiney, L. Guiraud, L. Adoui, L. Sabatier and B.Dutrillaux : « Possible role of inner-shell ionization phenomena in cell inactivation by heavy ions. » Int. J. Radiat. Biol. 65 : 511-522. (1994).

[11] : Herve du Penhoat, B Fayard, F. Abel, A. Touati, F. Gobert, I. Despiney-Bailly, M. Ricoul, L. Sabatier, D.L. Stevens, M.A Hill, D.T Goodhead & A. Chetioui : « Lethal effect of carbon K-shell photoionizations in chinese hamster V79 cell nuclei : experimental method and theoritical analysis. » Radiat. Res. 151 : 649-658. (1999).

[12] : F.N. Gobert, M. Lamoreux, M.A. Hervé du Penhoat, M. Ricoul, A. Boissiere, A. Touati, F. Abel, M.F Politis, B. Fayard, J.M Guigner, L. Martins, I. Testard, L. Sabatier and A. Chetioui : « Chromosome aberrations and cell inactivation induced in mammalian cells by ultrasof X-rays : corelation with the core ionizations in DNA. » Int. J. Radiat. Biol. 80 : 135-145. (2004).

[13] : B. Boudaiffa, P. Cloutier, D. Hunting, M.A. Huels and L. Sanche:"Resonant formation of DNA strand breaks by low-energy (3 to 20 eV) electrons." Science 287: 1658-1660. (2000).

[14] : B. P. Yu. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. Physiol. Rev., 74 :139–162, 1994.

[15] : P. Kundrat, " Mechanism of biological effects of accelerated protons and light ions and its modelling". Thèse de doctorat, Université Charles de Prague, République Tchèque; (2004).

[16] : B. P. Yu. « Cellular defenses against damage from reactive oxygen species". Physiol. Rev., 74 :139–162, 1994.

[17]: A. Colliaux, Thèse de doctorat : « Implication de l'oxygène et des anti-oxydants dans le processus de radiolyse de l'eau induit par l'irradiation aux ions de haute énergie : simulations numériques pour la radiobiologie » *Université Claude Bernard Lyon I*, 2009.

[18] : M. Karbownik and R. J. Reiter. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. Proc/ Soc. Exp. Biol. Med., 225(1) :9–22, Oct 2000.

[19] : Ramakrishnan N. et al , « Membrane as sensitive targets in thymocyte apoptosis »; Int J. Radiat. Biol.; (1993), 63-6, 693-701.

[20] : 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).

[21] : J.H. Hoeijmakers, « Genome maintenance mechanisms for preventing cancer ». Nature 411; 366-375; (2001).

[22]: E. Dikomey , J. Dahm-Daphi, I. Brammer, R. Martensen, & B. Kaina; „Correlation between cellular radiosensitivity and non-repaired double strand breaks studied in nine mammalian cell lines." Int. J. Radiat. Biol. 73 : 269-278. (1998).

[23]: J.F Ward, "DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation and reparability." Prog. Nucleic Acids Res. Mol. Biol. 35 : 95-125. (1988).

[24]: D T Goodhead and D J Brenner: "Estimation of a single property of low LET radiations which correlates with biological effectiveness"; Phys. Med. Biol., 1983, Vol. 28, No. S, 485-492.

[25]: W. Burkart, T. Jung & G. Frasch:"Damage pattern as a function of radiation quality and other factors." C.R. Acad. Scie. III 322 : 89-101. (1999).

[26] : J. Cadet, M. Berger, T. Douki et J.L Ravanat; "Oxidative damage to DNA: formation, measurement and biological significance." Rev. Physiol. Pharmacol. 131 : 1-87, (1997).

[27] : C. Von Sonntag (1987) ," The Chemical Basis of radiation Biology". Taylor and Francis, Londres.

[28] :H.Nikjoo, P. O'Neill, WE. Wilson et D.T Goodhead, "Computationnal approach for determining the spectrum of DNA damage induced by ionizing radiation ». Radiat. Res. 156: 577-583. (2001).

[29] :Averbrick:"Mécanismes de réparation et mutagenèse radio-induite chez les eucaryotes supérieurs. » Cancer/Radiothérapie 4 : 335-354 . (2000).

[30] : Guy Lemaire et Jacques Foos; "Manuel de radioactivité à l'usage des utilisateurs: Tome 3: Les effets biologiques des rayonnements, éléments de radioprotection". Edition Formascience, (1995).

[31] : http://www.abcam.com/index.html?pageconfig=resource&rid=11240&pid=10026

[32] : http://www.avernes.fr/Oncologie/breve.php3?id_breve=89.

[33] : Ying Liu, Joshua A Parry, Anna Chin, Stefan Duensing, Anette Duensing : "Soluble histone H2AX is induced by DNA replication stress and sensitizes cells to undergo apoptosis". Version électronique de la revue "Molecular Cancer": http://www.molecular-cancer.com/content/7/1/61.

[34] : Marples B, is low dose hyper-radiosensitivity a measure of G2-phase cell radiosensitivity ?,Cancer and Metastasis Review 23, 197-207, (2004).

[35] : C. Dionet et al Effects of Low Dose Neutrons Applied at Reduced Dose Rate on Human melanoma Cells, Radiat Res 154, 406-411, (2000).

[36]: 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

[37] : 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).

[38] : Joiner MC, Lambin P, Marples B, Adaptative response and induced resistance, C.R. Acad Sci Paris, Life Sciences, 322, 167-175, (1999).

[39] : K.N.Prasard : « Handbook of radiobiology » CRC Press, Inc. (USA), 1984.

[40] : G.Olivieri, J. Bodycote and S. Wolff:"Adaptive response of human lymphocytes to low concentration of radioactive thymidine." Science 223 : 594-597. (1984).

[41]: M.M. Elkind and H. Sutton:" X-ray damage and recovery in mammalian cells in culture." Nature 184: 1293-1295. (1959)

[42]: Steel G.G. (Ed): Basic clinical radiobiology. Arnold, London, (1997).

[43]: Chapitre IV du livre : "Radiobiologie : Radiothérapie et radioprotection, Bases fondamentales." Edition Hermann, (2008). Ce chapitre est titré « Effets cellulaires des rayonnements ionisants : Radiosensibilité, cycle cellulaire et mort cellulaire.» et rédigé par Vincent Favaudon.

[44]: L. H. Gray, A. D. Conger, M. Ebert, S. Hornsey, and O. C. A. Scott. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. Br. J. Radiol., 26 :638–648, 1953.

[45]: Zhou, G. Randers-Pehrson, C.A.Waldren, D. Vannais, E.J. Hall & T.K. Hei: "Induction of a bystander mutagenic effect of alpha particles in mammalian cells". Proc.Natl Acad. Sci. USA 97: 2099-2104. (2000).

Chapitre III : Modélisation de la survie cellulaire obtenue par irradiation.

1. Historique de la modélisation des courbes de survie :

Plusieurs modèles mathématiques ont été proposés pour prédire la survie cellulaire à différentes doses, avant même la détermination expérimentale des premières courbes de survie cellulaires, in vitro (*Puck et al* 1956 [1]) et in vivo par (*Hewitt et al* 1959 [2]). L'un des plus anciens modèles est celui initié par *Lea et al* en 1946 [3], basé sur la théorie de la cible. Selon ce modèle, il existe au sein de la cellule des sites radiosensibles (cibles) dans lesquels une certaine quantité d'énergie est nécessaire pour inactiver la cellule. Il existe deux versions de ce modèle :

1. 1. Théorie d'une cible à un coup :

La première version proposée de ce modèle est la version la plus simple. Elle consiste à considérer que la cellule ne contient qu'une seule cible radiosensible et qu'il suffit d'un seul coup dans cette cible pour inactiver la cellule. Cette version du modèle est appelée « une cible à un coup ». Elle est basée sur la loi statistique de Poisson en supposant qu'après irradiation plusieurs coups se produisent dans les cellules, mais la probabilité qu'un coup touche une cible sensible est faible. Ceci donne pour chaque cellule :

$$P(0 \text{ coups dans la cible}) = S(D) = e^{-D/D_0} \qquad (3.\ 1)$$

Où D_0 est la dose correspondante à une survie de $e^{-1} = 0.37$ et $1/D_0$ et le nombre moyen de coup que subit la cellule par unité de dose. Cette version du modèle est adaptée pour décrire les courbes de survie de type exponentielle. Cependant cette version de la théorie de la cible n'est pas adaptée pour décrire les courbes de survie avec épaulement qui représentent la majorité des courbes observées avec des radiations de faible TEL. Une nouvelle formulation a donc été proposée.

1. 2. Théorie de n cibles à un coup :

Elle consiste à considérer que la cellule contient n cibles radiosensibles. Chaque cible peut être inactivée par un seul coup et la mort de la cellule survient lorsque les n cibles sont touchées. Cela signifie que la cellule est le siège de lésions sublétales dont l'accumulation conduit à la mort cellulaire. La figure ci-dessous schématise le concept de cette théorie :

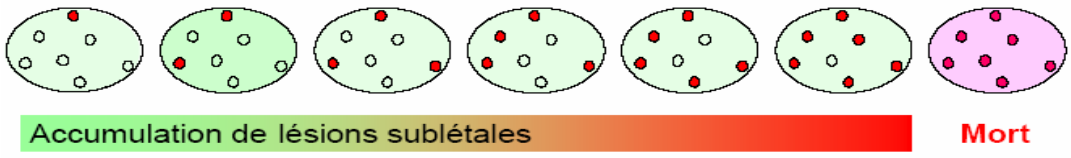


Figure (3. 1) : *représentation schématique de l'accumulation de sublésions selon la théorie de n cibles à un coup.*

Ainsi la probabilité pour que la cellule survive correspond à la probabilité qu'au moins une cible de la cellule ne soit pas touchée. Nous avons vu que la probabilité de ne pas toucher une cible s'exprime par l'équation (3.1) lorsqu'il n'y a qu'une seule cible par cellule. En considérant n cibles dans la cellule, la probabilité de toucher les n cibles est donnée par :

$$P(\text{n cibles touchées}) = \left[1 - e^{-D/D_0}\right]^n \tag{3. 2}$$

L'expression $\left[1 - e^{-D/D_0}\right]$ de l'équation (3.2) correspond à la probabilité d'avoir un coup dans une seule cible. Donc, la probabilité de survie est exprimée par la probabilité qu'il existe au moins une cible non touchée :

$$S(D) = 1 - \left[1 - e^{-D/D_0}\right]^n \tag{3. 3}$$

Ce modèle donne lieu à des courbes de survie avec un épaulement et une pente à l'origine nulle. La figure ci-dessous illustre ce type de courbe :

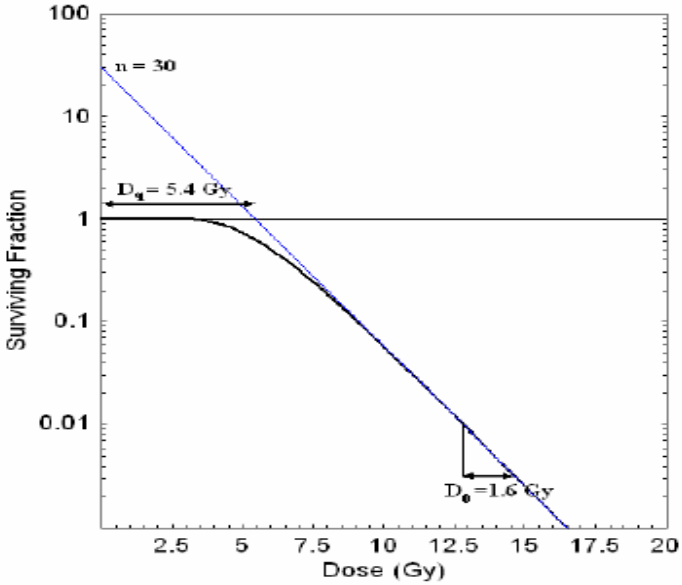


Figure (3. 2) : Exemple d'une courbe de survie ajustée avec le modèle de n cibles à un coup.

Comme on peut le constater sur la figure, la courbe de survie est horizontale aux faible doses puis exponentielle au delà d'une dose appelée la dose quasi-seuil D_q . Ce qui revient à supposer que l'effet des radiations est nul en dessous d'une dose seuil et varie exponentiellement au-delà de ce seuil.

Lorsque les premières données expérimentales de survie cellulaire ont été obtenues, le modèle de n cibles à un coup s'est montré incapable d'ajuster ces données de manière satisfaisante. Pour cause, la pente de la courbe à l'origine qui est considérée comme nulle par le modèle a une valeur expérimentale non nulle. La figure (3.3) montre une comparaison entre les premières données expérimentales de survie cellulaire et les calculs du modèle :

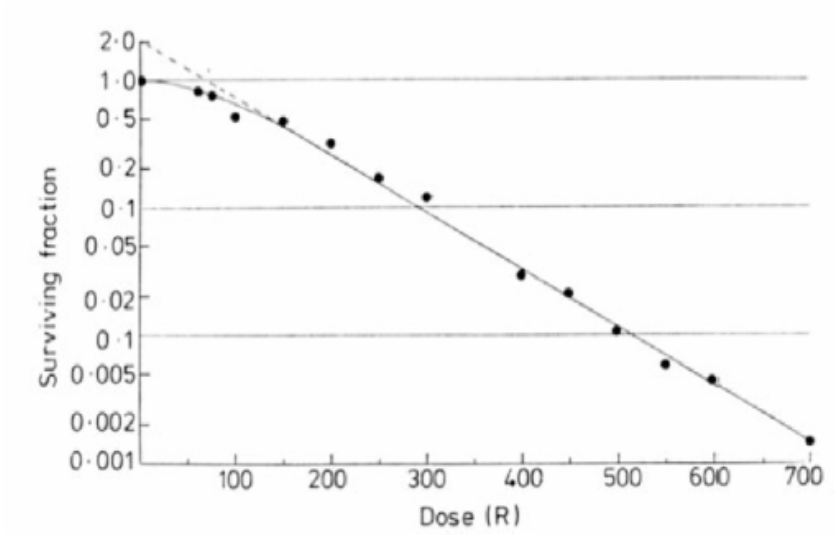


Figure (3. 3) : *comparaison entre la courbe de survie prédite par le modèle de n cibles à un coup (en points tillés) avec les premiers résultats expérimentaux de survie obtenus in-vitro obtenus par Puck et al en 1956 [1]).*

Pour pallier à ce problème, *Bender MA* et *Gooch* [4] ont proposé en 1996, une version mixte du modèle, avec une composante «à un coup et une cible» et une composante «un coup et n cibles ». L'équation (3.3) est remplacée par :

$$S(D) = \mathrm{e}^{-(\mathrm{D}/D_1)}\left[1 - \left(1 - \mathrm{e}^{-\mathrm{D}\left(1/D_0 - 1/D_1\right)}\right)^n\right] \tag{3. 4}$$

Cette équation requière quatre paramètres pour calculer la survie : n, D_0, D_1 et D_q . Ces paramètres sont liés aux types de cellules . Ce qui rend ce modèle un peut complexe pour une application clinique. De plus la justification radiobiologique de cette formulation n'est pas précise.

1. 3. <u>Le modèle linéaire quadratique</u> :

Après la découverte de l'ADN par *Watson et al* 1953a et 1953b [5], l'idée de base de la théorie de la cible qui consiste à considérer des sites sensibles dans la cellule a été abandonnée et remplacée par la notion de lésions d'ADN et de la capacité de la cellule à réparer ces lésions. Ces deux derniers phénomènes deviennent les deux éléments déterminants dans l'interprétation de l'effet des radiations sur les cellules. Le modèle linéaire quadratique est né sur la base de ces deux éléments. Ce nouveau modèle ajuste les données expérimentales de la survie cellulaire beaucoup mieux que les modèles de la théorie de la cible, par le produit de deux exponentielles décroissantes. Il a été proposé par *Chadwick* et *Leenhouts* en 1981 [6], en posant les hypothèses suivantes:

- l'ADN est l'élément primordial 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 réparation.

Le taux de survie après une dose absorbée D est donné par l'expression suivante:

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \tag{3. 5}$$

Cette équation est bien adaptée pour modéliser des courbes de survie avec épaulement et une pente à l'origine non nulle. La figure (3.4) représente un exemple typique de courbe de survie ajustée par le modèle linéaire quadratique :

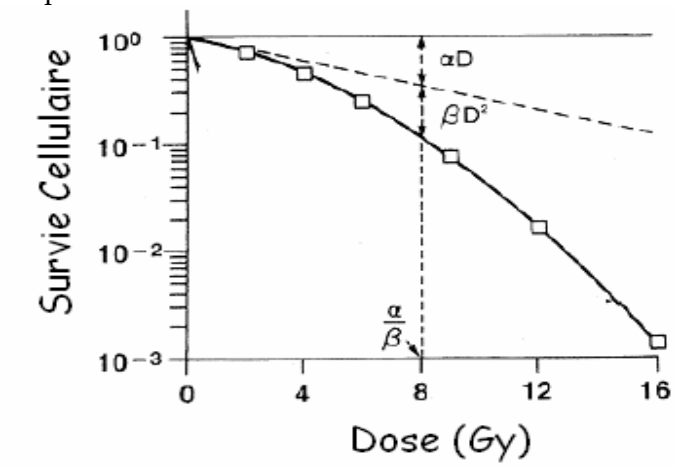


Figure (3. 4) : *Un exemple typique d'une courbe de survie ajustée selon le modèle linéaire Quadratique. Le rapport des coefficients des deux composantes, α/β, représente la dose pour laquelle les effets linéaires et les effets quadratiques sont égaux.*

Plusieurs interprétations ont été proposées pour donner au modèle une base théorique basée sur des phénomènes radiobiologique. La plus connue consiste à considérer que le paramètre α de la composante linéaire de l'équation (3.5) exprime la contribution des lésions létales d'emblée qui sont des dommages complexes non réparables. Pour le paramètre β de la composante quadratique, deux interprétations ont été proposées :

1. La première est appelée l'interprétation balistique qui considère que la composante quadratique du modèle correspond à la formation des lésions létales par l'interaction de lésions sublétales produites par des dépôts d'énergie provenant de deux traces différentes,(*Kellerer* et *Rossi* en 1972 [7]).

2. la deuxième interprétation est dite de réparation. Elle considère que cette composante quadratique est expliquée par la saturation des systèmes de réparation cellulaires à cause de l'accumulation des lésions sublétales dans un intervalle de temps court.

Mais les deux interprétations sont discutables et ont été critiquées pour leurs limites. La première à cause de la faible probabilité d'obtenir deux dépôts d'énergie de deux traces différentes dans une cible de la

taille de l'ADN. La deuxième à cause de quelques résultats expérimentaux (*Dikomey* et *Lorenzen* en 1993 [8]) qui remettent en cause le concept de la saturation des systèmes de réparations.

En dépit de ces quelques manquements dans l'interprétation de ces paramètres, le modèle linéaire-quadratique a connu un succès exceptionnel dans le domaine de la radiobiologie et de la radiothérapie pour les doses supérieures à 1 Gy. C'est un outil utilisé par les radiothérapeutes depuis plus de 30 ans pour optimiser les traitements de radiothérapie. Ils utilisent le rapport α/β pour caractériser la radiosensensibilité des cellules. Ce rapport représente la dose pour laquelle les effets linéaires et les effets quadratiques sont égaux. C'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.

2. Modélisation de la survie dans le cas des particules de haut TEL :

Dans le cas des rayons X et gamma, le modèle linéaire-quadratique s'avère suffisant pour représenter les courbes de survie obtenues expérimentalement. Il est utilisé en radiothérapie classique (gamma et électrons), car dans le cas de ces particules l'effet biologique est déterminé uniquement par la dose macroscopique. La variation de cet effet en fonction des énergies utilisées pour le traitement étant négligeable, il est possible d'établir une table de paramètres α et β pour un tissu donné et de les utiliser pour différentes énergies.

Dans le cas des ions lourds la dose macroscopique devient insuffisante pour estimer la fraction de cellules survivante à une dose D. Ceci s'explique par la forte hétérogénéité de la dose déposée par les ions et la dépendance de l'effet biologique du TEL des ions.

Afin de représenter cette dépendance et de permettre d'estimer la survie cellulaire en fonction du TEL, plusieurs modèles ont été proposés pour tenir compte de la variation des paramètres α et β. Ces modèles ont pour but d'estimer les paramètres α et β du modèle linéaire quadratique d'un tissu pour chaque ion d'énergie et de charge donnée. Deux approches ont été adoptées pour construire ces modèles :

- la première est l'approche de trace amorphe basée sur la dose radiale moyenne de la trace,
- la deuxième est l'approche microdosimétrique basée sur la prise en compte de la distribution stochastique des dépôts d'énergie le long de la trace dans la matière.

Ce chapitre sera consacré à la présentation des deux approches et de quelques modèles basés sur ces deux approches :

2.1. Les modèles de traces amorphes (modèle de Katz et du LEM) :

Cette approche est basée sur l'analyse des dépôts d'énergie autour de la trajectoire des particules incidentes. Cette analyse se fait en utilisant la distribution moyenne de dose radiale définie comme la dose déposée à une distance r de l'axe de la trajectoire de la particule incidente. Ce concept, initialement utilisé en physique des particules pour l'analyse des détecteurs, a été utilisé pour la première fois par *Katz*

et al [9] pour prédire la survie de cellules irradiées avec des particules de haut TEL, en se basant sur la réponse de ces cellules aux irradiations avec des rayons X ou gamma.

a. Le modèle de Katz :

Selon ce modèle, la mort de la cellule peut survenir selon deux modes d'inactivation : le mode « ion kill » et le mode « gamma kill ». Les deux modes induisent la mort de la cellule en inactivant des cibles sensibles. Ces cibles sont caractérisées par un rayon a_0 et une dose d'inactivation D_0.

Mode « ion kill » :

Il représente l'inactivation de la cellule par le passage d'une seule trace (la particule incidente et ses électrons secondaires). Le nombre N de cellules survivantes à une fluence F peut être exprimé par :

$$S_{ion} = \frac{N_1}{N_0} = e^{-\sigma F} \tag{3.6}$$

Avec :

N_0 : Le nombre initial de cellules.

N_1 : Le nombre de cellules ayant survécues après une fluence F.

S_{ion} : Survie au mode « *ion kill* »

F : La fluence des particules incidentes.

σ_{ion} : La section efficace d'inactivation par le mode « *ion kill* ».

En supposant que toute cible traversée par l'ion est inactivée et en appliquant le modèle d'inactivation de plusieurs sites à un coup, on peut exprimer la section efficace d'inactivation par :

$$\sigma = \int_0^\infty 2\pi \left(1 - e^{-\left(\bar{D}(r)_{ion}/D_0\right)}\right)^n r dr \tag{3.7}$$

où: $\bar{D}(r)_{ion}$ est la dose moyenne déposée dans une sphère dont le centre est situé à une distance r de l'impact de l'ion incident. Cette dose moyenne est obtenue à partir de la dose radiale.

L'exposant en n dans l'équation (3.6) indique que pour que la cellule soit inactivée, il faut que n cibles sensibles soit touchées. La section efficace d'inactivation σ_{ion} augmente avec l'augmentation du TEL de la particule incidente jusqu'à une valeur maximum, appelée la section efficace de saturation σ_0. Au-delà de σ_0, la section efficace σ_{ion} décroît avec l'augmentation du TEL.

Mode « gamma kill »

L'inactivation de la cellule survient avec la contribution de plusieurs ions. Des électrons provenant de deux ions différents peuvent déposer de l'énergie dans un même site sensible. La survie cellulaire associée à ce mode est donnée par :

$$S_\gamma = 1 - \left(1 - e^{-\left(D_\gamma / D_0\right)}\right)^n \tag{3.8}$$

Avec :

S_γ : La survie cellulaire associée au mode« *gamma kill* ».

D_γ : La dose déposée selon le mode « *gamma kill* ». Cette dose est exprimée en fonction de la dose totale par :

$$D_\gamma = (1 - P) D_{tot} \tag{3.9}$$

Où la probabilité P est exprimée par :

$$P = \frac{\sigma}{\sigma_0} \tag{3.10}$$

La fraction survivante de cellules à ces deux modes d'inactivation est calculée par :

$$S = S_i . S_\gamma \tag{3.11}$$

Où S_i est la probabilité de survie au mode "ion kill" et S_γ la probabilité de survie au mode "gamma kill".

b. <u>Le modèle d'effet local (LEM)</u> :

Ce modèle développé par *M.Scholz et G.Kraft* [10], est basé sur la même approche que le modèle de Katz. Cependant, à la différence du modèle de *Katz* , qui considère des sites sensibles avec une dimension de l'ordre du µm, le LEM considère que les événements létaux sont produits par une dose locale déposée dans une cible ponctuelle (Il n'y a pas de volume associé à la cible).

<u>Les hypothèses de base du LEM</u> :

Les hypothèses de base de ce modèle sont :

1. la dose locale déposée par des photons est considérée comme uniforme. En négligeant les effets stochastiques, les auteurs du LEM considère que cette dose locale est égale à la dose macroscopique D déposée dans l'ensemble de la cellule.

2. les événements létaux sont produits par une dose locale déposée dans une cible considérée comme ponctuelle. Ceci engendre de négliger toute extension spatiale des lésions (DSB, aberrations chromosomiques, …). Les lésions létales sont produites par des gros dépôts d'énergie au niveau local et la possibilité de formation de lésion létale, à partir de lésion initialement non létale est exclue.

3. Les structures sensibles de la cellule sont contenues dans le noyau et leur distribution est considérée comme uniforme au sein de celui-ci.

4. L'effet total dans la cellule est déterminé par la somme des effets locaux sur l'ensemble du volume sensible. Donc, si des lésions létales sont produites dans le noyau, la cellule meurt.

5. La distribution des lésions létales dans le volume sensible obéit à une distribution de Poisson

En se basant sur ces hypothèses, le LEM est capable de reproduire les comportements spécifiques des cellules irradiées avec des particules de haut TEL. Ceci, en en utilisant la dose locale et la réponse de ces cellules à un rayonnement de référence de faible TEL (rayons X ou gamma).

<u>Le principe de calcul du LEM</u> :

La figure (3.5) résume schématiquement les étapes de calcul du LEM. Pour calculer la réponse de la cellule à une irradiation de haut TEL, le LEM a besoin de trois paramètres d'entrée :

1. La dose radiale $D(r)$. Cette fonction est caractéristique de la trace de la particule incidente.
2. La courbe de survie en rayon X ou gamma de la cellule irradiée. Cette courbe caractérise la réponse de ce type de cellule aux rayonnements de faible TEL.
3. La taille du noyau cellulaire. Ce paramètre caractérise le volume sensible de la cellule.

L'hypothèse (5) permet d'exprimer la probabilité que la cellule survive (ne subir aucun événement létal) par :

$$S(D) = e^{-N_{létal}(D)} \tag{3.12}$$

Où $N_{létal}(D)$ est le nombre moyen de lésions létales formées après une dose D.

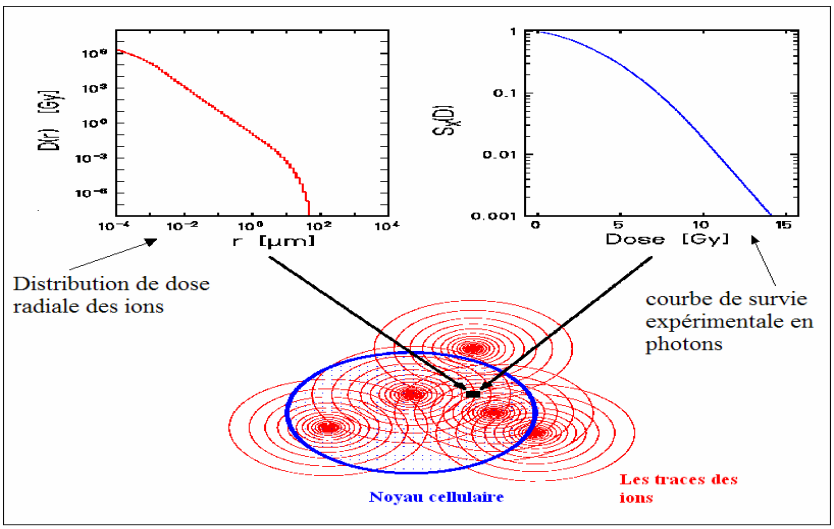


Figure (3. 5): *schéma de calcul de la réponse de la cellule aux ions, avec le LEM, adaptée de Elsasser et al [11].*

D'après l'hypothèse (2), la lésion létale est un événement ponctuel engendré par un dépôt local d'énergie. Ainsi en appliquant l'hypothèse (3), le nombre total de ces lésions est calculé par la somme des lésions locales sur tout le volume sensible de la cellule :

$$N_{ion}(D) = \iiint_V \rho(r)dr \tag{3.13}$$

Où, V est le volume sensible de la cellule et $\rho(r)$ la densité locale d'événements létaux. Cette densité locale d'événements létaux est une fonction simple de la dose locale $D(r)$:

$$\rho_{létal}(r) = \rho_{létal}(D(r)) \tag{3.14}$$

La dose locale est calculée en cumulant les doses locales déposées par chaque ion. Ceci en se basant sur la dose radiale $D(r)$ de chaque ion :

$$D(r) = \sum_i D_r(r_i) \tag{3.15}$$

Où r_i est la distance radiale du point considéré, à la trajectoire de l'ion i, dans le plan perpendiculaire à l'axe du faisceau des particules incidentes.

En se basant sur l'hypothèse 1, les auteurs du LEM déduisent la relation entre la densité locale d'événements létaux $\rho_{létal}(r)$ et la dose locale $D(r)$. Dans le cas d'irradiations en photons, la dose locale $D(r)$ est considérée comme identique à la dose macroscopique D, ainsi le nombre d'événements létaux dans ce cas est estimé en simplifiant l'équation (3.13) par :

$$N_{létal}(D) = \rho_{létal}(D)V_{sensible} \tag{3.16}$$

Ainsi, cette hypothèse a pour conséquence de considérer que l'effet de la dose locale $D(r)$ est égal à l'effet de la même dose déposée à l'échelle macroscopique par des rayons X ou gamma. Ceci a permis aux auteurs du LEM d'extraire la relation entre le nombre de lésions létales et la dose locale déposée par des ions en utilisant la relation dose-effet en photons :

$$N_{létal}(D) = \iiint_V \frac{-\ln S_X(D(r))}{V} dr \tag{3.17}$$

Puis la survie dans le cas des ions est donnée par :

$$S_{ion}(D) = e^{-N_{létal}(D)} \tag{3.18}$$

La dose radiale décroît en $1/r^2$ en fonction de la distance radiale r. Les auteurs du LEM ont adopté une formulation simplifiée pour la dose radiale :

$$D_r(r) = \begin{cases} k(TEL / r_{\min}^2) & \text{si} \quad r < r_{\min} \\ k(TEL / r^2) & \text{si} \quad r_{\min} < r < r_{\max} \\ 0 & \text{si} \quad r > r_{\min} \end{cases} \tag{3.19}$$

La constante k est ajustée de sorte que l'intégrale sur la distance radiale r reproduise la valeur du TEL. Le paramètre $r_{\min}$ est le rayon du coeur de trace, avec une valeur généralement égale à 10 nm. Enfin, le paramètre $r_{\max}$ correspond au parcours maximum des électrons secondaires (parcours de l'électron le plus énergétique produit par l'ion incident). Le paramètre $r_{\max}$ est calculé, dans le LEM par : $r_{\max} = 0.062E^{1.7}$, où E est l'énergie spécifique de l'ion en MeV/n.

En pratique, pour déduire la valeur de $\ln S_X(D(r))$, afin de l'utiliser dans l'équation (3.17), la courbe de survie cellulaire des photons a été décomposée par les auteurs du LEM en deux parties. Une dose seuil D_{seuil} a été introduite pour séparer ces deux parties.

- Dans la première partie ($D < D_{seuil}$), la relation entre le nombre moyen de lésions et la dose est de type linéaire quadratique.

- Dans la deuxième partie ($D > D_{seuil}$), cette relation est purement linéaire, cela donne :

$$-\ln S(D(r)) = \begin{cases} \alpha_X D(r) + \beta_X D^2(r) & \text{si} \quad D(r) \le D_{seuil} \\ (\alpha_X + 2\beta_X D_{seuil})D(r) - \beta_X D_{seuil}^2 & \text{si} \quad D(r) > D_{seuil} \end{cases} \tag{3.20}$$

La figure (3.6) représente un schéma de cet ajustement.

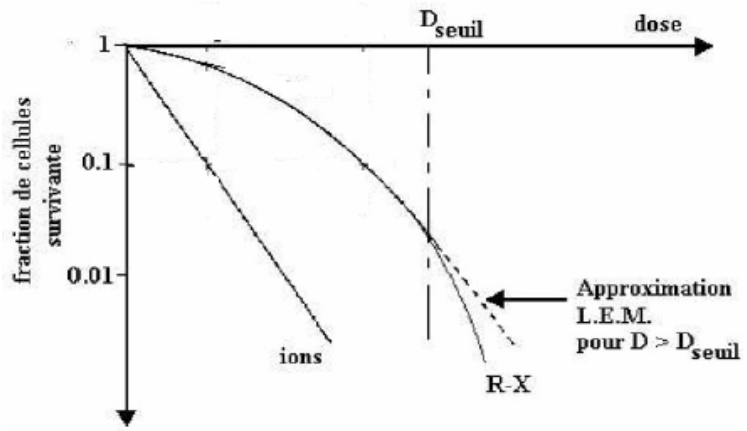


Figure (3. 6) : *Courbe de survie en photons ajustée selon le modèle LEM, adaptée de la référence [12].*

Le paramètre D_{seuil} est obtenu par ajustement des résultats expérimentaux en photons par l'équation (3.20).

<u>Cas des très hauts TEL :</u>

Il a été observé expérimentalement que l'efficacité biologique varie proportionnellement avec le TEL de la particule jusqu'à une valeur maximum à partir de laquelle l'augmentation du TEL induit une diminution d'efficacité biologique. Ce phénomène de saturation est appelé « *OverKilling* » ; il est expliqué par la non augmentation du nombre de cellule touchées malgré l'augmentation de l'énergie déposée, du fait de la haute concentration des dépôts d'énergie. Le LEM est capable de prédire ce comportement, mais cela

nécessite un temps de calcul important pour obtenir une bonne statistique. C'est pourquoi, les auteurs du LEM ont introduit une astuce de calcul pour modéliser cet effet avec un temps de calcul raisonnable.

Une correction du paramètre α a été introduite (*Scholz et al* 1997 [13]), afin de tenir compte de l'effet de saturation du RBE à très haut TEL. Dans ce cas, la distribution des lésions létales dans le noyau, ne peut plus être considérée comme une distribution de Poisson.

Dans le cas d'une faible dose et de haut TEL, la probabilité qu'un noyau soit touché par plus d'un ion est négligeable.

$$S(D) = (1 - \phi D) + S_1 \phi D = 1\text{-}(1\text{-}S_1)\phi D \tag{3.21}$$

Où ϕ est la probabilité pour le noyau de recevoir un ion par unité de dose, et S_1 est la probabilité pour la cellule dont le noyau a reçu un ion de survivre. Le paramètre α^* de la relation dose effet et le coefficient linéaire de la dose, ce qui donne, dans cas, l'expression de ce paramètre par :

$$\alpha^* = (1\text{-}S_1)\phi \tag{3.22}$$

En considérant que la distribution des lésions sur toute la population cellulaire est une distribution de Poisson (un grand nombre de cellules concernées et un faible nombre d'ions incidents), le paramètre S_1 peut être calculé par l'équation (3.18). Les auteurs du LEM ont adopté l'approximation qui consiste à supposer que le nombre moyen de lésions produites par un ion traversant un noyau peut être estimé en considérant que l'ion traverse le centre du noyau. Ceci réduit le nombre d'impacts et par conséquent le temps de calcul.

Le paramètre ϕ est la probabilité qu'un noyau reçoive un coup (traversé par un ion) par unité de dose. La valeur de ϕ est calculée par :

$$\phi = \frac{0.16\rho A}{TEL} \tag{3.23}$$

Avec : A est la surface du noyau en µm² et ρ est la densité volumique du milieu.

<u>Discussion:</u>

Ce modèle est le modèle le plus connu dans l'approche de trace amorphe. Ces auteurs l'ont développé en tenant compte des contraintes posées par une utilisation en routine clinique. Il a été intégré dans le système de calcul de dose et de l'EBR pour la planification des traitements d'hadronthérapie par ion Carbone (TRIP 98). Cependant, les hypothèses du LEM et ces concepts de base nécessitent une analyse plus approfondie car l'avantage que présente le LEM du point de vu pratique en routine est contre balancé par une description peu claire et peu précise des processus menant à l'apparition de l'effet biologique. En effet, le LEM ne décrit pas explicitement les mécanismes de formation des lésions d'ADN et des mécanismes de réparation cellulaire. Le comportement de la cellule est considéré comme pris en compte dans la relation dose-effet des photons, utilisée pour calculer l'effet biologique des ions au niveau local. Nous reviendrons sur l'étude de ce modèle dans le chapitre suivant, pour mieux analyser ses hypothèses de bases.

2.2. L'approche microdosimétrique:

a. Introduction à la microdosimétrie:

La microdosimétrie est une discipline qui s'intéresse aux fluctuations de l'énergie déposée dans la matière à très petite échelle. Elle vise à quantifier ces fluctuations et à expliquer leurs implications dans les effets induits par ces dépôts d'énergie et en particulier les courbes dose-effet dans le cas de la matière biologique.

La microdosimétrie a été initiée et développée par *H.H Rossi* et ses collègues dans les années 60 [14, 15, 16,17], par la définition d'un ensemble de variables physiques ainsi que leurs méthodes de mesure. La microdosimétrie est devenue maintenant un formalisme bien établi et fréquemment utilisé. Sa caractéristique principale est de pouvoir décrire et quantifier les phénomènes physiques stochastiques de dépôt d'énergie dans des volumes microscopiques (en général de l'ordre du µm).
Pour cela on considère un volume, V , de forme convexe, généralement assimilé à un volume sphérique dans un champ d'irradiation uniforme. Le volume est constitué de matière de masse, m, et le rayonnement délivre une dose, D, dans ce volume, définie comme le ratio de l'énergie divisée par la masse :

$$D = \frac{E}{m} \tag{3.24}$$

Or plus la masse considérée devient petite, plus ce ratio subit des fluctuations importantes et la variable D devient une variable stochastique en dépit de la dose totale absorbée au niveau macroscopique.

b. Les grandeurs de base en microdosimétrie :

La plupart des grandeurs physiques de la microdosimétrie ont été définies et normalisées par la commission internationale sur les unités de radiation et leur mesure (ICRU) dans le rapport 36 [18] en date de décembre 1983, et réactualisées en 1993. Dans la suite de ce travail nous nous référerons à cette norme.

Définition d'un événement : On définit un événement en microdosimétrie comme l'ensemble des dépôts d'énergie dans le volume, V , produits par la particule incidente et toutes ses particules secondaires.

Définition d'un point de transfert d'énergie : Soit ε_i l'énergie produite par une interaction i au point de transfert T_i du milieu irradié :

$$\varepsilon_i = \varepsilon_{in} + \varepsilon_{ex} + Q \tag{3.25}$$

Où ε_{in} est l'énergie de la particule incidente avant l'interaction, ε_{ex} est la somme des énergies des particules ionisantes mises en mouvement par l'interaction, et Q est le bilan d'énergie des réactions nucléaires mises en jeu.

L'énergie ε transférée au milieu est exprimée selon le rapport ICRU 36 par :

$$\varepsilon = \sum \varepsilon_i = \sum \varepsilon_{in} + \sum \varepsilon_{ex} + \sum Q \tag{3.26}$$

L'énergie ε est une grandeur stochastique soumise aux fluctuations statistiques des interactions des particules incidentes et de leurs secondaires. Pour avoir une valeur moyenne de ε il faut soit faire un grand nombre de mesure, soit considérer un volume suffisamment grand pour rendre les fluctuations statistiques négligeables.

Définition de l'énergie spécifique : C'est la variable stochastique analogue à la dose, au niveau microscopique. Elle est calculée par le ratio de l'énergie absorbée et de la masse du site sensible:

$$z = \frac{\varepsilon}{m} \tag{3.27}$$

Où m est la masse du site sensible, généralement de forme sphérique, et ε est l'énergie déposée dans le site.

La figure (3.7), ci-dessous, illustre le domaine d'application de la microdosimétrie, qui se situe dans la partie où les fluctuations des dépôts d'énergie sont très importantes. Cette partie concerne les sites de faible masse donc de petite taille.

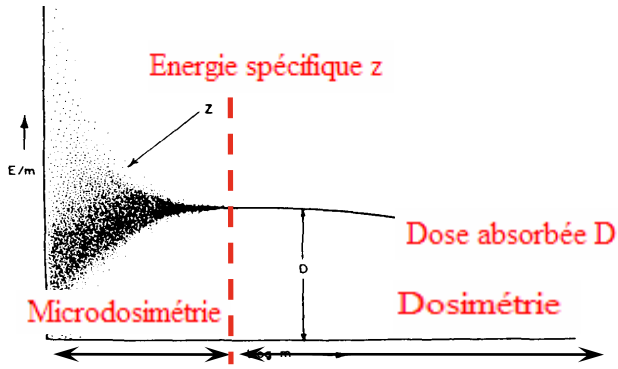


Figure (3. 7) : *représentation de la variation de l'énergie spécifique z en fonction de la masse m du site sensible*

Distribution en dose $F(z;D)$

On considère une irradiation avec ν événements, donnant lieu à la dose D déposée dans le site. Les fluctuations de l'énergie spécifique peuvent être présentées sous forme de distribution cumulative $F(z;D)$ qui est la probabilité que l'énergie spécifique soit inférieure ou égale à z:

$$F(z;D) = P(\bar{z} \leq z|D) \tag{3.28}$$

La densité de probabilité associée est $f(z;D)$:

$$f(z;D) = \frac{dF(z;D)}{dz} \tag{3.29}$$

La dose absorbée, D, est la valeur moyenne de cette distribution :

$$D = \bar{z} = \int z \cdot f(z;D)dz \tag{3.30}$$

Ces distributions (cumulative et densité de probabilité) sont dépendantes de la dose D reçue et il existe une probabilité non nulle que le site ne reçoive aucune énergie, i.e. $F(z=0;D) \neq 0$.

Distribution unitaire $f_1(z)$:

Les distributions précédentes, $F(z;D)$ et $f(z;D)$, concernent plusieurs événements. Si on s'intéresse aux configurations à un seul événement $\nu = 1$, on obtient des distributions dites « unitaires ». L'énergie spécifique déposée par un événement est une variable aléatoire dont les distributions (cumulative $F_1(z)$ et densité $f_1(z)$) sont les suivantes :

$$F_1(z) = P(\bar{z} \leq z | \nu = 1) \tag{3.31}$$

$$f_1(z) = \frac{dF_1(z)}{dz} \tag{3.32}$$

L'indice 1, indique que ces distributions concernent seulement un événement. Contrairement à $F(z=0;D)$, la grandeur $f_1(z=0)$ n'est pas définie puisque par définition, s'il y a un événement, il y a un dépôt d'énergie.

La distribution $f_1(z)$ est une densité de probabilité ou un histogramme. C'est pourquoi l'énergie spécifique moyenne calculée avec cette distribution est appelée « moyenne en fréquence »:

$$\bar{z}_F = \int z.f_1(z)dz \tag{3.33}$$

L'intégrant de 1'équation précédente, $z.f_1(z)dz$, est la contribution à la dose D des événements déposant une énergie spécifique comprise entre z et $z + dz$.

La valeur de $\bar{z}_F$ correspond à la dose moyenne déposée par événement. Pour une dose D le nombre moyen d'événements peut être estimé par :

$$\bar{n} = \frac{D}{\bar{z}_F} \tag{3.34}$$

Ces distributions sont calculées en faisant un tirage uniforme d'un grand nombre de sphères (sites) centrées sur les points de dépôt d'énergie dans le milieu. Ceci revient à faire un échantillonnage uniforme du milieu irradié et aboutit à des distributions dites des « distributions en fréquence ». Cette méthode est coûteuse en temps de calcul, particulièrement pour les doses élevées.

Distribution unitaire en dose $d_1(z)$:

En utilisant une méthode d'échantillonnage pondérée par l'énergie déposée, on réduit le temps de calcul et on obtient des « distributions en dose ». Dans ce cas, le tirage aléatoire des sphères se fait avec une probabilité proportionnelle à l'énergie déposée dans ces sphères. La distribution en dose est exprimée en fonction de la distribution en fréquence par :

$$d_1(z) = \frac{z.f_1(z)}{\bar{z}_F} \tag{3.35}$$

C'est donc dire que la fraction précédente 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.

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

$$\bar{z}_D = \int z \cdot d_1(z)dz = \int z.\frac{z.f_1(z)dz}{\bar{z}_F} = \frac{\bar{z}_F^2}{\bar{z}_F} \tag{3.36}$$

L'indice D indique que c'est une moyenne en dose.

<u>Exemple :</u>

L'exemple ci-dessous illustre le principe de calcul des distributions $f(z;D)$ et $f_1(z)$. Les cercles représentent les sphères (sites sensibles) tirées aléatoirement et les traits représentent les trajectoires des particules (événements).

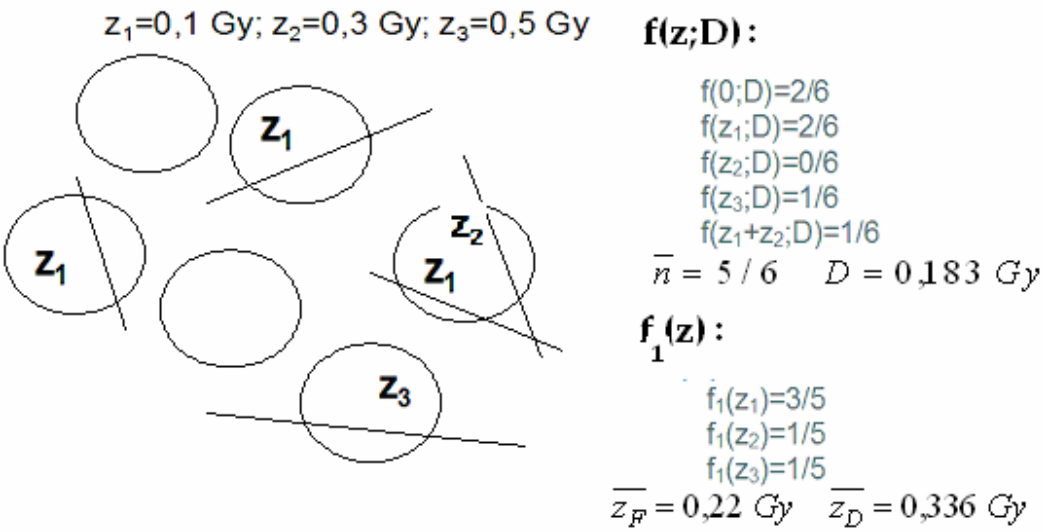


Figure (3. 8) : *Illustration du calcul des distributions de l'énergie spécifique.*

Pour le calcul de la distribution $f(z;D)$ toutes les sphères tirées sont prises en compte même celles qui ne contiennent pas de dépôt d'énergie , ainsi que toutes les sphères qui contiennent des dépôts d'énergie provenant de deux événements différents (par exemple z_1 et z_2). $f(z;D)$ est donc égal au nombre de sphères contenant z , divisé par le nombre total de sphères tirées

$$D = \left[(3z_1 + z_2 + z_3)/6\right] \quad \text{Gy} \tag{3.37}$$

Pour le calcul de la distribution $f_1(z)$, seule les sphères contenant un dépôt d'énergie seront prise en compte et cette énergie doit provenir d'un même événement. Donc les composantes $f_1(0)$ et $f_1(z_1+z_2)$ n'existent pas. $f_1(z)$ est donc égal au nombre de sphères contenant z, divisé par le nombre d'événements.

$$\bar{z}_F = \left[\left(3z_1 + z_2 + z_3\right)/5\right] = 0.22 \text{ Gy} \tag{3.38}$$

$$\bar{z}_D = \left[\left(z_1^2 f_1(z_1) + z_2^2 f_1(z_2) + z_3^2 f_1(z_3)\right)/\bar{z}_F\right] = 0.336 \text{ Gy} \tag{3.39}$$

Les 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 $\bar{z}_D$.

<u>Relation entre les distributions unitaires $f_1(z)$ et à plusieurs événements $f_\nu(z)$:</u>

Soit $P(z|\nu=2)$ la distribution d'énergie spécifique z avec deux événements $(\nu=2)$:

$$P(z \mid \nu = 2) = P(z_a + z_b) \tag{3.40}$$

Avec $z = z_a + z_b$ où z_a est l'énergie spécifique déposée par l'événement 1 et z_b l'énergie spécifique déposée par l'événement 2.

$$P(z \mid \nu = 2) = P(z_a) \times P(z - z_a) \tag{3.41}$$

Il existe plusieurs valeurs de z_a pouvant satisfaire cette équation. Donc la probabilité cherchée est la somme des probabilités sur toutes les valeurs possibles de z_a :

$$P(z \mid \nu = 2) = \sum_{z_a} P(z_a) \times P(z - z_a) \tag{3.42}$$

En passant d'une expression discrète à continu, l'équation (3.42) devient :

$$f_2(z) = \int_{z_a} f_1(z_a) dz_a . f_1(z - z_a) dz \tag{3.43}$$

Donc :

$$f_2(z) = f_1(z) * f_1(z) \tag{3.44}$$

La distribution de l'énergie spécifique pour exactement deux événements est la convolution du spectre unitaire avec lui-même. En poursuivant le raisonnement, la distribution d'énergie spécifique pour exactement trois événements sera :

$$f_3(z) = f_1(z) * f_2(z) \tag{3.45}$$

Et pour ν événements :

$$f_\gamma(z) = f_1(z) * f_{\gamma-1}(z) \tag{3.46}$$

Nous cherchons maintenant à calculer la distribution de l'énergie spécifique $f(z;D)$ pour une dose donnée D. On sait que le nombre d'événements ν (par site) est une variable aléatoire suivant une

distribution de Poisson, c'est-à-dire:

$$p(\nu) = \frac{n^{\nu}}{\nu!} e^{-n} \tag{3.47}$$

Où n est le nombre moyen événement par site.

La distribution $f(z;D)$ sera donc une somme, pondérée par leur probabilité d'apparition, des distributions $f_0(z), f_1(z), f_2(z), \cdots, f_n(z)$:

$$f(z;D) = \sum_{\nu=0}^{\infty} p(\nu) \cdot f_{\nu}(z) \tag{3.48}$$

$$f(z;D) = \sum_{\nu=0}^{\infty} e^{-n} \frac{n^{\nu}}{\nu!} \cdot f_{\nu}(z) \tag{3.49}$$

$$f(z;D) = \sum_{\nu=0}^{\infty} e^{-n} \frac{n^{\nu}}{\nu!} \cdot f_1^{*\nu} \tag{3.50}$$

Avec $n = \overline{\nu} = \dfrac{D}{\overline{z}_F}$.

À remarquer que la somme commence à $\nu = 0$ et que la distribution $f_0(z)$ est une fonction delta. De cette expression, on constate que la distribution $f(z;D)$ est entièrement déterminée par la distribution unitaire $f_1(z)$.

Plutôt que de travailler avec les distributions, la microdosimétrie consiste à extraire les paramètres essentiels de ces distributions. Ainsi, il n'est souvent pas nécessaire de connaître explicitement la distribution $f(z;D)$, mais seulement ses moments ou cumulants.

<u>Définition de l'énergie linéale</u>

C'est la variable stochastique analogue au TEL (Transfert d'énergie linéique) au niveau microscopique. Elle est calculée par le ratio de l'énergie impartie au site par un événement unique $(\nu = 1)$ par la longueur moyenne des cordes $\overline{l}$ dans le site:

$$y = \frac{\varepsilon}{\overline{l}} \tag{3.51}$$

$\overline{l}$ est calculée sur l'ensemble des orientations aléatoires des cordes dans le volume du site. Dans le cas d'un volume sphérique de rayon r la longueur moyenne des cordes est $\overline{l} = \dfrac{4}{3} r$

Les méthodes utilisées pour le calcul de l'énergie spécifique z sont également utilisées pour calculer l'énergie linéale y et ses distributions. Cependant il est notable que par définition, la fonction de densité de probabilité est une distribution unitaire car les valeurs de y ne peuvent résulter que d'un seul événement.

- Distribution unitaire : $f(y) = \dfrac{dF(y)}{dy}$ (3.52)

- La moyenne en fréquence : $\bar{y}_F = \int y.f(y)dy$ (3.53)

- La distribution en dose : $d(y) = \dfrac{y.f(y)}{\bar{y}_F}$ (3.54)

- La moyenne en dose : $\bar{y}_D = \int yd(y)dy = \int y.\dfrac{y.f(y)dy}{\bar{y}_F} = \dfrac{\bar{y}_F^2}{\bar{y}_F}$ (3.55)

Les distributions en dose et en fréquence de l'énergie linéale pour des protons de 1 MeV dans une cible sphérique d'eau de 1µm de diamètre avec une densité de 1 g.cm^{-3} sont présentées sur la figure (3.9). La surface sous la courbe de distribution en fréquence représente la fréquence des événements simples dans un domaine donné de l'énergie linéale. La forme triangulaire de la distribution est déterminée par la distribution de longueur de corde d'une sphère.

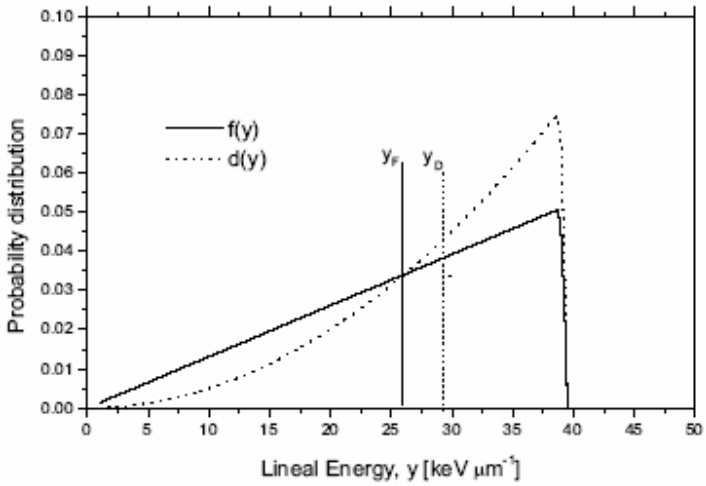


Figure (3.9): *Distribution en dose et en fréquence de l'énergie linéale, $d(y)$ et $f(y)$ respectivement dans une cible d'eau sphérique, pour des protons de 1 MeV de LET égal à 26.08 keV/µm. Les valeurs correspondantes de $\bar{y}_F$ et $\bar{y}_D$ sont également représentées sur la figure. L'effet de fluctuation des dépôts d'énergie et les deltas ne sont pas pris en compte dans cette figure (tirée de la référence [19]).*

c .<u>La théorie « TDRA » (Dual Radiation Action Theory):</u>

Au début des années 40, avant même la découverte de l'ADN, *Lea et Catcheside* [20], 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. Cette théorie a été appelée la « *Dual Radiation Action Theory* ».

Les concepts de la microdosimétrie ont été utilisés par *Kellerer et al* [21] pour donner une formulation mathématique à la théorie de la « *Dual Radiation Action Theory*» (TDRA) énoncée par *Léa et al*.
Après avoir analysé la production des aberrations chromosomiques par les rayonnements ionisants, *Léa et al* ont supposé que ces aberrations chromosomiques qui représentent les lésions finales ou l'observable biologique, sont le résultat des interactions entre des cassures de chromosomes. Ces dernières sont considérées comme les sublésions formées par les dépôts d'énergie initiaux dans la cellule. L'origine de l'appellation « *Dual Radiation Action* » revient donc au faite que les lésions sont formées par l'interaction de

paires de sublésions. La nature des mécanismes menant à la formation des sublésions n'est pas précisée dans la formulation de cette théorie. Néanmoins, deux modèles on été proposées pour préciser cette théorie. Le premier est dit « modèle de site » et le deuxième est une extension du premier, appelée « modèle des distances ».

Modèle de site :

Cette formulation de la TDRA est basée sur la distribution de l'énergie spécifique z dans des sites sphériques, considérés comme les sites sensibles de la cellule.
Des dépôts d'énergie dans un site provoquent l'apparition de sublésions par des réactions chimiques ou biologiques en quantité proportionnelle à la valeur de l'énergie déposée. Dans le modèle de site, les sub-lésions crées dans les sites peuvent interagir avec une probabilité constante.

Si q est le nombre de ces sublésions et z est l'énergie spécifique déposée dans le site, on peut écrire :

$$q = kz = k\frac{\sum_i \varepsilon_i h(d)}{m} \tag{3.56}$$

Où ε_i est l'énergie déposée localement en un point i de la sphère (point de transfert), m est la masse du site, d est la distance entre le centre de la sphère et les points de transfert d'énergie qui l'entourent. k est une constante et $h(d)$ est une fonction échelon telle que :

$$h(d) = \begin{cases} 1 & \text{si} \quad d \leq r \\ 0 & \text{si} \quad d > r \end{cases} \tag{3.57}$$

Cette fonction traduit l'hypothèse que toutes les sublésions produites à l'intérieur d'un site sensible de rayon r, ont la même probabilité de contribuer à l'effet final.

De plus, la probabilité d'interaction d'une sublésion avec les autres sublésions qui l'entourent est proportionnelle aux nombres de ces dernières dans le site. Donc, la probabilité d'interaction entre paire de sublésion est aussi proportionnelle à l'énergie déposée dans le site. On peut donc exprimer cette probabilité p, par :

$$p = k'z \tag{3.58}$$

Le nombre de lésions $\in(z)$ formées à partir de l'interaction de ces sublésions primaires dans le site est estimé par :

$$\in(z) = pq = kk'z^2 = cz^2 \tag{3.59}$$

Où k' et c sont des constantes. Finalement le nombre moyen de lésions $\bar{\in}(z)$ s'exprime par :

$$\bar{\in}(z) = c\,\bar{z}^{\,2} \tag{3.60}$$

i.e. le nombre moyen de lésion (ou l'espérance du nombre de lésion) est proportionnel au second moment (variance) de la distribution de z. La variance de la distribution de z est calculée par :

$$Var(z) = E(z^2) - E^2(z) \Rightarrow \; E(z^2) = E^2(z) + Var(z) \tag{3.61}$$

Où $E(z)$ est l'espérance (la moyenne) de la distribution de z.

L'expression de $Var(z)$ peut s'exprimer en fonction de la dose par :

$$Var(z) = \left(\frac{\overline{z_1^2}}{\bar{z}_1}\right) D = \bar{z}_{1D}\, D \tag{3.62}$$

La démonstration de cette relation est donnée dans l'annexe I.

En remplaçant $E(z)$ par la dose D et $Var(z)$ par son expression donnée par l'équation (3.62), dans l'équation (3.61) on obtient:

$$\bar{z^2} = D^2 + \bar{z}_{1D}\, D \tag{3.63}$$

Et l'équation (3.58) devient :

$$\bar{\epsilon}(z) = c(D^2 + \bar{z}_{1D}\, D) = \alpha D + \beta D^2 \tag{3.64}$$

Cette équation est extrêmement importante en radiobiologie. C'est un des résultats de la « Theory of dual radiation action » et elle rejoint le très populaire modèle linéaire quadratique de la survie cellulaire. Elle est la somme de deux termes que l'on peut interpréter de la façon suivante :

- Le terme linéaire, proportionnel à la dose D, représente le nombre de liaisons formées par les dépôts d'énergie à l'intérieur d'une même trajectoire (« intra-track »).

- Le terme quadratique représente pour sa part le nombre de lésions formées par des dépôts d'énergie provenant de trajectoires différentes et indépendantes ("inter-track").

L'hypothèse critique de ce modèle est de considérer que la cellule contient des sites sensibles sphériques, dont on ignore le nombre et la distribution spatiale. Afin de combler le manque de clarté de ce modèle sur la définition du volume sensible de la cellule, une nouvelle approche du modèle a été proposée.

<u>Modèle des distances :</u>

Dans cette approche, les sublésions sont crées dans tous le noyau cellulaire et la probabilité d'interaction entre ces sublésions dépend de la distance qui les sépare. Le noyau cellulaire est composé d'un grand nombre de sous-volumes appelés « loci » et le volume total formé par ces « loci » constitue la matrice sensible de la cellule. En général, la distribution de ces « loci » n'est pas uniforme. Les sublésions peuvent être crées à n'importe quel endroit de la matrice et peuvent interagir entre elle avec une probabilité inversement proportionnelle à la distance qui les sépare.

➢ <u>Formation des sublésions</u> : À chaque point de dépôt d'énergie est associée une sublésion. La nature de cette dernière est non spécifiée. Il existe deux types de sublésions dans la théorie originelle de la « *Dual Radiation Action Theory* »:

Le premier type est la formation de cassures double brin à partir de deux cassures simple brin.

Le deuxième type est la formation d'aberrations chromosomiques à partir de deux brisures de chromosomes.

Les travaux de *Lea et al* [11] ont montré que la mort cellulaire est due principalement à la formation d'aberrations chromosomiques dans la cellule. Si on considère donc que la lésion létale finale est l'aberration chromosomique, celle-ci est produite par l'interaction de deux sublésions qui sont deux brisures de chromosome. Or ces brisures de chromosome peuvent être formées elle même par l'interaction de deux cassures double brin. Dans cette version du modèle, *Kellerer et al* [21] ont utilisé l'hypothèse qu'un point de transfert d'énergie produit une brisure de chromosome qui peut interagir avec une autre brisure pour former une aberration chromosomique.

- Formation des lésions : Soit $g(x)$ la probabilité moyenne que deux sublésions situées à une distance x l'une de l'autre interagissent. S'il n'existe que ces deux sublésions dans la matrice sensible, la probabilité de formation d'une lésion sera donc égale à $g(x)$. La situation est plus complexe s'il existe trois sublésions, car le nombre de lésions va dépendre des trois distances mutuelles qui les séparent x_{12}, x_{13}, x_{23}. La probabilité que la sublésion 1 interagisse avec la sublésion 2 est affaiblie par la probabilité qu'elle interagisse avec la sublésion 3 et par la probabilité que cette dernière interagisse avec la sublésion 2. Le nombre de lésions n peut être exprimé par :

$$n = g(x_{12}) + g(x_{13}) + g(x_{23}) \tag{3.65}$$

$$n = \sum_{i<k}^{j} g(x_{ik})$$

Où j est le nombre total de sublésions.

Le phénomène de saturation des sublésions est dû à cette inter-corrélation entre les sublésions. Cette saturation peut être négligée quand toutes les sublésions possèdent une probabilité de combinaison faible.

Formulation généralisée de la TDRA dans le cadre du modèle linéaire quadratique :

Kellerer et al ont exprimé le nombre moyen de lésions $\bar{\in}(D)$ à l'aide de deux fonctions dépendantes des distances séparants les points de dépôts d'énergie dans la matrice sensible. La première est la fonction de proximité physique $t(x)$ qui dépend du type de particule incidente et la deuxième est la fonction $s(x)$ qui caractérise le milieu sensible de la cellule.

- La fonction de proximité physique $t(x)$:

Cette fonction a été introduite pour caractériser la topologie des dépôts d'énergie des particules dans le milieu. Elle représente la distribution des distances entre des paires de points de transfert dans le milieu. La distribution cumulative ou intégrale, pour une trace j est calculée par :

$$\tilde{T}_j(x) = \frac{\sum_i \sum_k \varepsilon_i \varepsilon_k}{\sum_i \varepsilon_i} \tag{3.66}$$

Dans cette dernière expression, la sommation au dénominateur est faite sur tous les points de transfert d'énergie i de la trace j et la double sommation au numérateur est faite sur tous les points de transfert ε_i et tous les points de transfert ε_k situés à une distance inférieure à x de ε_i, en incluant le cas $i = k$.

Ainsi la valeur moyenne de $T(x)$ est calculée sur un grand nombre de trace j :

$$T(x) = \lim_{n\to\infty} \frac{1}{n} \sum_{j=1}^{n} \tilde{T}_j(x) \tag{3.67}$$

La grandeur $T(x)$ est la valeur moyenne de l'énergie déposée dans une sphère de rayon x centrée en un point de transfert choisi au hasard. La version différentielle de la fonction de proximité est notée par $t(x)$ et calculée par :

$$t(x) = \frac{dT(x)}{dx} \tag{3.68}$$

La quantité $t(x)dx$ représente l'énergie moyenne déposée entre deux sphères concentriques de rayon x et $x + dx$, centrées sur un point de transfert d'énergie choisi au hasard.

Afin de prendre en compte la dépendance du nombre de lésion de la dose déposée, *Kellerer et al* ont introduit la fonction $t_D(x)$. Cette fonction a les mêmes caractéristiques que $t(x)$, sauf qu'elle est dépendante de la dose D. Cette fonction prend en compte les distances entre tous les points de dépôts d'énergie quelque soit leurs origines. Elle est composée de deux termes, un terme indépendant de la dose qui est appelé le terme « **intra-track** » et un terme dépendant de la dose appelé « **inter-track** » :

$$t_D(x) = t(x) + 4\pi x^2 \rho D \tag{3.69}$$

Dans l'expression précédente, $t(x)$ est la fonction de proximité pour une trace, c'est-à-dire le terme « intra-track ». $4\pi x^2 \rho D$ est le terme proportionnelle à la dose avec ρ est la masse volumique du milieu ; c'est le terme « inter-track ».Le concept des fonctions de proximité sera traité avec plus de détail dans le chapitre suivant.

<u>La fonction de proximité $s(x)$:</u>

C'est le produit entre le volume de la matrice sensible et la densité de probabilité des distances entre deux points sélectionnés aléatoirement dans la matrice. Elle décrit la proximité des « loci » sensibles de la cellule. Si un point P est sélectionné aléatoirement dans la matrice sensible, le produit $s(x)dx$ correspond au volume moyen du site contenu dans une coquille de rayon x et d'épaisseur dx, dont le centre est le point P. Pour une sphère de diamètre d :

$$s(x) = 4\pi x^2 . u(x) = 4\pi x^2 \left(1 - \frac{3x}{2d} + \frac{x^3}{2d^3}\right) \tag{3.70}$$

Où $u(x)$ est le facteur de réduction géométrique, donnant la fraction du volume de l'intersection de deux objets géométriques (sphères).

Calcul du nombre moyen de lésions $\bar{\in}(D)$:

Le nombre moyen de sublésions par cellule δ est proportionnel à la dose déposée et il est calculé par :

$$\delta = c\rho VD \tag{3.71}$$

Où D est la dose absorbée, V est le volume moyen de la matrice sensible de la cellule, ρ est la masse volumique et c est une constante.

La probabilité de combinaison entre les sublésions est calculée par le produit de leur nombre et de la probabilité d'interaction entre elles, en fonction des distances qui les séparent, $g(x)$.

A partir de l'équation (3.70), on déduit le facteur $u(x)$ qui représente la fraction des sphères de rayon x centrées sur un point de transfert d'énergie (sublésion), appartenant à la matrice sensible de la cellule.

$$u(x) = \frac{s(x)}{4\pi x^2} \tag{3.72}$$

Comme on l'a définit précédemment, le terme $t_D(x)dx$ de la fonction de proximité correspond à la quantité d'énergie déposée dans les sphères de rayon x centrées sur les points de transfert d'énergie. La fraction $u(x)$ de cette énergie sera donc contenue dans la matrice sensible. Donc, en considérant toujours qu'un point de transfert d'énergie produit une sublésion, le nombre de sublésions dans les sphères est estimé par :

$$n_{sub-lesions} = \frac{ct_D(x)s(x)}{4\pi x^2}dx \tag{3.73}$$

En intégrant l'équation (3.73) sur toutes les distances entre les points de transfert d'énergie et en incluant la probabilité $g(x)$ de l'équation (3.65), on obtient la probabilité moyenne de combinaison de paire de sublésions par :

$$p = c\int_0^\infty \frac{g(x)t_D(x)s(x)}{4\pi x^2}dx \tag{3.74}$$

Cette expression correspond à la probabilité moyenne d'interaction entre les sublésions pour une configuration donnée des dépôts d'énergie et des « loci ». Elle dépend de :

- la probabilité d'interaction en fonction de la distance $g(x)$.
- La distribution microscopique des transferts d'énergie $t_D(x)$.
- La géométrie de la matrice sensible $s(x)$.

Le nombre moyen de lésion par cellule, pour une dose D, $\bar{\in}(D)$ est égal au produit du nombre moyen de sublésion δ dans le noyau et p la probabilité moyenne de combinaison entre les sublésions:

$$\bar{\in}(D) = \frac{1}{2}(p * \delta) \tag{3.75}$$

Le facteur ½ est introduit car chaque lésion est produite par deux sublésions. En remplaçant p et δ par leurs expressions, on obtient :

$$\bar{\in}(D) = \frac{c^2 \rho V}{2} D \int_0^\infty \frac{g(x) t_D(x) s(x)}{4\pi x^2} dx \tag{3.76}$$

En décomposant la fonction $t_D(x)$, en ces deux composantes « intra-track » et « inter-track » l'expression de $\bar{\in}(D)$ devient :

$$\bar{\in}(D) = \frac{c^2 \rho^2 V}{2} \left[D \int_0^\infty \frac{g(x) s(x) t(x)}{4\pi \rho x^2} dx + D^2 \int_0^\infty g(x) s(x) dx \right] \tag{3.77}$$

En comparant cette équation avec l'expression générale du modèle linéaire quadratique donné par $\bar{\in}(D) = k(\xi D + D^2)$ on obtient :

$$k = \frac{c^2 \rho^2 V}{2} \int_0^\infty s(x) g(x) dx \qquad \text{et} \qquad \xi = \frac{\int_0^\infty \frac{s(x) g(x) t(x)}{4\pi x^2} dx}{\int_0^\infty s(x) g(x) dx} \tag{3.78}$$

ξ dépend des fonctions $s(x)$ et $g(x)$ qui caractérisent le milieu irradié et de $t(x)$ qui caractérise le type de particules incidentes.

Kellerer et al ont définit une fonction qui rassemble les deux fonctions $s(x)$ et $g(x)$ et donc caractéristique du milieu biologique :

$$\gamma(x) = \frac{g(x) s(x)}{\int_0^\infty g(x) s(x) dx} \tag{3.79}$$

Ce modèle a eu un succès considérable pendant des années, car il donne une formulation mathématique globale aux phénomènes de l'inactivation cellulaire sous l'effet des irradiations. Cependant, les résultats expérimentaux obtenus par *Goodhead et al (1978)* [22] et *Goodhead et al (1981)* [23] contredisent les prédictions de la TDRA. En effet, l'irradiation de cellules avec des rayons X ultra-mou qui en interagissant avec le milieu produisent des photoélectrons par effet photoélectrique et parfois un électron de très faible énergie produit par effet Auger. Dans les deux cas le parcours de l'électron produit par les rayons X est de l'ordre de ~7 nm. Selon, la TDRA les rayons X ultra-mou qui produisent des électrons avec un parcours aussi court, devraient présenter une faible efficacité biologique par rapport aux rayons de plus haute énergie. En effet, un électron qui fait un parcours de ~ 7 nm est incapable de produire une paire de sublésions séparées d'une certaine distance afin d'interagir et produire une lésion létale. Or, cette expérience a montré que ce type de rayons X, a une efficacité biologique plus élevée que celle des rayons X de plus haute énergie. Cela a conduit *Goodhead et al* à poser l'hypothèse que l'interaction entre deux sublésions en intra-track (entre deux dépôts d'énergie d'une même trace) n'est pas un phénomène nécessaire pour former une lésion létale, notamment entre les dépôts d'énergie d'une même trace.

Donc, la formation des lésions létales ne peut pas être expliquée uniquement par une interaction entre des paires de dépôt d'énergie. De plus ce modèle ne tient pas compte de l'évolution des lésions dans le temps et de l'influence des processus de réparation cellulaire.

d. La théorie « CDRA » (Compound Dual Radiation Action):

Rossi et Zaider [24] ont présenté une amélioration de la TDRA afin de donner une description plus précise de la formation des lésions finales par l'interaction de paires de lésions primaires. Les auteurs de ce modèle considèrent que la lésion initiale est toujours une cassure simple brin d'ADN. Mais ensuite, deux voies sont possibles pour l'inactivation de la cellule comme le montre la figure (3.10) :

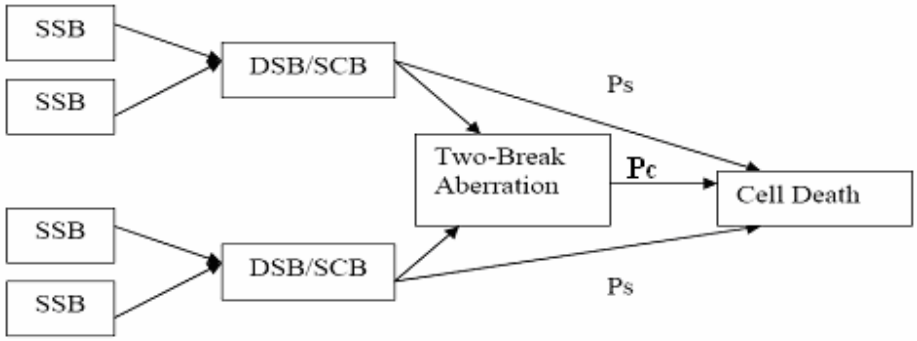


Figure (3. 10) : *Schéma de l'inactivation de la cellule d'après la théorie CDRA (Rossi et Zaider [24]).*

- La première voie correspond à une cassure simple de chromosome, considéré ici comme une cassure double brin d'ADN (DSB). Elle est formée par l'interaction de deux cassures simple brin (SSB). Pour que ces deux SSB puissent interagir pour former une DSB, elles ne doivent pas être séparée de plus de quelques nanomètres et correspond à un volume sphérique v. Cette distance correspondant aux dimensions de l'ADN. On note qu'à cette échelle de distance et pour les doses équivalentes à celle utilisées en thérapie (<10Gy), la probabilité pour qu'une cassure DSB soit formée par la contribution de deux événements ($\nu = 2$) est négligeable. La probabilité que la cellule soit inactivée suivant cette voie est notée par p_S. L'énergie spécifique déposée dans un volume de cet échelle (entre 5 et 10 nm) est noté par z.
- La deuxième voie correspond à une cassure double de chromosome. Ces cassures sont formées par l'interaction de paire de DSB. L'échelle de distance nécessaire pour que deux DSB puissent interagir pour former une cassure double chromosome est de l'ordre du micromètre. Cette voie est à l'origine du terme quadratique de la relation dose-effet. La probabilité que la cellule soit inactivée suivant cette voie est notée par p_c. L'énergie spécifique déposée dans un volume de cet échelle (entre 5 et 10 nm) est noté par Z.

La probabilité de formation de sublésions (SSB) dans un site est proportionnelle à l'énergie spécifique déposée dans ce site

$$p_{SSB} = a \cdot z \tag{3.80}$$

Où, a est une constante et z est l'énergie spécifique dans le site de volume v, de l'ordre de la taille de l'ADN. La probabilité de formation d'une cassure simple de chromosome (DSB) par événement est donnée par :

$$\nu = kz^2 \tag{3.81}$$

En valeur moyenne cela donne :

$$\eta_S = \langle \nu \rangle = k \left\langle z^2 \right\rangle = k\, \bar{z}_D\, \bar{z}_F \tag{3.82}$$

Où $\bar{z}_D$ et $\bar{z}_F$ sont, respectivement, les moyennes en dose et en fréquence de l'énergie spécifique dans les site de volume v. La probabilité que deux traces différentes contribuent à un dépôt d'énergie dans un volume de taille de l'ADN étant négligeable, les moyennes $\bar{z}_D$ et $\bar{z}_F$ peuvent être remplacées par les moyennes $\bar{z}_{1D}$ et $\bar{z}_{1F}$.

Soit V le volume dans lequel les cassures simples de chromosome peuvent interagir pour former les cassures double de chromosome et Z l'énergie spécifique déposée dans ce site. La probabilité qu'un sous-volume v du volume V reçoit un événement est estimée par $\left(\frac{Z}{z_F}\right)$, si on suppose que les sous-volumes v sont distribués de manière homogène dans le grand volume V et que le nombre de ces sous-volumes v peut être estimé par : $N = V/v$. Donc, le nombre moyen de sous-volumes v touchés par une particule est estimé par : $N \cdot \left(\frac{Z}{z_F}\right)$.

Par conséquent, le taux moyen de cassures simples de chromosome dans les sous sites du grand volume V est calculé par le produit du nombre moyen de ces sous-volumes touchés par la probabilité de formation de la cassure simple de chromosome:

$$\tau_S = \eta_S \frac{N \cdot Z}{z_F} \tag{3.83}$$

En remplaçant η_S par son expression donnée par l'équation (3.82), on obtient :

$$\tau_S = k\,\bar{z}_D\,\bar{z}_F \frac{N \cdot Z}{\bar{z}_F} = N \cdot k \cdot \bar{z}_D \cdot Z \tag{3.84}$$

Le taux de cassures doubles de chromosome, par l'interaction de paires de cassures simple de chromosomes est déterminé par :

$$\tau_c = K \tau_S^2 \tag{3.85}$$

En remplaçant l'expression de τ_S, on obtient :

$$\tau_c = K \left(N \cdot k \cdot \overline{z_D}\right)^2 Z^2 \tag{3.86}$$

Où K est la probabilité de formation de cassures doubles de chromosome à partir d'un nombre moyen de cassures simples de chromosomes τ_S. En passant à la valeur moyenne de l'expression (3.86), on obtient :

$$\langle \tau_c \rangle = K \left(N \cdot k \cdot \overline{z_D}\right)^2 \left(\overline{Z_D} \cdot D + D^2\right) \tag{3.87}$$

Où $\overline{Z_D}$ est la moyenne en dose de l'énergie spécifique dans le volume V.
$\overline{z_D}$ est la moyenne en dose de l'énergie spécifique dans le sous-volume v.

Les lésions formées par les deux voies ont une probabilité p_S pour les cassures simples de chromosome et p_c pour les cassures doubles de chromosome. Donc, la survie correspondant à une dose D est :

$$
\begin{aligned}
-\ln S = (p_S\tau_S + p_c\tau_c) &= \overline{z_D}\left[p_S\overline{z_D}NkD + p_cK\left(Nk\overline{z_D}\right)^2\left(\bar{Z}_D\,D + D^2\right)\right] \\
&= \left[\left(p_SNk\overline{z_D}\,\bar{z}_D + p_cK\left(Nk\overline{z_D}\,\overline{z_D}\right)^2\bar{Z}_D\right)D + (p_cK\left(Nk\,\bar{z}_D\right)^2)D^2\right]
\end{aligned}
\tag{3.88}
$$

L'équation (3.88) reproduit la relation linéaire quadratique entre la dose et la survie cellulaire. Ceci, en prenant en compte la dépendance des deux coefficients α et β du rayonnement utilisé.

Wang et al [25] ont proposé une approche différente. Bien qu'ils aient gardé les principes de base de la CDRA, ils ont introduit d'autres paramètres pour tenir compte de la réparation cellulaire et pour traiter l'effet produit par une irradiation avec un champ mixte (différents types de particules). Leur but était de construire un modèle pour la planification des traitements en curiethérapie avec du Californium 252 (^{252}CF). Cet élément étant émetteur de gamma et de neutron, il présente une possibilité de traitement intéressante pour certaines tumeurs radiorésistantes.

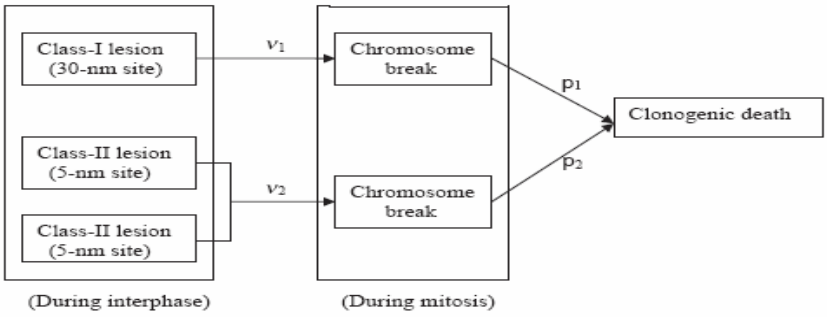


Figure (3. 11): *Schéma de l'inactivation de la cellule d'après la nouvelle formulation de la théorie CDRA par Wang et al [25].*

Cette reformulation de la CDRA, illustrée dans la figure (3.11), est basée sur les hypothèses suivantes :

1. Les lésions d'ADN initiales sont classées en deux catégories. La catégorie I représente les « clusters » de cassures double-brin multiples, distribuées dans le volume de la chromatine assimilée à un site sphérique de 30 nm de diamètre. La catégorie II correspond aux cassures double brin DSB séparées par des distances supérieures à 30 nm de diamètre.

2. Le nombre initial de lésions de catégorie I dans la cellule est proportionnel à la dose macroscopique et à la moyenne en dose de l'énergie spécifique unitaire dans un site de 30 nm.

3. Le nombre initial de lésions de catégorie II dans la cellule est proportionnel à la dose macroscopique et à la moyenne en dose de l'énergie spécifique unitaire dans un site de 5 nm de diamètre.

4. Les lésions de catégorie I sont irréparables par la cellule, contrairement aux lésions de catégorie-II.

5. Les lésions de catégorie I ont une probabilité ν_1 de se transformer en aberration chromosomique.

6. Les lésions de catégorie II ont une probabilité ν_2 d'interagir par paire et former ainsi une aberration chromosomique.

En se basant sur les hypothèses (1), (2) et (4), le taux de formation de lésions de catégorie I s'exprime par :

$$\frac{dL_1}{dt} = k_1 \bar{Z}_{1D} \dot{D} \tag{3.89}$$

Où L_1 est le nombre de lésions de catégorie I par cellule, k_1 est une constante, $\bar{Z}_{1D}$ est la moyenne en dose de l'énergie spécifique dans un site de 30 nm de diamètre et $\dot{D}$ est le débit de dose en Gy/heures.

Pour un temps total d'irradiation T, le nombre total de lésions de catégorie I s'obtient par l'intégrale de l'équation (3.87) :

$$L_1(t) = L_1 = k_1 \bar{Z}_{1D} D \qquad \text{pour t>T} \tag{3.90}$$

En se basant sur les hypothèses (1), (3) et (4) le taux de formation de lésions de catégorie II dans la cellule peut s'exprimer par :

$$\frac{dL_2}{dt} = k_2 \bar{z}_{1D} \dot{D} - \lambda L_2 \tag{3.91}$$

Où L_2 est le nombre de lésions de catégorie II par cellule, k_2 est une constante, $\bar{z}_{1D}$ est la moyenne en dose de l'énergie spécifique dans un site de 5 nm de diamètre.

Les lésions de catégorie II situées à des distances inférieures à 30 nm sont traitées comme des lésions de catégorie I. Donc, le nombre de lésions de catégorie II doit être inversement proportionnel au lésions de même catégorie situées à des distances inférieure à 30 nm. L'équation (3.89) devient :

$$\frac{dL_2}{dt} = k_2'(\frac{\bar{z}_{1D}}{\bar{Z}_{1D}})\dot{D} - \lambda L_2 \tag{3.92}$$

La solution de $L_2(t)$ pour $t > T$ est :

$$L_2(t) = \frac{k_2'}{\lambda}(\frac{\bar{z}_{1D}}{\bar{Z}_{1D}})\dot{D}\left(1 - e^{-\lambda T}\right)e^{-\lambda(t-T)} \tag{3.93}$$

Dans le cas du haut débit de dose où $t \ll T$ et $\lambda T \ll 1$:

$$L_2(t) = \frac{k_2'}{\lambda}\left(\frac{\bar{z}_{1D}}{\bar{Z}_{1D}}\right) D\, e^{-\lambda t} \tag{3.94}$$

En supposant que toute lésion de catégorie I formée lors de l'interphase du cycle cellulaire a une probabilité ν_1 de produire une cassure de chromosome lors de la mitose le nombre N_1 de cassures de chromosome dû aux lésions de catégorie I est :

$$N_1 = \nu_1 L_1 = \nu_1 k_1 \bar{Z}_{1D} D \tag{3.95}$$

Le nombre N_2 de cassures de chromosome formées par l'interaction de deux lésions de catégorie II situées à une distance inférieure à 30 nm est proportionnel à l'intégrale de $L_2(t)^2$ sur le temps après une irradiation de durée t' :

$$N_2 = \int_0^{t'} \nu_2 L_2(t)^2 dt = \frac{\nu_2 k_2^2 D^2}{2\lambda} \left(\frac{\bar{z}_{1D}}{\bar{Z}_{1D}} \right)^2 \left(1 - e^{-2\lambda t'} \right) \tag{3.96}$$

Ces cassures de chromosome produites par les deux modes peuvent induire l'inactivation de la cellule avec une probabilité p_1 pour le mode 1 (formation de cassure de chromosome par un dépôt d'énergie dans un site de 30 nm de diamètre) et p_2 pour le mode 2 (formation de cassure de chromosome par interaction entre deux dépôts d'énergie dans des sites de 5 nm de diamètre).

Donc, le nombre moyen de lésions létales, dans le noyau, s'exprime par :

$$\begin{aligned} N &= p_1 N_1 + p_2 N_2 \\ &= p_1 \nu_1 k_1 \bar{Z}_{1D} D + p_2 \frac{\nu_2 k_2^2}{2\lambda} \left(\frac{\bar{z}_{1D}}{\bar{Z}_{1D}} \right)^2 \left(1 - e^{-2\lambda t'} \right) D^2 \\ &= r_1 \bar{Z}_{1D} D + r_2 \left(\frac{\bar{z}_{1D}}{\bar{Z}_{1D}} \right)^2 D^2 \end{aligned} \tag{3.97}$$

En comparant l'équation (3.97) à la relation linéaire quadratique de la survie avec la dose on obtient :

$$\alpha = r_1 \bar{Z}_{1D} \qquad \text{et} \qquad \beta = r_2 \left(\frac{\bar{z}_{1D}}{\bar{Z}_{1D}} \right)^2 \tag{3.98}$$

Avec : $r_1 = p_1 \nu_1 k_1$ et $r_2 = p_2 \frac{\nu_2 k_2^2}{2\lambda} \left(1 - e^{-2\lambda t'} \right)$

Ainsi, la survie cellulaire est exprimée par deux paramètres biologiques r_1 et r_2 qui ne dépendent que du type de cellules irradiées et deux paramètres physiques z_{1D} et Z_{1D} qui ne dépendent que du type de particules utilisées. Ce modèle permet aussi d'explorer l'influence du débit de dose en utilisant l'équation (3.93).

Ce modèle a apporté beaucoup d'amélioration à la TDRA en introduisant des échelles de cibles différentes et une prise en compte du facteur temps. Cependant, il est toujours basé sur l'hypothèse que le nombre de lésions produite est proportionnel au carré de l'énergie déposée. Cela se justifie par le fait que les lésions sont produites par interaction de deux sublésions et cela quelques soit le type de lésions considéré.

3. Le modèle MK (Microdosimetric Kinetic Model) :

Dans cette partie nous nous intéressons au modèle MK proposé par *R.B. Hawkins* [26,27]. Le modèle MK a été présenté comme une combinaison des modèles « Repair and Misrepair » (RMR) de (*Tobias et al 1985* [28]) et « Lethal and Potentially Lethal » (LPL)de (*Curtis et al 1986* [29]). Ces derniers présentaient une faiblesse dans la description de la formation de cassures DSB et de leur réparation ainsi que leur implication dans la mort cellulaire. Le model RMR par exemple n'inclut pas la possibilité qu'un dépôt d'énergie puisse produire directement une lésion létale non réparable.

D'autre part, le model LPL n'inclut pas la possibilité qu'une lésion non létale crée par un dépôt d'énergie initial puisse subir une transformation par des processus moléculaires et devenir létale. En les combinant

et en ajoutant quelques concepts complémentaires, le modèle MK comble les faiblesses des modèles « Repair and Misrepair » et « Lethal and Potentially Lethal »dans leur description des processus causant la mort cellulaire.

3.1 Formulation théorique :

Le modèle MK considère que le noyau cellulaire est constitué de plusieurs sous volumes sensibles appelés « domaines ». Le concept de « domaine » dans le modèle MK est équivalent à celui du « site » dans la TDRA. Les lésions sont formées dans les domaines. Ces lésions peuvent diffuser à l'intérieur de ce volume, mais ne peuvent pas interagir avec des lésions d'autres domaines. Chaque domaine possède une masse m et leur nombre est noté par q .

Le contenu en ADN des domaines est noté par g . Il peut varier d'un domaine à un autre. La forme des domaines peut varier aussi, mais pour simplifier les calculs, les domaines sont généralement considérés de forme sphérique avec un diamètre fixe d .

Lorsque la population cellulaire est exposée à une dose macroscopique D, la dose déposée dans les domaines est une variable aléatoire appelée z_d qui varie d'un domaine à un autre. La valeur moyenne de z_d sur toute la population cellulaire correspond à la dose macroscopique D .

Dans le modèle MK, le paramètre quadratique β de la relation dose-effet est considéré comme indépendant du type de particule incidente. Ce paramètre ne dépend que du type des cellules irradiées.

Les dépôts d'énergie dans les domaines peuvent induire deux types de lésions :

Type 1 : Des lésions létales non réparables. La probabilité de formation de ce type de lésion est proportionnelle à la dose déposée dans le domaine z_d et au contenu en ADN du domaine g . La constante de proportionnalité de ce type de lésion est notée par λ_d .

Type 2 : Ce type de lésion est réparable tant qu'elles n'ont pas subies de transformation pour devenir létales. Les transformations pouvant faire passer une lésion de type 2 en lésion létale sont :

1. La transformation en lésion létale par un processus mono-moléculaire. La constante de proportionnalité de cette transformation est du premier ordre et notée par a .

2. La transformation en lésion létale par un processus bi-moléculaire. Cette transformation se produit par l'interaction de paire de lésions de type 2 appartenant à un même domaine. La constante de proportionnalité de ce processus est du deuxième ordre et notée par b .

3. Comme cité au dessus, ce type de lésion peut se réparer. La constante de réparation est notée c .

4. La lésion de type 2 peut persister dans le domaine pendant un temps de latence t_r . Au bout de ce temps elle devient létale.

La figure (3.12) résume schématiquement le modèle :

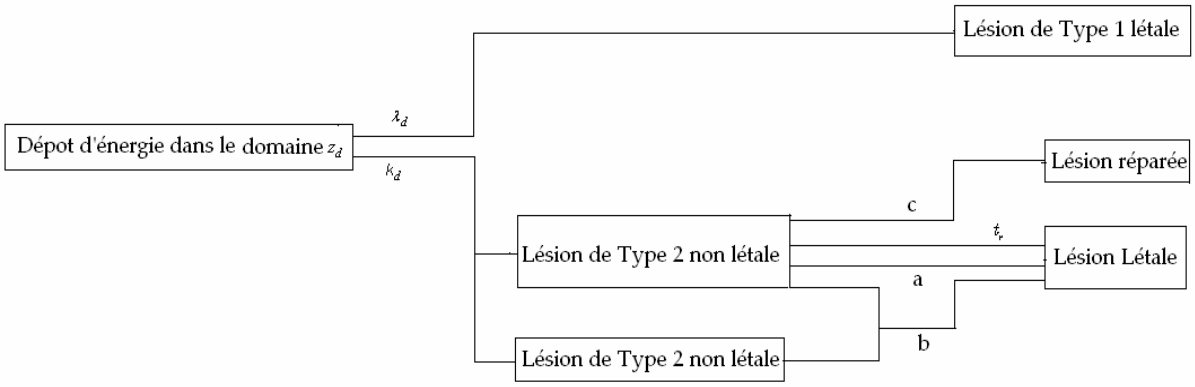


Figure (3. 12): *Représentation schématique du modèle MK.*

Le MKM considère que les lésions de type 2 sont essentiellement des cassures double-brin d'ADN. La probabilité de formation de ces lésions dans le domaine est proportionnelle à la dose déposée dans ce dernier z_d et à la masse de son contenu en ADN g. La constante de proportionnalité pour ce type de lésion est k_d.

Les lésions de type 2 ne peuvent interagir entre elle, que si elles appartiennent au même domaine. Ainsi, le diamètre du domaine correspond à la distance maximum pour laquelle deux lésions de type 2 peuvent interagir. C'est un paramètre qui ne dépend que du type de cellules irradiées. Ce diamètre peut être déduit à partir de la relation linéaire entre le EBR_1 (l'efficacité biologique relative lorsque la survie tend vers 1) et le TEL. L'indice 1 dans l'expression de EBR_1 indique que c'est l'efficacité biologique lorsque la dose tend vers 0.

3.2 Formulation Mathématique :

Soit $w_{d,g}$ le nombre de lésions létales situées dans un domaine contenant une quantité g d'ADN et qui a absorbé une dose z_d, à l'instant $t = 0$. La variation de ce nombre en fonction du temps t peut être exprimée par :

$$\frac{dw_{dg}}{dt} = \lambda_d \frac{dz_d}{dt} + ax_d + b_d x^2{}_d \tag{3.99}$$

Où x_d : est le nombre de lésion de type 2 par domaine.

dz_d/dt : est le débit de dose (Gy/heures) reçu par le domaine.

$\lambda_d \cdot dz_d/dt$: est le nombre de lésions létales de type 1 à l'instant t (λ_d est le nombre de lésion type 1 formées par domaine et par Gy).

ax_d : est le nombre de lésions létales produites par la transformation de lésion type 2 suivant un processus moléculaire du premier ordre.

$b_d x^2{}_d$ est le nombre de lésions létales produites par la transformation de lésion de type 2 par l'interaction de paires de lésion.

Le nombre de lésion de type 2 produites par domaine peut être exprimé par :

$$\frac{dx_d}{dt} = k_d \frac{dz_d}{dt} - (a + c)x_d - 2b_d x^2{}_d \tag{3.100}$$

Où : $k_d \; dz_d / dt$ est le nombre initial de lésion de type 2 à l'instant t .

k_d est le nombre de lésion de type 2 formées par domaine et par Gy.

$(a + c)x_d$ est le nombre de lésions de type 2 réparées ou transformées en lésions létales avec un processus mono moléculaire de constante a.

$2b_d x^2{}_d$ est le nombre de lésions type 2 transformées en lésions létales par l'interaction de paire de lésions type 2.

L'équation (3.100) est simplifiée dans le modèle MK, en supposant que dans la gamme des doses utilisées en thérapie, la transformation des lésions de type 2 par un processus bi-moléculaire peut être négligée par rapport à la transformation mono-moléculaire et le mécanisme de réparation. Ce qui revient à considérer que :

$$2b_d x^2{}_d << (a + c)x_d \tag{3.101}$$

La deuxième simplification de l'équation (3.100) consiste à considérer une irradiation instantanée à $t = 0$, le nombre de lésion de type 2 produite à $t = 0$ est égale à $k_d z_d$, puis à estimer la variation des lésions de type 2 , un temps t_r après l'irradiation. Ainsi, l'équation (3.100) se réduit à :

$$\frac{dx_d}{dt} = -(a + c)x_d \tag{3.102}$$

La solution de l'équation (3.102) est donnée par :

$$x_d(t) = k_d z_d \exp(-(a + c)t) \tag{3.103}$$

En tenant compte de la proportionnalité du nombre de lésions produites avec le contenu en ADN du noyau représenté par le paramètre g , cette équation devient :

$$x_d(t) = k_d g z_d \exp(-(a + c)t) \tag{3.104}$$

En remplaçant cette expression dans l'équation (3.99), et en ajoutant l'influence du contenu en ADN du noyau représenté par le paramètre g . Si de plus on tient compte des lésions létales produites à partir des lésions de type 2 encore présentes après un temps t_r :

$$w_{dg} = g\lambda_d z_d + a\int_0^{t_r} x_d(t)dt + b_d \int_0^{t_r} x^2{}_d(t)dt + x_d(t_r) \tag{3.105}$$

Où : $g\lambda_d z_d$ est le nombre de lésion de type 1 par domaine.

$a\int_0^{t_r} x_d(t)dt$ est le nombre de lésions létales formées par la transformation de lésion type 2 avec un processus moléculaire de premier ordre et de constante a .

$b_d \int_0^{t_r} x^2{}_d(t)dt$ est le nombre de lésions létales formées par la transformation de lésion de type 2 avec le processus d'interaction de paire de lésions.

$x_d(t_r)$ est le nombre de lésions létales formées à partir de la persistance de lésion de type 2 pendant un temps t_r.

En calculant les intégrales de l'équation (3.105), on obtient le nombre de lésions létales formées après un temps t_r par un dépôt de dose z_d dans un domaine :

$$w_{d,g} = Agz_d + Bg^2 z_d^2 \tag{3.106}$$

z_d est l'énergie spécifique déposée dans le domaine par tous les événements. Elle est calculée par la somme des énergies z_{1d} déposée par chaque événement dans le domaine.

$$\begin{cases} z_d = \sum_{domaine} z_{1d} \\ A = \dfrac{ak_d}{(a+c)} + \lambda_d + k_d e^{-(a+c)t_r} \\ B = \dfrac{b_d k_d^2}{2(a+c)}\left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right] \end{cases} \tag{3.107}$$

Le nombre total de lésions dans le noyau est la somme des lésions de tous les domaines de ce noyau :

$$w_n = \sum_{noyau} w_{d,g} = \sum_{noyau} (Agz_d + Bg^2 z_d^2) \tag{3.108}$$

Nous allons utiliser des notations spécifiques pour désigner les grandeurs moyennes dans les volumes d'intérêt (noyau et domaines).

Ainsi, la grandeur $\langle w_{d,g} \rangle_n$ va correspondre au nombre moyen de lésions létales par domaine dans un seul noyau.

La grandeur notée par $\langle w_n \rangle$ va correspondre au nombre moyen de lésion par noyau, calculé sur un grand nombre de noyau (population cellulaire).

Ces grandeurs sont liées par la relation :

$$\langle w_n \rangle = \langle \langle w_{d,g} \rangle_n \rangle \tag{3.109}$$

Si un noyau cellulaire contient q domaines, le nombre de lésion peut ainsi être déduit en fonction du nombre moyen de lésion par domaine par :

$$\begin{aligned} w_n &= q\left\langle w_{d,g}\right\rangle_n = q\left\langle (A\,g z_d + B g^2 z_d^2)\right\rangle_n \\ &= qA\left\langle g\right\rangle_n \left\langle z_d\right\rangle_n + qB\left\langle g^2\right\rangle_n \left\langle z_d^2\right\rangle_n \end{aligned} \tag{3.110}$$

En remplaçant $\left\langle g^2\right\rangle_n$ par $\left(\langle g\rangle_n^2 + Var(g)\right)$, l'équation (3.110) devient :

$$w_n = qA\,g\left\langle z_d\right\rangle_n + qB\left(\left\langle g\right\rangle_n^2 + Var(g)\right)\left\langle z_d^2\right\rangle_n \tag{3.111}$$

Lorsque la distribution du nombre de lésion dans le noyau peut être décrite par une loi de Poisson, le nombre moyen de lésions dans le noyau s'exprime par :

$$\left\langle w_n\right\rangle = qA\left\langle g\right\rangle_n \left\langle\left\langle z_d\right\rangle_n\right\rangle + qB\left(\left\langle g\right\rangle_n^2 + Var(g)\right)\left\langle\left\langle z_d^2\right\rangle_n\right\rangle \tag{3.112}$$

En microdosimétrie, la moyenne de l'énergie spécifique z déposée dans des sites microscopiques correspond à la dose macroscopique déposée dans le volume qui contient ces sites. La moyenne des carrés de z s'exprime en fonction de la dose macroscopique par l'équation (3. 63). Ainsi, en remplaçant $\left\langle\left\langle z_d^2\right\rangle_{noyau}\right\rangle$ par son expression on obtient :

$$\left\langle w_n\right\rangle = qA\left\langle g\right\rangle_n D + \left[qB\left(\left\langle g\right\rangle_n^2 + Var(g)\right)\right]\left(z_{1D}D + D^2\right) \tag{3.113}$$

Avec z_{1D} est la moyenne en dose de l'énergie spécifique déposée dans le domaine par un seul événement.

Enfin, le nombre moyen de lésions létales dans le noyau est :

$$\begin{aligned} &\left\langle w_n\right\rangle = \left(qA\left\langle g\right\rangle_n + qB\left(\left\langle g\right\rangle_n^2 + Var(g)\right)z_{1D}\right)D + qB\left(\left\langle g\right\rangle_n^2 + Var(g)\right)D^2 \\ &Donc \\ &\left\langle w_n\right\rangle = \left(\alpha_0 + \beta z_{1D}\right)D + \beta D^2 \end{aligned} \tag{3.114}$$

En comparant l'équation (3.114) à l'expression linéaire quadratique de dose-effet, on en déduit le paramètre α :

$$\alpha = \left(\alpha_0 + \beta z_{1D}\right) \tag{3.115}$$

Où :

$$\alpha_0 = qA\left\langle g\right\rangle_n = \frac{aq\left\langle g\right\rangle_n k_d}{(a+c)} + \lambda_d q\left\langle g\right\rangle_n + q\left\langle g\right\rangle_n k_d e^{-(a+c)t_r} \tag{3.116}$$

Et

$$\beta = qB\left(\left\langle g\right\rangle_n^2 + Var(g)\right) = \frac{b_d q k_d^2}{2(a+c)}\left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right]\left(\left\langle g\right\rangle_n^2 + Var(g)\right) \tag{3.117}$$

En posant dans l'équation (3.116) :

$$G = q\langle g\rangle_{\mathrm{n}} \quad \text{et} \quad \lambda = \lambda_{\mathrm{d}} G \quad \text{et} \quad \mathrm{K} = \mathrm{k}_{\mathrm{d}} G \tag{3.118}$$

On obtient :

$$\alpha_0 = \frac{aK}{(a+c)} + \lambda + K e^{-(a+c)t_r} \tag{3.119}$$

Où G est le contenu total en ADN du noyau, λ est le nombre de lésions de type 1 produites par cellule et par Gy et K est le nombre de lésions de type 2 produites par cellule et par Gy.

Afin d'exprimer le paramètre β en fonction des mêmes paramètres que α_0, l'équation (3.117) est multipliée par $\frac{q\langle g\rangle_n^2}{q\langle g\rangle_n^2}$ pour donner :

$$\beta = \frac{b_d \langle g\rangle_n^2 q^2 k_d^2}{2q(a+c)}\left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right]\frac{\left(\langle g\rangle_n^2 + Var(g)\right)}{\langle g\rangle_n^2} \tag{3.120}$$

On pose $b = \frac{b_d}{q}$ et on remplace $q\langle g\rangle_{\mathrm{n}}$ par G et $\mathrm{k}_{\mathrm{d}}G$ par K, pour obtenir :

$$\beta = \frac{bK^2}{2(a+c)}\left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right]\left[1 + \frac{Var(g)}{\langle g\rangle_n^2}\right] \tag{3.121}$$

L'expression de β peut se simplifier, si on considère que le contenu en ADN est le même dans tous les domaines. Ce qui implique que $Var(g) = 0$:

$$\beta = \frac{bK^2}{2(a+c)}\left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right] \tag{3.122}$$

Enfin, dans la gamme des faibles TEL, la distribution du nombre de lésions dans les noyaux est décrite par une distribution de Poisson. Ceci implique que la probabilité qu'un noyau ne reçoit pas de lésions létale S_p est donnée par :

$$-\ln S_p = \langle w_n\rangle = (\alpha_P D + \beta D^2) \qquad \Rightarrow \qquad S_P = e^{-(\alpha_P D + \beta D^2)} \tag{3.123}$$

Avec $\alpha_p = (\alpha_0 + \beta \bar{z}_{1D})$

L'indice p indique que les calculs sont faits dans la gamme de TEL où la distribution des lésions suit une loi de Poisson.

3.3 <u>Critère de validité de l'approximation donnée par l'inéquation (3.101)</u>

Si on suppose que dans le modèle MK , les lésions de type 1 peuvent être considérées comme des cassures multiples d'ADN irréparables ou tout autre type de cassure complexe d'ADN qui ne peuvent pas être réparées par la cellule

Cependant, comme la majorité des cellules survivent à 1 Gy d'irradiations et comme les lésions de type 1 sont toujours létales, l'auteur du modèle MK a conclut que le nombre de ce type de lésions ne peut pas être supérieure à une ou deux lésions en moyenne par Gy et par cellule donc l'ordre de grandeur de λ est de 1 Gy^{-1}.

De même si on suppose que les lésions de type 2, dans le modèle MK correspondent aux cassures double-brin d'ADN. La valeur du paramètre K peut être estimée en se basant sur les mesures de nombre de cassure double-brin formée par Gy et par Génome, publiées par plusieurs groupes. Le tableau (3.1) résume les études sur lesquelles le modèle MK s'est basé pour estimer le paramètre K .

Tableau (3.1): *Quelques résultats expérimentaux de mesures du nombres de cassures DSB par unité de dose, obtenus avec différents rayonnements (tiré de R.B Hawkins 1996 [27]).*

Cells irradiated	Method for assay of double-strand breaks	Double-strand breaks per nucleotide pair	Double-strand breaks expected per human diploid genome[a] (Gy^{-1})
E. coli (Krasin and Hutchinson 1977)	neutral sucrose gradient	$13{\cdot}3 \times 10^{-9}$	72
Yeast (Frankenberg-Schwager *et al.* 1980)	neutral sucrose gradient	$4{\cdot}47 \times 10^{-9}$	24
Chinese hampster ovary (Ager *et al.* 1990)	pulsed-field electrophoresis	$5{\cdot}52 \times 10^{-9}$	30
Human fibroblasts (Lehman and Stevens 1977)	neutral sucrose gradient	5×10^{-9}	27
Ehrlich ascites tumour (Blöcher 1988)	neutral sucrose gradient	$7{\cdot}79 \times 10^{-9}$	42

[a] Human diploid genome taken as 6×10^{-12} g DNA or $5{\cdot}4 \times 10^{9}$ nucleotide pairs. The number in this column is $5{\cdot}4 \times 10^{9}$ times the corresponding number in the column to its left.

Hawkins a déduit que le nombre moyen de cassures double-brin par Gy varie en moyenne entre 20 et 30 cassures /Gy. La valeur de K est estimée donc à 30 Gy^{-1}.

L'inéquation (3.101) peut être réduite à :

$$x_d << \frac{(a + c)}{2b_d} \tag{3.124}$$

On peut déduire l'expression de b_d de l'équation (3.120) en supposant que le contenu en ADN est identique dans tous les domaines et donc $Var(g) = 0$, l'expression de b_d est :

$$b_d = \frac{2(a + c)\beta}{g^2 k_d^2 \left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right]} \tag{3.125}$$

En remplaçant b_d dans l'équation (3.124), on obtient

$$x_d << \frac{g^2 q k_d^2}{4\beta}\left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right] \tag{3.126}$$

Le nombre maximum de lésions de type 2, x_d , se produit à l'instant $t = 0$ et est égal à $x_d = k_d g z_d$. En remplaçant cette expression dans l'inéquation (3.131), on obtient :

$$z_d << \frac{g q k_d}{4\beta}\left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right] \tag{3.127}$$

La grandeur k_d peut être déduite à partir de l'équation (3.117) :

$$\mathrm{K} = \mathrm{k_d} G = q g \mathrm{k}_d \quad \Rightarrow \quad \mathrm{k_d} = \frac{\mathrm{K}}{qg} \tag{3.128}$$

En remplaçant cette grandeur dans l'inéquation (3.124), on obtient :

$$z_d << \frac{K}{4\beta}\left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right] \tag{3.129}$$

En moyennant l'inéquation (3.129) sur l'ensemble des cellules, on obtient la relation suivante :

$$D << \frac{K}{4\beta}\left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right] \tag{3.130}$$

D'après *R.B Hawkins (1996)* [27], La valeur de K est estimée à 30 Gy^{-1} et la valeur de β est estimée pour la majorité des cellules à 0.06 Gy^{-2}.

Le terme $\left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right]$ est estimé à quelques pourcent pour une valeur de $(a + c)t_r$ supérieure à 2. Une analyse de données expérimentale (*R.B Hawkins (1996)* [27]) a montré que le terme $(a + c)t_r$ est toujours supérieure ou égal à ~3. Donc, le terme $\left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right]$ peut être considéré égal à 1.

En appliquant ces hypothèses et en remplaçant la valeur de K et de β dans l'inéquation (3.130), on obtient la condition suivante :

$$D << 125 \ Gy \tag{3.131}$$

Cette condition est la condition la plus restrictive pour l'application de l'approximation donnée dans l'inéquation (3.101). On constate que cette dose reste très élevée par rapport aux doses utilisées en thérapie qui sont inférieure à 10 Gy.

3.4 <u>Calcul de l'EBR :</u>

Soit α_R le cœfficient du terme linéaire de l'expression de la survie en fonction de la dose, pour une irradiation de référence de faible TEL (Rayons X). Soit EBR_{1p} l'efficacité biologique d'un rayonnement

lorsque la dose tend vers 0 (survie tend vers 1). A cette limite, la composante quadratique de la survie peut être négligée et la valeur EBR_{1p} peut être estimée par le rapport des paramètres alpha de la relation dose-effet :

$$EBR_{1p} = \frac{\alpha_p}{\alpha_R} = \frac{\alpha_0}{\alpha_R} + \frac{\bar{z}_{1D}\ \beta}{\alpha_R} \tag{3.132}$$

La valeur du paramètre $\bar{z}_{1D}$ pour un domaine sphérique de diamètre d peut être exprimée en fonction de la moyenne en dose de l'énergie linéale $\bar{y}_D$ par :

$$\bar{z}_{1D} = 0.16\,\frac{\bar{l}}{m}\,\bar{y}_D \tag{3.133}$$

Où $\bar{l}$ est la longueur moyenne des cordes. $\bar{l} = \frac{2}{3}d$, dans le cas d'une sphère de diamètre d , m est la masse du domaine : $m = \frac{\pi}{6}\rho d^3$, avec ρ est la densité volumique du milieu en g/cm³, et 0.16 est un facteur de conversion d'unité pour avoir $\bar{z}_{1D}$ en Gy.

En remplaçant ces expressions dans l'équation (3.133) et en supposant que le milieu est équivalent à de l'eau liquide ($\rho = 1g/cm^3$) on obtient :

$$\bar{z}_{1D} = \frac{0.2}{d^2}\,\bar{y}_D \tag{3.134}$$

Dans l'article de *Hawkins* [17] publié en 1998, la théorie statistique a été utilisée dans la formulation de cette relation. *Hawkins* a obtenu une relation entre le paramètre γ (équivalent à $\bar{z}_{1D}$) pour un domaine sphérique de diamètre d et $\bar{y}_D$, donnée par :

$$\gamma = \frac{<E^2>}{m<E>} + \frac{0.229}{d^2}\,\bar{y}_D \tag{3.135}$$

Où E est une variable stochastique qui correspond à l'énergie transférée à chaque interaction de la particule dans le domaine. En estimant $\langle E \rangle$ à 100 eV, le premier terme de l'équation (3.135) est de l'ordre de 0.05 Gy ou moins. Ce terme peut donc être négligé pour des valeurs de TEL supérieures à 2 ou 3 KeV/µm. Cette équation devient :

$$\gamma = \frac{0.229}{d^2}\,\bar{y}_D \tag{3.136}$$

En remplaçant la valeur de $\bar{z}_{1D}$ de l'équation (3.134) dans l'équation (3.132), on obtient :

$$EBR_{1p} = \frac{\alpha_0}{\alpha_R} + \frac{\beta}{\alpha_R}\frac{0.2}{d^2}\,\bar{y}_D \tag{3.137}$$

Et en utilisant la relation donnée par *Hawkins*, on obtient :

$$EBR_{1p} = \frac{\alpha_0}{\alpha_R} + \frac{\beta}{\alpha_R}\frac{0.229}{d^2}\bar{y}_D \tag{3.138}$$

Dans la suite de ce travail, nous allons utiliser l'équation (3.137). On note que dans certain cas la valeur du TEL est utilisée à la place de $\bar{y}_D$. Ceci est valable si la contribution des électrons delta de haute énergie peut être négligée.

3.5 L'effet de la distribution des lésions létales à très haut TEL *(R.B Hawkins* 2003 [28]*):*

Dans un premier temps, La relation entre l' EBR_{1p} et le TEL donnée par l'équation (3.137) a été utilisée pour la gamme des très hauts TEL, où la distribution des lésions n'est plus une distribution de Poisson. Les valeurs de l' EBR obtenues avec cette relation se sont avérées plus élevées que celles obtenues expérimentalement. Quand le TEL dépasse une valeur seuil, l' EBR passe par une valeur maximum avant de décroître.

Le modèle MK explique ce changement dans la variation de l' EBR en fonction du TEL par la formation de cluster d'énergie lorsque le TEL devient élevé. La concentration de l'énergie dans des clusters limite l'effet de cette énergie sur un nombre restreint de cellules. Les cellules touchées par les clusters vont mourir et les autres survivront, ce qui fait baisser l' EBR. Une correction des équations (3.137) et (3.138) a été ajoutée pour tenir compte de cet effet de saturation à haut TEL.

Ainsi dans le cas des hauts TEL et pour des faibles doses, la probabilité qu'un noyau soit touché par plus de deux coups peut être négligée. La survie dans ce cas s'exprime par :

$$\begin{aligned} S &= (1-\phi D) + S_1\phi D \\ &= 1-(1-S_1)\phi D \end{aligned} \tag{3.139}$$

Où ϕ est la probabilité pour le noyau de recevoir un coup par Gy, et S_1 est probabilité pour la cellule dont le noyau a reçu un coup survive. Nous rappelons que ce calcul est identique à celui utilisé dans le LEM (équation (3.21)).

En considérant que la distribution des lésions sur toute la population cellulaire est une distribution de Poisson, l'expression de S_1 est donnée par

$$S_1 = e^{\left(-\langle w_n|\bar{z}_{1Dn}\rangle\right)} \tag{3.140}$$

$\langle w_n|\bar{z}_{1Dn}\rangle$ est le nombre moyen de lésions létales dans les cellules dont le volume nucléaire a absorbé une dose $\bar{z}_{1Dn}$ (la moyenne en dose de l'énergie spécifique déposée dans tous le noyau) :

$$\langle w_n|\bar{z}_{1Dn}\rangle = \left[\alpha_0 + \bar{z}_{1D}\,\beta\right]\bar{z}_{1Dn} + \beta\,\bar{z}^2_{1Dn} \tag{3.141}$$

Lorsque le TEL est élevé et la dose est faible la probabilité que deux événements déposent de l'énergie dans un même noyau est très faible, le terme quadratique de l'équation (3.141) peut être négligé. Celle-ci devient donc

$$\langle w_n | \bar{z}_{1Dn} \rangle = \left[\alpha_0 + \bar{z}_{1D} \beta \right] \bar{z}_{1Dn} \tag{3.142}$$

Ce qui donne :

$$\langle w_n | \bar{z}_{1Dn} \rangle = \alpha_p \bar{z}_{1Dn} \tag{3.143}$$

La valeur de $\bar{z}_{1Dn}$ est calculée en fonction du TEL, par :

$$\bar{z}_{1Dn} = 0.16 \frac{L}{\sigma} \tag{3.144}$$

Où L est le TEL en KeV/µm de la particule et σ est la surface apparente du noyau (section efficace) en µm².

Si ϕ représente la fraction des noyaux qui ont reçu un seul événement par Gy et $\langle w_n \mid \bar{z}_{1Dn} \rangle$ le nombre de lésions dans les noyaux qui ont reçu une dose de $\bar{z}_{1Dn}$. La valeur moyenne du nombre de lésions par cellule sur toute la population cellulaire est donnée par :

$$\langle w_n \rangle = \phi \langle w_n \mid \bar{z}_{1Dn} \rangle \Rightarrow \quad \phi = \frac{\langle w_n \rangle}{\langle w_n \mid \bar{z}_{1Dn} \rangle} \tag{3.145}$$

En remplaçant les expressions de S_1 et ϕ dans l'équation (3.145), on obtient :

$$S = 1 + \frac{\langle w_n \rangle}{\langle w_n \mid \bar{z}_{1Dn} \rangle} \left(e^{\left(-\langle w_n | \bar{z}_{1Dn} \rangle\right)} - 1 \right) \tag{3.146}$$

En remplaçant la valeur de $\langle w_n \rangle$ par son expression donnée par l'équation (3.114), en négligeant le terme quadratique (TEL élevé et dose faible), et en passant au logarithme, l'équation (3.146) devient :

$$-\ln S(D) = \frac{\left(1 - e^{\left(-\langle w_n | \bar{z}_{1Dn} \rangle\right)}\right)}{\langle w_n \mid \bar{z}_{1Dn} \rangle} \alpha_p D \tag{3.147}$$

Si on appelle le paramètre linéaire corrigé de la relation dose-effet α^* :

$$\alpha^* = \frac{\left(1 - e^{\left(-\langle w_n | \bar{z}_{1Dn} \rangle\right)}\right)}{\langle w_n \mid \bar{z}_{1Dn} \rangle} \alpha_p \tag{3.148}$$

En remplaçant $\langle w_n \mid \bar{z}_{1Dn} \rangle$ par son expression donnée dans l'équation (3.148) :

$$\alpha^* = \frac{\left(1 - e^{\left(-\alpha_p \bar{z}_{1Dn}\right)}\right)}{\alpha_p \bar{z}_{1Dn}} \alpha_p \tag{3.149}$$

Après simplification, on obtient :

$$\alpha^* = \frac{\left(1 - e^{\left(-\alpha_p \bar{z}_{1Dn}\right)}\right)}{\bar{z}_{1Dn}} \tag{3.150}$$

Ainsi, l'expression de l' EBR_1, dans ce cas, devient :

$$\begin{aligned} EBR_1 &= \frac{\alpha}{\alpha_R} \\ &= \frac{\left(1 - e^{\left(-\langle w_n | \bar{z}_{1Dn} \rangle\right)}\right)}{\langle w_n | \bar{z}_{1Dn} \rangle} \frac{\alpha_p}{\alpha_R} \\ &= \frac{\left(1 - e^{\left(-\alpha_p \bar{z}_{1Dn}\right)}\right)}{\alpha_p \bar{z}_{1Dn}} EBR_{1P} \end{aligned} \tag{3.151}$$

En remplaçant l'expression de l' EBR_{1P}, donnée par l'équation (3.136) ou (3.137), on obtient la relation finale entre l' EBR_1 et le TEL, en tenant compte d'une distribution de lésions différente de celle de Poisson pour le cas de très haut TEL par :

$$EBR_1 = \frac{\alpha}{\alpha_R} = \frac{\left(1 - e^{\left(-\alpha_p \bar{z}_{1Dn}\right)}\right)}{\alpha_p \bar{z}_{1Dn}} \left[\frac{\alpha_0}{\alpha_R} + \frac{\beta}{\alpha_R} \frac{0.2}{d^2} \bar{y}_D \right] \tag{3.152}$$

4. Conclusion :

On peut constater de la difficulté que représente la modélisation de la réponse des cellules aux particules de haut TEL à cause de la complexité des processus physiques, chimiques et biologiques impliqués dans la formation de l'effet final. Il est donc, difficile de construire un modèle complet qui tienne compte de tous ces processus.

C'est pourquoi des hypothèses sont posées dans chaque modèle pour construire une formulation mathématique cohérente des étapes menant à l'inactivation cellulaire. Ces hypothèses sont souvent basées sur des extrapolations de résultats expérimentaux. Certaines de ces hypothèses peuvent être valables uniquement dans certaines conditions. C'est pourquoi, il est intéressant d'avoir un regard critique sur ces modèles et de chercher à tester leurs capacités de prédiction sous différentes conditions.
Nous avons relevé, les deux approches majeures utilisées pour construire les modèles de prédiction des effets des particules de haut TEL: les modèles de trace amorphe et les modèles microdosimétriques.

La différence principale entre ces deux approches se trouve dans leur manière de décrire les traces. En effet dans l'approche de trace amorphe, la structure de la trace et la distribution des dépôts d'énergie sont

pris en compte à travers la distribution moyenne de dose radiale. Dans l'approche microdosimétrique, la distribution stochastique des dépôts d'énergie dans des sites micrométriques est utilisée pour caractériser la trace. Cette différence, peut ainsi influencer sur la capacité des modèles qui les utilisent à décrire certains processus physiques ou biologiques.

Dans ce chapitre nous avons introduit une analyse primaire du modèle MK, à travers la formulation de son auteur *R.B. Hawkins*. Les hypothèses de base de ce modèle et leur formulation mathématique ont été présentées Cependant, nous allons nous intéresser plus en détails au modèle MK et dans le chapitre suivant une évaluation expérimentale de ce modèle sera présentée, utilisant des données obtenues avec deux types cellulaires différentes. En plus de cette analyse, une étude comparative de ce modèle avec le LEM, sera effectuée dans le but de l'évaluation des capacités de ces modèles à être utilisés en clinique.

Références:

[1] : Puck T.T., Marcus P.I. *Journal of Experimental Medicine* 103(5):653-666 (1956).

[2] : Hewitt H.B., Wilson C.W. *Nature* 183(4667):1060-1061 (1959)

[3] : Lea DE, Actions of radiations in Living cells, *Cambridge University press*, pp69-100, (1946).

[4] : Bender MA, Gooch PC, The kinetic of x-ray survival of mammalian cells in vitro, Int. *Journal of Radiat*. Biol., 5, 133-145, (1962).

[5] : Watson J.D., Crick F.H.C. *Nature* 171(4356):737-738 (1953a); *et Nature* 171(4356): 964-967 (1953b).

[6] : *Chadwick KH, Leenhouts HP, The molecular theory of radiation biology. Springer-Verlag, (1981).*

[7] : A.M Kellerer and H H Rossi: "The theory of Dual Radiation Action", *Curr.Top. Radiation Research* Q.8:85-158.

[8] : Dikomey & J. Lorenzen; "Saturated and unsaturated repair of DNA strand breaks in CHO cells after X-irradiation with doses ranging from 3 to 90 Gy.",*Int. J. Radiat. Biol. 64:659*-667.

[9] : Katz R and Butts J . « Width of ion and monopole tracks emulsion ». 1965 ; *Phys Rv*. 137 ; 198-203.

[10] : M.Scholz and G. Kraft. « Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles ».1996 . *Adv Space Res*. Vol 18; No (1/2), pp (1/2)5-(1/2)14, 0273- 1177/96.

[11] : Thilo Elsasser and Michael Scholz «Cluster Effects within the Local Effect Model ». 2007. *Rad Research* ;**167**, 319–329 .

[12] : Thèse de doctorat de P. JALADE ; « Mesure et modélisation des effets radiobiologiques des ions légers sur des cellules tumorales humaines : Application à l'Hadronthérapie. » ; Soutenue en 2005 ; Université Claude Bernard Lyon-1 ; N° d'ordre 204-2005 ; LYCEN-T 2005-44.

[13] : Scholz M, Kellerer A M, Kraft-Weyrather W and Kraft G 1997 Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy *Radiat. Environ. Biophys.* **36** 59–66

[15] : H.H. Rossi, Specification of radiation quality, *Rad. Res.* 10 (**1959**) 522.

[16] : H.H. Rossi, Spatial distribution of energy deposition by ionizing radiation, *Radiat. Res. Suppl.* 2 (1960) 290

[17] : H.H. Rossi; F.H. Attix and W.C. Roesch (editors) Microscopic Energy distribution in irradiated matter, *Radiation Dosimetry, Vol. I*, Academic Press, New York, (1968)

[18] : ICRU, *Microdosimetry.* Report 36, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1983.

[19] Pawel Olko, " Microdosimetric modeling of physical and biological detectors", Report No 1914/D.Habilitation Thesis. Institut of nuclear physics, Poland.

[20] : Lea DE, Actions of radiations in Living cells, *Cambridge University press*, pp69-100, (1946).

[21]: A.M Kellerer and H H Rossi: "A Generalized Formulation of Dual Radiation Action", Radiation Research **75,** 471-488 (1978)

[22] : Goodhead, D. T., Thacker, J. and Cox, R. The conflict between the biological effects of ultrasoft X-rays and microdosimetric measurements and applications. In: Proceedings of the Sixth Symposium on Microdosimetry, Brussels, Belgium. Booz, J. and Ebert, H. G. Eds., EUR 6064 (London: Harwood Academic Publishers) pp. 829–843 (1978).

[23] : Goodhead, D. T. An assessment of the role of microdosimetry in radiobiology. Radiat. Res. 91, 45–76 (1982).

[24] : HARALD H. Rossi and MARCO Zaider; "Compound Dual Radiation Action :I- General Aspects. ". (1992) *Rad Research* 132, 178-183.

[25] : C. K Wang and X. Zhang. "Compound Dual Radiation Action Theory for ^{252}CF Brachytherapy". (2004); *Rad Research*, Vol 110, Nos 1-4, pp 801-806.

[26] : R. B. HAWKINS, "A Statistical Theory of Cell Killing by Radiation of Varying Linear Energy Transfer"; *Radiat Res.* 140, 366-374 (1994)

[27] : R. B. HAWKINS ; "A Microdosimetric Kinetic Model of cell death from exposure to ionizing radiation of any LET, with experimental and clinical applications" ; (1996); *Int Journal Radiation Biology* ;Vol 69; No 6; 739-755.

[28] : Tobias C A; Blakely E A; Ngo F Q H and Yang T C H," The Repair-Misrepair model of cell survival". (1980), *Rad Biology in Cancer Research* ; pp 195-230.

[29] : Curtis S B; "Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation – a undefined repair model " . (1986) . *Rad Research* ; 106 ; 252-270.

[30] : Roland B. HAWKINS ; "A Microdosimetric Kinetic Model for Effect of Non Poisson Distribution of Lethal Lesions on the Variation of RBE with LET." (2003) ; *Rad Research*, 160, 61-69.

Chapitre IV : Evaluation et analyse du modèle MK et comparaison avec le LEM.

1. Introduction :

Nous avons présenté dans le chapitre III un ensemble de modèles construits dans le but de comprendre, interpréter et prédire les effets biologiques induits par des doses de radiation ionisante. Nous avons constaté que la complexité des processus mis en jeu dans la formation des dommages radiobiologiques fait que tous ces modèles doivent poser des hypothèses et des approximations dans leurs formalismes pour simplifier leur mise en oeuvre. Cependant, ces hypothèses et approximations sont conditionnées par le degré d'avancement des connaissances sur les processus radiobiologiques, chimiques et physiques au moment où elles ont été posées. En effet, un modèle comme la TDRA développé dans les années 70, pose comme hypothèse que les dommages létaux des cellules sont le produit de l'interaction de paires de sublésions se trouvant à une distance inférieure à x (généralement $x \sim 1\mu m$) ce qui n'est plus justifié aujourd'hui. Ceci a été confirmé par les résultats expérimentaux obtenus en irradiant des cellules de mammifères avec des rayons X ultra-moux (énergie inférieure à 0.28 KeV) issus de l'ionisation de la couche K du Carbone (*Goodhead et al (1978)* [1], *Goodhead et al (1981)* [2]). Ces résultats publiés après la construction de ce modèle montrent qu'une interaction de deux dépôts d'énergie ne peut pas suffire pour interpréter tous les effets létaux provoqués par les irradiations.

Parmi les modèles que nous avons introduits dans le chapitre III, nous avons choisi de nous intéresser au modèle MK. Le formalisme de ce modèle nous semble très intéressant, car il tente de donner une formulation mathématique cohérente des différents phénomènes impliqués dans la formation des dommages des cellules. Nous avons donc décidé de l'étudier plus en profondeur dans ce chapitre et d'analyser ses hypothèses et aussi évaluer sa capacité à reproduire les résultats expérimentaux. Pour cela nous allons approfondir la formulation et les hypothèses du modèle MK, puis nous analyserons les paramètres principaux de ce modèle un par un et nous finirons par une application sur des résultats expérimentaux tirés de la littérature.

2. Rappel du principe du modèle MK :

Comme nous l'avons vu au chapitre III, Le modèle MK suppose que la cellule peut subir deux types de lésions, appelées lésion de type 1 et type 2, dues à des dépôts d'énergie dans un sous-volume sensible du noyau, appelé un « domaine ». Les lésions de type 1 regroupent toutes les lésions létales qui ne peuvent pas être réparées et le type 2 correspond aux lésions initialement non létales mais qui peuvent le devenir sous l'effet de certaines transformations. Le nombre moyen de lésions létales dans le noyau est donné, dans le cadre du modèle MK, par l'équation ci-dessous :

$$\varepsilon(D) = (\alpha_0 + \beta \overline{z}_{1D})D + \beta D^2 \qquad (4.1)$$

Où le paramètre α_0 correspond à la pente de la courbe de survie quand la dose tend vers 0, β est la probabilité de formation d'une lésion létale à partir de deux lésions non létales et $\overline{z}_{1D}$ est la moyenne en

dose de l'énergie spécifique dans le domaine pour une seule trace. Par conséquent le paramètre habituel α des courbes de survie cellulaire est exprimé par:

$$\alpha = (\alpha_0 + \beta \bar{z}_{1D}) \tag{4. 2}$$

Comme nous l'avons vu au chapitre III, ces paramètres sont exprimés en fonction de plusieurs autres paramètres qui tiennent en compte de l'évolution cinétique des lésions initiales en intégrant la contribution des mécanismes de réparation cellulaire.

2.1. La notion de cible et du volume sensible dans le modèle MK :

Comme nous l'avons rappelé ci-dessus, le modèle MK considère que la cible sensible d'une cellule est un sous-volume du noyau, le « domaine », dans lequel se produisent les deux types de lésions considérées par le modèle. La taille de ce « domaine » est déduite à partir de l'ajustement des résultats expérimentaux avec l'équation (4.3). **En effet, dans le modèle MK, la relation entre l'efficacité biologique et le TEL est considérée comme linéaire lorsque la distribution des lésions dans les cellules peut être décrite par une distribution de Poisson (faible et moyen TEL**). Ainsi, en exprimant $\bar{z}_{1D}$ en fonction de l'énergie linéale $\bar{y}_D$, il est possible de faire ressortir le paramètre d :

$$EBR_{1p} = \frac{\alpha}{\alpha_R} = \frac{\alpha_0}{\alpha_R} + \frac{\beta}{\alpha_R}\frac{0.2}{d^2}\bar{y}_D \tag{4. 3}$$

Où α_R est le paramètre linéaire de la relation dose-effet d'une irradiation de référence.

Cependant, il est difficile d'identifier concrètement ce type de sous-volume à une structure connue du noyau. Mais d'après *Hawkins 2001* [3], le concept de domaine tel qu'il est considéré par le modèle MK, ne représente pas une structure définie du noyau cellulaire mais juste une dimension spatiale dans laquelle les lésions de type 2 peuvent interagir. Cette justification a été donnée par *Hawkins*, après avoir analysé les résultats d'irradiation de cellule V79 sensibilisées par un ajout d'un radiosensibilisateur appelé « Bromodeoxyuridine » (BrdU). L'augmentation de la mort cellulaire sous l'effet du radiosensibilisateur BrdU, peut être interprétée selon deux hypothèses :

1. Le radiosensibilisateur induit des réactions chimiques sous l'effet des radiations, qui font augmenter le nombre de lésions létales.
2. Le BrdU induit un disfonctionnement dans le processus de réparation cellulaire.

Une étude de *Chapman et al 1980* [4], a montré que l'irradiation des cellules V79 synchronisées en phase G1 et sensibilisées avec du BrdU, induit une augmentation du paramètre β tandis que le paramètre α ne subit pas de variation significative. Ceci exclut ainsi l'hypothèse 1, car si le radiosensibilisateur produit des lésions létales supplémentaires, on aurait une augmentation du paramètre α puisque ce dernier dépend du nombre de lésions de type 1 et de type 2 crées par Gy et par cellule (voir les équations (3.115), (3.119) et (3.122) du chapitre (III)

Ainsi, si on interprète ces observations en se basant sur l'équation (4 .2), on peut conclure que si la valeur de α est considérée comme fixe et insensible à l'effet du BrdU, par contre la valeur de β change sous

l'effet de BrdU, il faut que les paramètres α et $\bar{z}_{1D}$ varient pour compenser l'augmentation de β. Or, la variation du paramètre α_0 s'avère insuffisante à compenser l'importante augmentation de β (*Chapman et al 1980)*. Il ne reste donc, plus que $\bar{z}_{1D}$ pour compenser cette augmentation. Le seul paramètre pouvant faire varier $\bar{z}_{1D}$ est la dimension du domaine.

Donc, l'augmentation du paramètre β est un indice de l'augmentation des lésions létales produites par l'interaction de paires de lésions de type 2 (non létales). De plus, afin de garder α constant, il est nécessaire d'augmenter le diamètre du domaine pour compenser l'augmentation de β.

Ces deux constatations concordent avec le concept de la transformation bi-moléculaire de lésions de type 2 supposée par le modèle. Le disfonctionnement dans le système de réparation permet aux lésions de type 2 de vivre plus longtemps et de diffuser sur des distances plus grandes. Ceci, conduit à interpréter la taille des domaines comme la distance maximale qu'une lésion de type 2 peut parcourir avant d'être réparée par la cellule. **En d'autre terme, la taille du domaine est liée à la durée de vie des lésions de type 2 qui elles même sont liées aux taux de réparation cellulaire**.

Le modèle MK propose une correction du terme α afin de tenir compte de l'observation expérimentale (*Barendsen et al* [5]) montrant que l'efficacité biologique atteint un maximum pour des valeurs de TEL de l'ordre de 100 à 200 KeV/µm selon le type de cellule. Au-delà de ces valeurs de TEL, l'EBR décroît. L'expression de α tenant compte de cet effet de saturation a été donnée par l'équation (3.150) du chapitre (III) et rappelé ci-dessous en remplaçant $\bar{z}_{1Dn}$ par son expression $\bar{z}_{1Dn} = 0.16\,\frac{\bar{y}_D}{\sigma}$:

$$\alpha^* = \sigma\,\frac{\left(1-\exp\left(\frac{-0.16(\alpha_0 + \beta\,\bar{z}_{1D})\,\bar{y}_D}{\sigma}\right)\right)}{0.16\,\bar{y}_D} \qquad (4.4)$$

Comme on le voit dans cette expression, un nouveau paramètre est introduit dans l'expression de α. Ce paramètre est appelé σ, **a une dimension de surface (en µm²) et représente l'air totale du volume sensible du noyau.**

La première utilisation de ce nouveau paramètre a été faite par *Barendsen et al* [5] pour ajuster la courbe de variation de l'EBR en fonction du TEL des particules alpha. Ils ont obtenus dans leur étude une valeur de σ de l'ordre de 35 µm². Deux interprétations sont possibles pour ce résultat :

1- Soit cette valeur reflète effectivement l'ordre de grandeur de la taille du noyau, dans ce cas les cibles sensibles du noyau sont distribuées de façon homogène dans le noyau. Tout noyau traversé par une particule alpha induit la mort de la cellule.

2- Soit cette valeur est plus petite que la taille réelle du noyau, dans ce cas de figure la probabilité d'occurrence d'un événement létale dans un noyau touché par la particule est inférieure à 1.

Des expériences plus récentes (*Goodhead et al* 1987 [6], *Lloyd et al* [7]) ont montré que la taille réelle des noyaux utilisés par *Barendsen et al* est deux à trois fois plus grande que la valeur de σ obtenue. De plus, ces cellules ont une probabilité non nulle de survivre lorsque leur noyau est touché par une particule

alpha. Il a même été observé que la probabilité de survie après une irradiation avec des particules alpha de 120 KeV/µm varie entre 0 et 0.9 selon le type de cellules (*Goodhead et al* 1999 [8]). Ceci conforte donc le deuxième argument donné ci-dessus, à savoir que la distribution exacte des cibles sensibles dans le noyau n'est pas connue et qu'elle diffère d'une lignée à une autre. Le concept d'une surface effective du noyau permet de tenir compte de l'hétérogénéité de cette distribution et de son influence sur la radiosensibilité des cellules.

2.2. L'énergie spécifique $\bar{z}_{1D}$:

Ce paramètre dépend uniquement du type de particule incidente et permet de tenir compte de la dépendance du paramètre α en fonction du pouvoir d'ionisation de la radiation utilisée. De plus, ce paramètre étant défini dans un volume microscopique (le domaine), il tient compte de l'effet stochastique des dépôts d'énergie à cette échelle. C'est ce concept qui justifie le terme « microdosimétrique » dans l'appellation de ce modèle.

Dans le cas ou la taille du domaine est assez large pour permettre de négliger les fluctuations dues aux dépôts microscopiques, la valeur de $\bar{y}_D$ peut être du même ordre que le TEL.

Généralement, il est plus intéressant de travailler avec $\bar{y}_D$, particulièrement dans le cas des rayons X et gamma, des neutrons ou encore dans les irradiations avec des faisceaux mixtes où la notion du TEL ne peut pas décrire efficacement les propriétés des traces. De plus la dépendance de $\bar{y}_D$ vis-à-vis de la dimension de la cible est moins forte que celle de $\bar{z}_{1D}$.
Cependant la validité de la relation (4.3) implique que **les paramètres α_0 et β doivent être indépendants du TEL des particules**. Cette condition est l'une des hypothèses du modèle MK que l'on discutera ci-dessous.

3. Application du modèle MK avec des résultats expérimentaux tirés de la littérature :

Nous avons choisi d'appliquer le modèle MK en utilisant des données expérimentales tirées de la littérature pour différentes lignées cellulaires.

Les données expérimentales utilisées dans cette partie sont tirées de *Furusawa et al (2000)* [9]. Parmi ces données expérimentales, nous avons choisi deux lignées cellulaires différentes :

- Cellules tumorales de la glande salivaire humaine (HSG).
- Cellules d'hamster (V79).

Ces cellules ont été irradiées dans des conditions aérobic (en présence d'oxygène) avec différents types d'ions de différents TEL. Nous avons sélectionné les données obtenues avec les ions Carbone (^{12}C) et les ions Néon (^{20}Ne) car la gamme de TEL couverte par ces données va de 20 KeV/µm jusqu'à 500 KeV/µm. Dans leur calcul de TEL, *Furusawa et al* tiennent compte de l'énergie des fragments produits par les interactions nucléaires des ions dans le le milieu. Les valeurs du TEL, publiées par *Furusawa et al 2000* dans correspondent à des moyennes en dose du TEL à différentes profondeurs d'un milieu équivalent à l'eau. Ce

sont ces valeurs qu'on utilisera dans l'application du modèle MK. Le paramètre $\bar{y}_D$ sera remplacé par la moyenne en dose du TEL qu'on note par L_D .

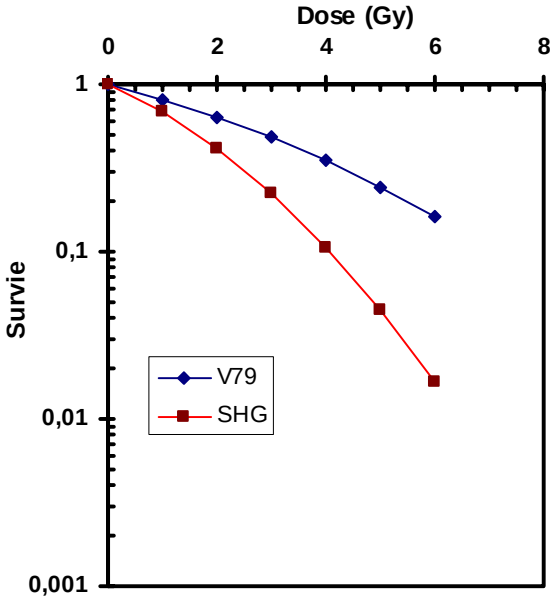
3.1 Calcul des paramètres du modèle :

L'utilisateur a besoin d'établir expérimentalement deux relations pour calculer les paramètres nécessaires au modèle. Ces paramètres permettent par la suite de caractériser la cellule concernée et prédire ainsi la réaction de cette cellule aux rayonnements. Ces deux relations sont :

- La relation « dose-effet » obtenue avec des rayons X ou gamma. Celle-ci permet d'estimer le paramètre β, considéré comme un paramètre caractérisant la cellule et indépendant du type de particules incidente.

- La relation entre l'EBR[1] et le TEL. L'efficacité biologique dans cette relation doit être calculée pour une valeur de survie tendant vers 1. Cette relation permet de déduire le paramètre α_0 et le paramètre σ qui caractérise le volume sensible de la cellule.

Donc, pour calculer les paramètres du modèle qui concerne les deux lignées cellulaires (V79 et HSG) nous avons besoin, dans un premier temps, de la relation dose-effet en photons des lignées. Ces relations ont été établies par *Furusawa et al* [9] avec des rayons X de 200 KV, comme on peut voir sur la figure (4.1) qui représente les deux courbes de survie des cellules V79 et des HSG, irradiées avec des rayons X de 200 KV.



	V79	SHG
alpha (Gy^{-1})	0,184	0,313
beta (Gy^{-2})	0,02	0,0615

Tableau 4. 1 : *Paramètres des courbes de survie des cellules V79 et SHG irradiées avec des rayons X de 200 KV*

Figure (4.1): *Courbes de survie obtenue en irradiant des cellules HSG et V79 avec des rayons X de 200 KV.(Furusawa et el 2000).*

Le tableau (4.1) résume les paramètres α et β obtenus en ajustant les points expérimentaux selon la relation linéaire quadratique de la survie :

$$S(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \qquad (4.5)$$

Cette étape a donc permis d'établir le paramètre β pour les deux types de lignées cellulaires qui sera utilisées dans l'ajustement des données de l'EBR1 en fonction du TEL.

La deuxième étape consiste à calculer le diamètre du domaine de chaque lignée. Le diamètre du domaine est estimé en ajustant les résultats expérimentaux de la relation EBR1-TEL. En observant les résultats expérimentaux représentés sur la figure (4.2) par des triangles ou des carrés bleus, on constate que l'évolution de l'EBR1 en fonction du TEL peut être décomposé en deux parties :

Une première partie, où l'EBR1 augmente avec l'augmentation du TEL , le modèle MK suppose que cette augmentation se fait linéairement. Une deuxième partie où l'EBR1 passe par un maximum et commence à décroître avec l'augmentation du TEL.

Ainsi, l'ajustement se fait en deux phases :

- La première est d'ajuster uniquement les points qui se trouvent dans la zone de l'augmentation linéaire de l'EBR1 avec le TEL. Ces points sont ajustés en utilisant l'équation (4.3) qui peut être exprimée aussi uniquement en fonction de α par :

$$\alpha = \alpha_0 + \beta \frac{0.2}{d^2} L_D \tag{4.6}$$

  Donc, en connaissant α et β, il est possible de déduire la valeur de d et de α_0 en utilisant cette relation.

- La deuxième phase est d'ajuster tous les points expérimentaux en tenant compte de la partie de saturation et de décroissance de l'EBR1. Pour cela, l'équation utilisée par le modèle MK est l'équation (4.4) qui s'écrit aussi :

$$\alpha^* = \sigma \times \frac{\left(1\text{-}\exp\left(-0.16(\alpha_0 + \beta \frac{0.2}{d^2} L_D) L_D \big/ \sigma\right)\right)}{0.16 L_D} \tag{4.7}$$

En utilisant les paramètres d et α_0 obtenus par la première phase de l'ajustement de l'évolution du EBR1, il est possible d'estimer la valeur de σ pour chaque lignée cellulaire.

La figure (4.2), représente les étapes d'ajustement des données expérimentales, obtenus avec du Carbone sur les lignées HSG (sur la gauche de la figure) et sur la lignée V79 (à droite de la figure). Ces deux courbes nous ont permis de calculer les paramètres qui caractérisent les deux lignées cellulaires dans le cadre du modèle MK.

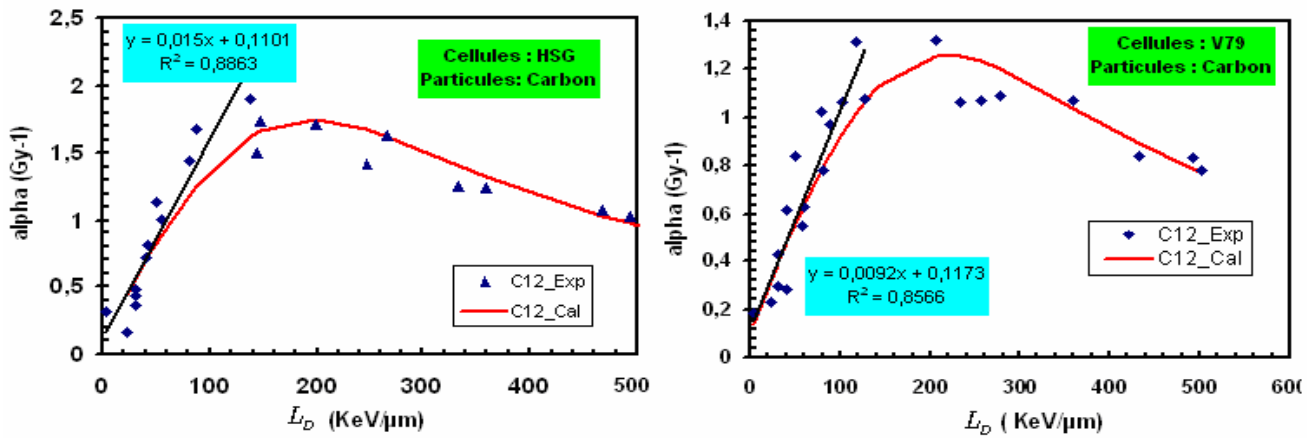


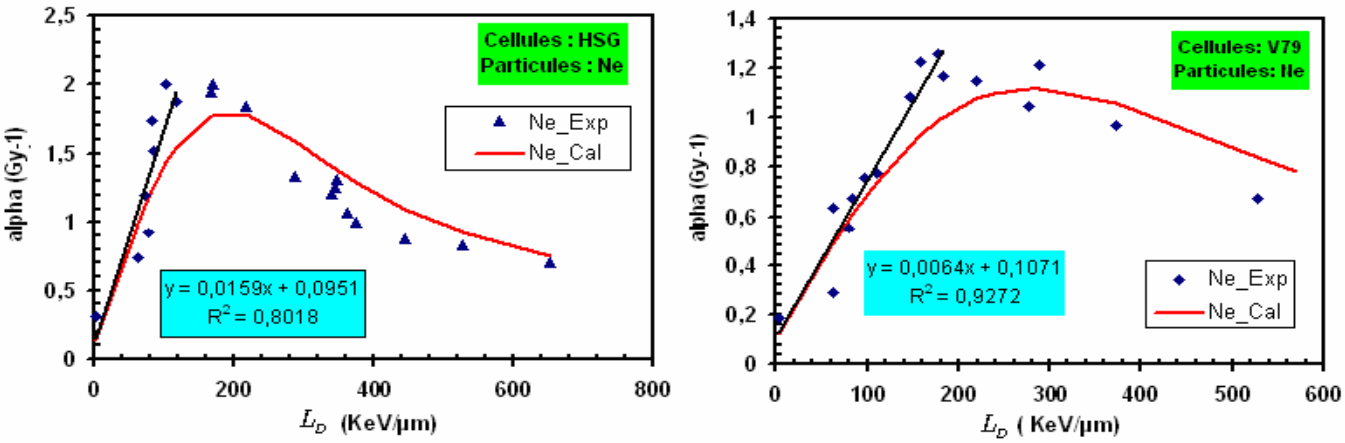
Figure (4. 2): *la courbe de gauche représente la variation du paramètre α en fonction du TEL des particules incidentes pour des cellules HSG (les triangles bleus représentent les points expérimentaux et la courbe en rouge représente le calcul selon l'équation (4.7). A droite, les mêmes représentations pour des cellules V79. Les deux lignées sont irradiées avec des ions de Carbone. Données expérimentales tirées de Furusawa et al (2000) [9].*

Le tableau ci-dessous résume les paramètres du modèle MK des deux lignées cellulaires obtenus en suivant les étapes décrites ci-dessus :

Ions : ^{12}C	β (G^{-2})	α_0 (G^{-1})	d (µm)	σ (µm²)
Lignée V79	0 .02	0.117	0.66	62.22 ± 5
Lignée SHG	0.0615	0.11	0.90	75 ± 4

Tableau (4. 2)*: les paramètres du modèle MK obtenus pour les deux lignées cellulaires sous une irradiation en Carbone d'après Furusawa et al (2000) [9].*

En observant les paramètres obtenus pour chaque lignée, on constate que ces deux lignées ont des caractéristiques semblables. Afin de tester la capacité du modèle MK à reproduire les données expérimentales de différents ions sur une même lignée cellulaire, nous avons appliqué ce modèle sur les résultats obtenus avec des ions Néons de différents TEL.



Figure(4. 3) : *la figure de gauche représente l'évolution du paramètre α en fonction du TEL des particules incidentes pour des cellules HSG, les triangles bleus représentent les points expérimentaux et la courbe en rouge représente le calcul selon l'équation (4.7). A droite, les mêmes représentations pour des cellules V79. Les deux lignées sont irradiées avec des ions Néon. Données expérimentales tirées de Furusawa et al (2000)[9]*

On remarque que le comportement des cellules V79 et HSG sous l'effet des ions Néon est semblable à celui observé sous l'effet des ions Carbone.

D'après le modèle MK, les paramètres β, d, α_0 et σ caractérisent la lignée cellulaire irradiée. Par conséquent, ces paramètres ne varient pas en fonction du TEL ou du type d'ion incident. Le tableau ci-dessous résume les valeurs de ces paramètres calculés cette fois à partir des données de l'irradiation en Néon. Ils ont été déterminés suivant les étapes décrites précédemment pour le cas du Carbone :

Ions : ^{20}Ne	β (Gy^{-2})	α_0 (Gy^{-1})	d (µm)	σ (µm^2)
Lignée V79	0 .02	0.107	0.79	72 ± 5
Lignée SHG	0.0615	0.095	0.88	71 ± 5

Tableau (4.3): *les paramètres du modèle MK obtenus pour les deux lignées cellulaires sous une irradiation avec des ions Néon.*

En comparant ces résultats avec ceux obtenus par des irradiations en ion Carbone, on constate que, dans les deux cas, les valeurs des paramètres sont du même ordre de grandeur. Cependant, cela ne veut pas forcément dire que ces paramètres sont indépendants du TEL et du type de particules. En observant l'ajustement des données dans les figures (4.2) et (4.3), on constate une certaine déviation de la courbe d'ajustement par rapport aux points expérimentaux. Cette déviation peut être due à une légère variation du paramètre α_0 et β à haut TEL ou à des incertitudes expérimentales.

Une même lignée cellulaire peut être caractérisée par des paramètres différents selon les conditions expérimentales dans lesquelles, elles ont été irradiées. Comme exemple de cette dépendance des paramètres du modèle des conditions expérimentales, on peut citer les paramètres calculés par *Hawkins 2003* [10] avec les données expérimentales de *Bird et al 1980* [11] obtenues pour une irradiation de cellules V79 synchronisées en phase S qui sont différents de ceux que nous avons obtenus ici avec d'autres résultats expérimentaux de cellules V79 non synchronisées.

3.2. <u>Discussion des paramètres</u> :

<u>Le paramètre α_0 :</u>

Ce paramètre reflète la formation des lésions d'ADN par des processus de transformation du premier ordre, comme la transformation de lésion non létale en lésion létale sans interaction avec une autre lésion ou encore la formation direct d'une lésion létale de type 1.

Dans le modèle MK, ce paramètre est considéré comme indépendant du TEL et du type de particules incidentes. L'hypothèse de l'invariance de α_0 en fonction du TEL permet d'approximer la relation RBE$_1$-TEL par une droite pour les faibles valeurs de TEL. Cette hypothèse revient à considérer que la complexité des lésions d'ADN ne varie pas significativement dans cette gamme de TEL. Le paramètre α_0 est exprimé par :

$$\alpha_0 = \frac{aK}{(a+c)} + \lambda + K e^{-(a+c)t_r} \qquad (4.8)$$

Si α_0 doit rester constant, les paramètres intervenant dans cette expression doivent être invariable en fonction du TEL. Pour cela des hypothèses et des justifications doivent être posées sur chaque paramètre :

Le paramètre a **:** Il représente le taux de transformation de lésions de type 2 , formées dans le domaine par des processus du premier ordre.

Ces lésions initialement non létales peuvent se transformer en lésions létales sous l'influence d'un processus moléculaire de premier ordre.

La comparaison des calculs de fréquences de formation des clusters d'ionisations avec les valeurs expérimentales de l'EBR de différentes radiations *(Goodhead 1989a* [12]*; Goodhead et al 1993* [13]*)*, a conduit à l'hypothèse que les dommages initiaux des radiations peuvent être répartis classés selon leur gravité:

(1) Une majorité de dommages mineurs, (incluant les cassures simple-brin et les dommages des bases de l'ADN), faciles à réparer et qui ne constituent pas de dommages irréparables.

(2) Des clusters de dommages à complexité modérée et un peu plus difficiles à réparer par la cellule. Ce type de dommages inclut les cassures DSB simples et les DSB avec un dommage de base en plus. Ce sont les principaux dommages qui expliquent l'efficacité biologique de certaines radiations de bas TEL (comme les rayons X mous).

(3) Des clusters de dommages complexes qui apparaissent rarement avec les radiations de bas TEL mais qui sont majoritaires dans le cas des radiations de haut TEL. Ils posent de grandes difficultés aux mécanismes de réparation cellulaire et dans certains cas, ces derniers ne parviennent à réparer aucun de ces dommages.

(4) Enfin, les clusters de dommages extrêmement complexes et non réparables qui n'apparaissent que dans le cas des hauts TEL mais avec une fréquence d'apparition rare.

En se basant sur ces analyses, on peut corréler les lésions de type 2 du modèle MK avec les classes (2) et (3) des dommages décris ci-dessus.

On exclut les dommages de la classe (1), car ces derniers ont une probabilité très faible de se transformer en lésions létales à cause de la bonne capacité des cellules à les réparer.

La transformation moléculaire du premier ordre que traduit le paramètre a peut être apparentée au phénomène de diffusion de fragments d'ADN suite à une cassure DSB. En effet, quand l'ADN est doublement lésé (sur ces deux brins) la cellule arrive, dans certains cas, à le réparer lorsque les fragments produits par cette cassure sont restés à leur position initiale avant la cassure car cela facilite la reconstruction de l'information génétique et la suture des deux brins.

Cependant, il arrive parfois que des fragments d'ADN diffusent sous l'effet de la cassure et s'éloignent de la position initiale de l'ADN compliquant ainsi la tache du système de réparation cellulaire qui, dans ce

cas, ne peut pas restituer l'état initial de l'ADN du fait du manque de fragments. Ainsi, la cassure initiale sensée être non létale devient finalement irréparable et induit un effet létal.

Le paramètre K :

Ce paramètre représente le nombre de lésions de type 2 formées par cellule et par Gy.

Dans la formulation du modèle MK la valeur de K est considérée comme identique quelque soit le type de radiation utilisée. La valeur choisie par *Hawkins 1996* [14] pour cette grandeur est de 30 Gy^{-1}. Cette valeur est déduite de certains résultats expérimentaux obtenus sur différentes lignées cellulaires résumées dans le tableau (3.1) du chapitre III. La validité de cette approximation est discutable car les radiations de bas TEL ne peuvent pas produire le même nombre de lésions que celles des hauts TEL étant donné que ces dernières sont plus létales que les bas TEL. Ainsi, il est plus raisonnable de considérer une expression de K dépendante du type de radiation utilisée. Cependant, dans la majorité des cas, la valeur de K ne change pas significativement entre les bas et les hauts TEL, car les lésions de type 2 englobent les deux classes de cassures DSB dite à complexité modérée et les DSB plus complexes qui, certes peuvent être réparées, mais avec plus de difficulté.

Donc, on peut imaginer que l'augmentation des dommages complexes dans le cas des radiations de haut TEL peut être compensée par une diminution des dommages à complexité modérée. En effet, en considérant comme cible sensible un sous-volume du noyau, ayant un diamètre souvent compris entre 0.1 et 1 µm, le modèle MK ne peut pas prendre en compte de manière détaillée le degré de complexité des lésions de type 2. Ceci est dû au fait que ces lésions se produisent au niveau de la structure de l'ADN qui peut être soit un segment d'ADN, un nucléosome ou bien la chromatine.

La question de la cible et d'événement critique des dommages initiaux des radiations est l'un des grands challenges des modèles radiobiologiques. Une des premières études menées dans le but d'identifier la cible et l'énergie nécessaire dans le volume de celle-ci pour produire une lésion est celle de *Barendsen* 1964 [15]. Dans son modèle, *Barendsen* a comparé les résultats de simulations de traces représentées en une dimension (les simulations Monte-Carlo des traces n'existaient pas encore) avec des résultats expérimentaux d'EBR de particules de haut TEL.

Cette étude l'a conduit à conclure qu'il existe une corrélation entre la formation des dommages initiaux potentiellement létaux et des dépôts d'énergie correspondant ~ 10 (350 eV) ionisations sur une épaisseur de 10 nm. Ces conclusions se sont avérées non valides dans le cas des radiations de faible TEL, où la corrélation est observée pour des dépôts d'énergie équivalents à ~3 ionisations dans une épaisseur de ~3 nm (100 eV).

Ces conclusions ont aussi montrées que les mécanismes de formation des lésions initiales potentiellement létales sont différents entre les radiations de faible et de haut TEL et qu'il n'est pas possible de décrire ces mécanismes avec les mêmes paramètres.

Des années plus tard, *Goodhead et al* 1994 [16] ont refait les analyses de *Barendsen [15]* en utilisant les simulations Monte-Carlo, qui ont permis de simuler les traces en trois dimensions. Ils ont aboutis aux mêmes conclusions. *Goodhead et al* [16] posent ainsi l'hypothèse de l'existence d'un seuil critique en énergie dans un volume sensible pour la formation des lésions initiales potentiellement létales. Ce seuil est

estimé, dans le cas des radiations de bas TEL, à 100 eV dans une cible de la taille d'un segment d'ADN (sphère ou cylindre de 3 nm de diamètre). Dans le cas des radiations à haut TEL, ce seuil est plutôt de 350 eV dans une cible de la taille d'un nucléosome (cylindre de 10 nm de diamètre).

Cependant, ces valeurs de seuil en énergie utilisées pour relier les dépôts d'énergie à l'échelle nanométrique aux lésions létales de l'ADN ou de ces structures (chromatide ou chromosome) ont été établies uniquement pour des rayons X issus du Carbone ainsi que pour des particules alpha. Les travaux de *C. Champion et al* [17] [18] ont montré que ces seuils s'appliquent bien sur les particules alpha avec différentes énergie ainsi que pour les rayons X du Carbone mais ne permettent pas de reproduire avec une bonne précision des résultats expérimentaux obtenus avec de l'Uranium d'énergie 1.4 MeV/n. **Donc, les valeurs de seuil en énergie ne sont pas des valeurs universelles et ne peuvent pas être utilisées pour tous type de particules.**

Les lésions de types 2 correspondent à tous les types de lésions initialement non létales mais pouvant le devenir, elles regroupent donc plusieurs classes de dommages allant des DSB modérément complexes jusqu'à des DSB plus complexes mais ayant toujours la possibilité d'être réparées même difficilement.

Il est postulé que les radiations de faible TEL produisent essentiellement des lésions à complexité modérée et que les hauts TEL des lésions plus complexes. Dans le cas d'une trace à haut TEL, on peut supposer que les lésions à complexité modérée sont produites par les électrons delta libérés par ces ions et que les lésions plus complexes sont plutôt produites par les dépôts du cœur de trace.

Le paramètre λ :

C'est la probabilité de formation de lésions de type 1 par Gy et par cellule. Ces lésions sont considérées comme létales et impossibles à réparer. Elles correspondent aux dommages de classes (4) décrits précédemment. Dans le cas des radiations de faible TEL ce paramètre peut être considéré comme nul. Pour le cas des hauts TEL, les dommages de ce type sont rares. L'auteur du modèle MK, estime que cette probabilité λ ne peut pas dépasser une ou deux lésions par Gy et par cellule. Cette approximation est raisonnable au regard des résultats expérimentaux qui montre que la majorité des cellules survive à une irradiation de 1 Gy. Dans le cas des radiations à haut TEL, ce type de lésion peut être associé aux dépôts de dose du cœur de la trace où l'énergie est hautement concentrée et où la probabilité de former des lésions complexes est importante. Du point de vu biologique, ces lésions correspondent à des cassures d'ADN extrêmement complexes au point d'être impossible à réparer par la cellule.

Les paramètres c et t_r :

Le paramètre c traduit la capacité de la cellule à réparer les lésions de type 2**.** L'auteur du modèle MK, considère que le taux de réparation des lésions est indépendant du TEL. Il est plus rigoureux de considérer que la réparation ne se fait pas au même taux (la même efficacité et à même vitesse) en fonction de la complexité des lésions.

Le paramètre t_r est le temps au bout duquel les lésions de types 2 qui n'ont pas été réparées deviennent létales. Le dernier terme de l'expression (4.8) représente le nombre de lésions de type 2 qui deviennent létales après un temps t_r sans avoir été réparées auparavant.

La figure (4.6) représente les résultats expérimentaux de *Asaithamby et al de* 2008 [19] portant sur l'évolution en fonction du temps, du nombre de focis « *γ-H2AX* » formés dans les cellules suite à des irradiations avec des particules de différent TEL.
Sachant que « *H2AX* » est une histone de l'ADN qui a la capacité de phosphorylation et de fluorescence avec l'association d'anticorps en présence de dommages de l'ADN à sa proximité, il est donc possible de suivre ensuite le devenir de ces lésions de l'ADN en observant les focis à différents moments après l'irradiation.

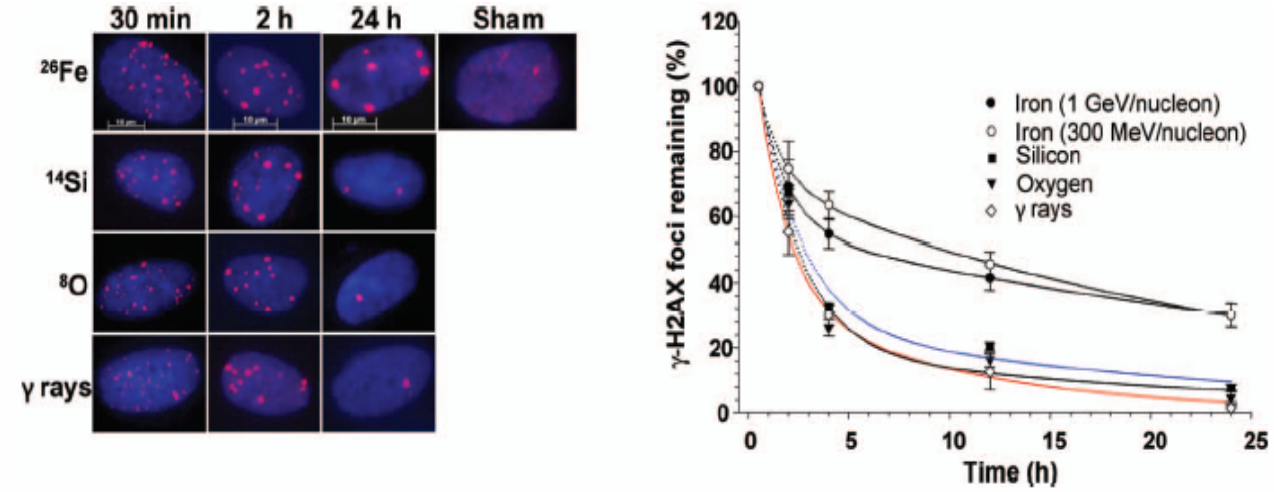


Figure (4. 6): *évolution des lésions d'ADN en fonction du temps après l'irradiation. D'après Asaithamby et al de 2008 [19]*

La figure de droite montre bien que le nombre de focis restants décroît suivant une exponentielle en fonction du temps. Ceci correspond bien à la modélisation donnée par le modèle MK pour cette évolution (le dernier terme de l'équation (4.8)).

Ces résultats montrent aussi que la cinétique de réparation des lésions dépend du TEL des particules incidentes. On constate que dans le cas des hauts TEL (Fer de 1GeV/n et de 300 MeV/n) la fraction des focis restants est entre 30 et 40 %, or elle est de l'ordre de 10 % pour un TEL moins élevée.

On peut donc conclure que les paramètres a et b devraient être liés au TEL. La dépendance du paramètre a avec le TEL traduirait l'augmentation de la probabilité de transformation d'une lésion non létale en une lésion létale en fonction du degré de complexité de la première.
Quant à la dépendance de c avec le TEL, celle-ci tiendrait compte de la différence de l'efficacité de réparation des lésions en fonction de leur complexité.

<u>Le paramètre β :</u>

La mesure du paramètre β devient de plus en plus complexe lorsque le TEL des particules est élevé. En effet, l'augmentation significative de la composante linéaire de la survie cellulaire est gouvernée par α, contrairement aux rayons X où le rapport α/β est assez faible pour permettre de mieux distinguer la composante quadratique gouvernée par β.

Cette incertitude sur la détermination du paramètre β pose la question de la dépendance de β avec le TEL.

En effet, une étude de *Folkard et al 1996* [20] a conduit à conclure que ce paramètre ne varie pas significativement en fonction du TEL et que dans le cas des hauts TEL, le terme β est tellement faible devant α qu'il est pratiquement impossible de le distinguer.

Mais d'autres auteurs (*Chapman et al 1977* [21]) ont conclu le contraire en observant une augmentation du β en fonction du TEL. Par conséquent, il n'est pas évident de tirer une conclusion définitive sur la dépendance de ce paramètre par rapport au TEL.

Cependant, le modèle MK considère que le paramètre β a souvent moins d'influence comparée au paramètre α et qu'il est possible d'ajuster plusieurs courbes de survie cellulaires expérimentales avec une valeur de β fixe pour chaque lignée cellulaire. Dans le modèle MK, l'expression du β est exprimé par :

$$\beta = \frac{bK^2}{2(a+c)}\left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right] \tag{4. 9}$$

Le paramètre β est le deuxième paramètre qui tient compte de la formation de lésion létale à partir d'une interaction entre deux lésions initialement non létales. Ce processus est l'une des transformations qu'une lésion de type 2 peut subir pour se transformer en lésion létale. Dans le modèle MK, ce paramètre est considéré indépendant du TEL comme le paramètre α_0. Ceci implique que tous les paramètres intervenant dans l'expression (4.9) doivent être indépendants du TEL ou s'ils varient en fonction du TEL leur variation globale doit se compenser et ne pas influencer la valeur finale de β.

L'invariance du paramètre K en fonction du TEL dans le modèle MK a été discutée précédemment (1.a). L'expression $\left[1 - e^{-2(a+c)t_r}\right]$ est souvent considérée comme égale à 1, car la valeur de $(a+c)t_r$ est toujours élevés dans la majorité des expériences d'irradiation cellulaire.

En remplaçant cette grandeur par 1, l'expression (4.9) devient :

$$\beta = \frac{bK^2}{2(a+c)} \tag{4. 10}$$

Donc l'invariance du β implique l'invariance de K et l'invariance de $b/(a+c)$. La valeur de a est souvent considérée comme négligeable devant celle de c et de b.

Comme nous l'avons évoqué précédemment les paramètres a, b, c peuvent être dépendants du TEL mais le modèle MK considère que dans ce cas, la variation de b et de $(a+c)$ est proportionnelle au TEL ce qui fait que le rapport $b/(a+c)$ reste constant.

4. Analyse du LEM et comparaison avec le modèle MK:

Avant de comparer le modèle MK avec le LEM, nous avons choisi de présenter une analyse théorique du modèle LEM afin de mieux appréhender ensuite les concepts des deux modèles MK et LEM et de mieux les comparer :

4.1. Analyse du modèle LEM:

Le LEM a été choisi au GSI (*M.Scholz et al 1996* [22]), pour la planification des traitements. Ce modèle développé par une équipe de ce centre a été testé expérimentalement sur différentes lignées cellulaires. Il a montré sa capacité à prédire les effets des ions à partir de la relation dose-effet des rayons X ou gamma. Il décrit aussi, les comportements spécifiques des particules à haut TEL comme le passage de l'EBR par une valeur maximum avant de décroître en fonction du TEL. De plus, ce modèle étant basé sur une description amorphe des traces à travers de la distribution moyenne de dose radiale, il ne nécessite pas de grand temps de calcul. De plus, il permet de générer les tables de α et β des ions à partir de celles des rayons X ou gamma, ce qui rend son utilisation en clinique très pratique.

Une première version du LEM est déjà introduite dans le système de planification des traitements du GSI. Il est donc utilisé en routine pour prédire les effets des faisceaux d'ions lors des traitements d'hadronthérapie.

Néanmoins, le LEM est conçu sur une hypothèse principale qui nécessite d'être confirmée. Cette hypothèse est de considérer que, contrairement aux cas des particules de haut TEL, les fluctuations des dépôts d'énergie dans le noyau n'a pas d'influence et peuvent être ignorées dans le cas des rayons X ou gamma.

En effet, c'est cette hypothèse qui justifie l'utilisation de l'équation (3.16) du chapitre III et qui permet de considérer la dose locale identique à la dose macroscopique pour les irradiations de faible TEL.

Nous avons participé à l'analyse publiée par *Beuve et al* [23] en 2009, portant sur les hypothèses de base du LEM, notamment la définition de la localité dans le LEM. Nous allons maintenant résumer cette analyse des hypothèses de base du LEM

Effet de l'hétérogénéité de la distribution des doses locales :

L'irradiation d'un volume cubique de 50x50x10 μm^3 a été simulée avec une dose de 1 Gy. Les interactions des particules incidentes et de leurs secondaires ont été simulées avec le code « LQD » capable de simuler l'interaction des électrons avec l'eau liquide jusqu'à une énergie de 33 meV, (*B. Gervais et al en 2005 et 2006* [24][25]).

Le volume est ensuite décomposé en voxels de 10 nm de coté. Dans la formulation du LEM, les auteurs n'ont donné aucune taille de cible pour déterminer la dose locale. Dans cette étude, le choix de la taille de la cible a été fait pour tenir compte de l'effet indirect des radiations par la diffusion des radicaux libres et de la taille de l'ADN.

Les courbes de la partie gauche de la figure (4.7), représentent les histogrammes des dépôts de dose dans les voxels de 10 nm de coté par des rayons gamma du Cobalt-60 (trait noir épais), par des protons de 10 MeV (trait fin) et par des Carbone de 10 MeV/n (en points noirs). Ces histogrammes représentent la probabilité pour un petit volume de 10 nm de coté de recevoir une dose D. On constate que la distribution de cette dose locale est loin d'être homogène dans les trois cas. Ces cubes reçoivent des doses allant de 10 à 10^5 Gy. De plus on observe que pour des doses inférieures à 10^4 Gy, la forme des histogrammes est identique pour les trois types de radiation.

Les histogrammes représentés dans la partie droite de la figure (4.7) sont du même type que les précédents. Ils ont été calculés pour des traces d'ion Carbone d'énergie 77 MeV/n. Dans cet histogramme, les dépôts d'énergies produits par le cœur de trace ne sont pas pris en compte. Seuls les dépôts produits à une distance supérieure à 10 nm de l'axe de la trajectoire de l'ion sont pris en compte.

La première constatation, est que la composante des doses supérieures à 10^5 Grays a disparu. Ceci implique que celle-ci est produite par les dépôts du cœur de trace, ce qui explique pourquoi on ne l'observe que dans le cas des particules de haut TEL.

C'est cette composante qui peut expliquer la haute efficacité biologique de ces particules. En effet, en comparant l'histogramme des doses locales de la trace sans son cœur avec celui des rayons gamma du Cobalt-60, on déduit que la distribution des doses locales produites par les électrons delta des ions Carbone de 77 MeV/n est similaire à celle des rayons gamma.

Le LEM prend en compte l'hétérogénéité de la distribution des doses locales des particules de haut TEL mais considère que cette distribution est homogène dans le cas des faibles valeurs de TEL. Or cette analyse montre que cette distribution est hétérogène dans les deux cas de figure. Ceci nous conduit à questionner la validité de l'équation (3.16) du chapitre (III) basée sur cette hypothèse.

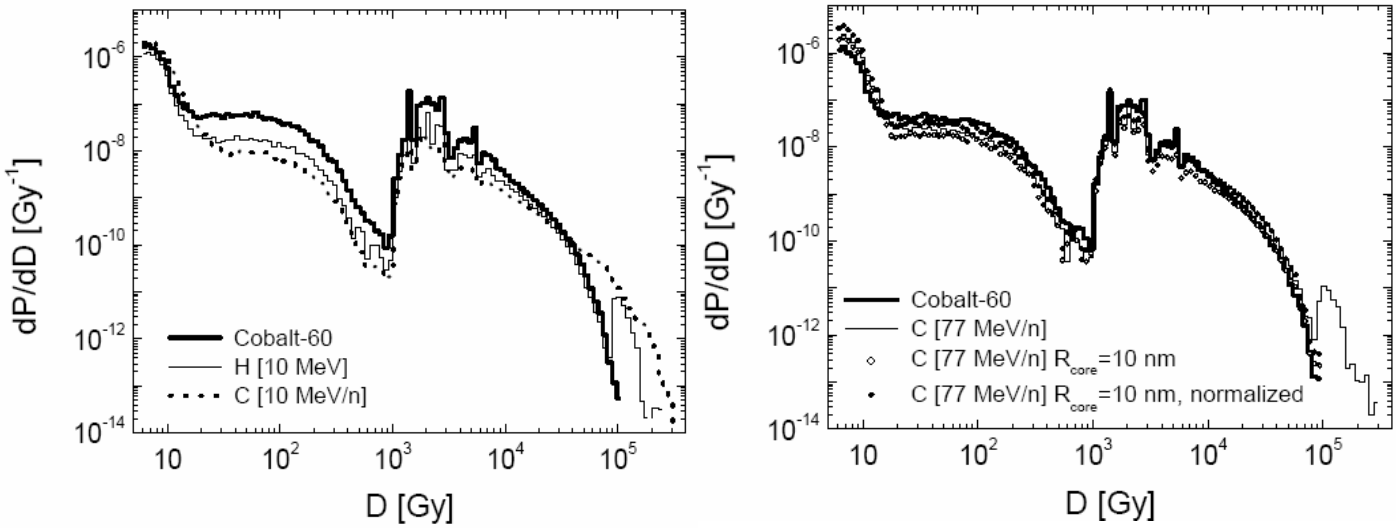


Figure (4.7): *A gauche : histogrammes des dépôts de dose dans des cubes de 10 nm de coté déposées par des gamma de Cobalt-60 (trait noir épais), par des protons de 10 MeV (trait fin) et par des Carbone de 10 MeV/n (en points noirs). A droite : Les mêmes histogrammes pour des rayons gamma issus du Cobalt-60 (trait noir épais), pour des Carbones de 77 MeV/n (trait fin), pour des Carbone de 77 MeV/n sans les dépôt du cœur de trace (en cercles vides) et une version normalisée par la dose totale (1Gy) de l'histogramme sans les dépôts en cœur de trace est représenté par des cercles pleins, tirée de (Beuve et al [23]).*

Effet de la localité et de la dose radiale moyenne:

Le deuxième point critique du LEM réside dans l'utilisation de la dose radiale moyenne. Ce point est commun à tous les modèles de trace amorphe.

Le LEM permet de prédire l'épaulement des courbes de survie observé lors des irradiations en photons et dans certaines irradiations avec des ions de bas TEL. Cet épaulement est dû à deux dépôts d'énergie provenant de deux traces différentes dans un même site sensible. Or, le LEM considère une dose locale dans un site infiniment petit (ponctuel). La probabilité que deux traces contribuent à un dépôt d'énergie locale est négligeable, particulièrement dans les domaines de doses utilisées en thérapie.

La figure (4.8) représente trois histogrammes de dose locale pour le cas des rayons gamma issus du Cobalt-60. Le trait noir et épais représente l'histogramme de dose locale pour une dose macroscopique (dans le volume de 50x50x10μm^3) de 1 Gy. La courbe en trait fin représente l'histogramme pour une dose de 5 Gy et la courbe représentée en trait fin avec un cercle vide représente l'histogramme pour une dose de 5 Gy, normalisé par la dose macroscopique 5 Gy.

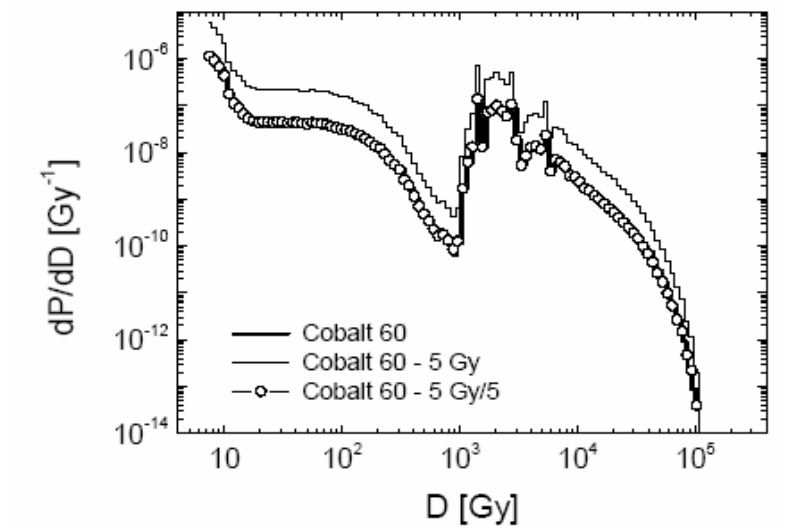


Figure (4.8): *histogrammes de dose locale dans le cas des rayons gamma issus du Cobalt-60. La courbe représentée en trait noir et épais représente l'histogramme de dose locale pour une dose macroscopique de 1 Gy. La courbe représentée en trait fin représente l'histogramme pour une dose de 5 Gy et la courbe représentée en trait fin avec un cercle vide représente l'histogramme pour une dose de 5 Gy, normalisée par la dose macroscopique 5 Gy. Tirée de (Beuve et al [23]).*

On constate que la forme de l'histogramme pour une dose de 5Gy est identique à celle de l'histogramme de 1 Gy avec une amplitude égale à 5 fois celle de 1 Gy. Ceci se confirme par la deuxième observation qui montre que l'histogramme de 5 Gy divisé par la dose de 5 Gy se superpose exactement avec l'histogramme observé à une dose de 1 Gy. Ceci traduit le fait qu'en passant de 1 Gy à 5 Gy, le seul paramètre qui change est le nombre de voxels touchés. Donc, aucun des voxels n'a reçu une dose de deux traces différentes. Ceci implique qu'une théorie basée sur une dose locale (site de diamètre inférieure ~100 nm) ne peut pas prédire l'épaulement des courbes de survie.

Ainsi, l'explication de l'origine de l'épaulement prédit par le LEM, peut être donnée par l'utilisation d'une valeur moyenne de la dose radiale calculée sur différentes traces. La superposition des doses radiales de différentes traces induit un effet d'épaulement qui n'est pas dû à la dose locale (*M. Beuve 2009* [23][26]).

4.2 Comparaison du modèle MK avec le LEM:

La méthode utilisée pour la planification des traitements lors des séances d'hadronthérapie consiste en l'utilisation des valeurs du RBE à 10% de survie déduites à partir des expériences de neutronthérapie (*T. Kanai et al 2006* [27]).

L'équipe du centre de traitement Japonais (NIRS) porte un intérêt particulier au modèle MK. Des études, ont d'abord été entreprises par *Kase et al* [28] en 2006 pour évaluer la capacité du modèle MK à prédire la survie des cellules irradiées avec des ions lourds de différent TEL. Puis, une étude comparative du modèle MK et du LEM a été par la suite publiée par *Kase et al* en 2008 [29]. D'autres études ont été publiées par l'équipe du NIRS et portées sur la possibilité d'utiliser le modèle MK pour estimer la dose biologique lors des traitements (*Y. Kase et al 2008* [30], *T. Sato et al 2009* [31]).

Ainsi, actuellement il existe deux modèles pouvant servir à la planification des traitements en hadronthérapie qui sont le LEM et le modèle MK. C'est pourquoi nous avons essayé de comparer les concepts et les hypothèses des deux modèles. Le LEM et le modèle MK sont basés sur deux approches fondamentalement différentes. Le LEM est basé sur un modèle de trace amorphe qui ne tient pas compte de l'effet stochastique des dépôts d'énergie, contrairement au MKM qui utilise des grandeurs stochastiques et microdosimétriques.

Dans leur étude comparative, *Kase et al 2008* [29] ont relevé certaines similitudes conceptuelles entre le LEM et le modèle MK, que l'on peut résumer par :

1. Les deux modèles considèrent que le volume sensible de la cellule est exclusivement contenu dans le noyau.
2. Ils divisent le noyau cellulaire en plusieurs sous-volumes, qu'ils considèrent comme les sites sensibles de la cellule.
3. Ils calculent l'effet total sur la cellule en intégrant les effets sur tous les sous-volumes.
4. Ils utilisent la relation dose-effet des photons dans la déduction de la réponse aux ions.

Parmi les points cités ci-dessus, le point (2) est considéré commun aux deux modèles uniquement sur le principe, car la taille des sous-volumes nucléaires considérés dans les deux modèles est différente. Le LEM relie l'effet à une dose locale déposée dans un sous-volume infiniment petit (considéré comme ponctuel) et le MKM relie cet effet à une dose déposée dans un sous-volume sphérique ou cylindrique dont le diamètre est de l'ordre du micromètre.

De même, le point (4) est un point conceptuellement commun à ces deux modèles. La relation dose-effet des photons est utilisée de manière différente par les deux modèles. Comme nous l'avons présenté dans ce chapitre, le LEM décompose la courbe de survie des photons en deux composantes : une composante linéaire quadratique pour des doses inférieures à une dose seuil D_{seuil} et une composante purement linéaire pour des doses supérieures à D_{seuil}.

Les auteurs du LEM se sont basés sur les résultats de *(Fertil et al 1994* [32]) et de *(Alpen 1990* [33]) pour justifier cette formulation de la relation dose-effet des photons.

Or, dans le MKM, cette relation est considérée comme linéaire quadratique, quelque soit la dose utilisée. L'auteur du MKM se base sur les résultats de *(Ando et al 1992* [34]*)* et *(Fukutsu et al 1997* [35]*)* pour appliquer cette formulation. Il est, donc, difficile de savoir quelle paramétrisation correspond le mieux à la reproduction de la relation dose-effet des photons.

Néanmoins, on peut relever la difficulté à fixer le paramètre D_{seuil}, dans la formule utilisée par le LEM (*Beuve et al. 2008* [36]). Ce paramètre est ajusté afin de reproduire au mieux les résultats expérimentaux. Le choix de ce paramètre influence les résultats obtenus par le LEM.

Selon le point (1), les deux modèles posent l'hypothèse des volumes sensibles contenus dans le noyau. Ainsi, la dimension de ces volumes sensibles est un paramètre important. Les deux modèles ne déterminent pas cette dimension de la même façon.

En effet, dans le cas du LEM, les structures sensibles de la cellule sont considérées comme uniformément distribuées dans le noyau. Finalement, le volume sensible est un volume effectif caractérisé par un rayon de l'ordre de 75% du rayon du noyau.
Dans le cas du modèle MK, la dimension du volume sensible est ajustée de manière à obtenir une meilleure correspondance entre les calculs et les résultats expérimentaux. Le concept de section efficace est utilisé pour désigner la surface active du noyau. Cette section efficace est obtenue en ajustant l'équation (4.7) aux données expérimentales.

Le dernier point sur lequel le LEM et le modèle MK peuvent être comparé est leur applicabilité en planification de traitement.

La partie gauche de la figure (4.9) représente une comparaison entre les résultats du LEM (sur la gauche) et les résultats du modèle MK avec des données cliniques d'irradiations de cellules des glandes salivaires (HSC) avec différentes particules. Dans cette étude, le modèle MK a été appliqué en utilisant un modèle de trace amorphe de *(Chaterjee et al 1976* [37]) pour calculer l'énergie spécifique déposée dans les domaines sensibles. Ceci permet de comparer les deux modèles et en même temps de tester la possibilité d'appliquer le modèle MK avec un modèle de trace amorphe, afin de simplifier son intégration dans les systèmes de planification des traitements.

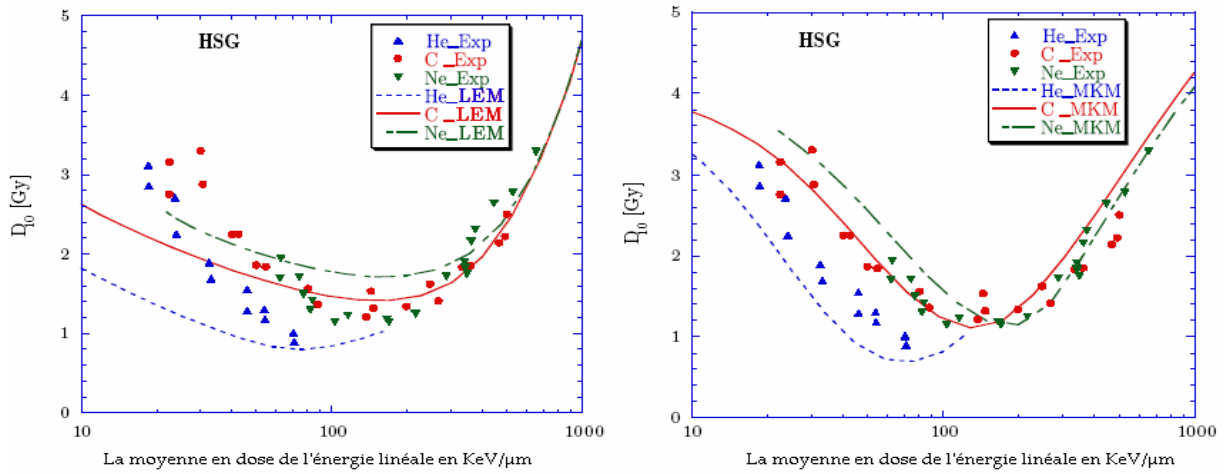


Figure (4.9): *les résultats du LEM (sur la gauche) et les résultats du modèle MK (sur la droite) pour des irradiations avec différentes particules de cellules de glande salivaire (HSC). D'après Kase et al 2008 [29].*

Le paramètre D_{10}, indiqué sur l'axe des coordonnées sur la figure (4.9) représente la dose nécessaire pour obtenir 10% de survie. C'est cette dose qui est utilisée pour l'estimation de l'EBR, en la divisant par la dose nécessaire pour obtenir le même taux de survie avec des photons.

En se basant sur ces résultats, *Kase et al* 2008 [27] concluent que les deux modèles sont capables de prédire la réponse des cellules aux ions de façon acceptable. Ils ont aussi montré que le LEM a tendance à surestimer l'EBR des ions. Ceci est observé sur les courbes représentées sur la partie gauche de la figure (4.9).

En se basant sur l'analyse du LEM présentée précédemment (*Beuve et al 2008 [23]*), cette surestimation du EBR peut provenir de l'utilisation d'une dose locale déposée dans un site infiniment petit. Ceci donne lieu à des doses locales très élevées (>10^4 Gy) en cœur de trace et pose même la question du sens physique du concept d'une dose à cette échelle. L'effet de ces doses est extrapolé à partir des courbes expérimentales de survie en photon. Or il est impossible de réaliser des irradiations en photons à des doses de cet ordre, l'effet est donc calculé en utilisant la paramétrisation donnée par l'équation (3.20) du chapitre (III) où la relation dose-effet est considérée comme purement exponentielle au-delà d'un seuil D_{tr} ce qui surestime la létalité des ions.

5. Conclusion:

Nous avons vu à travers les deux modèles abordés dans ce chapitre que construire un modèle décrivant les phénomènes radiobiologiques nécessite de poser des hypothèses et des approximations permettant de simplifier les calculs. Dans certains cas, ces approximations sont justifiées par des observations expérimentales. Par contre, dans d'autre cas c'est le manque d'observations expérimentales qui motive ces approximations.
Un modèle destiné à être appliqué pour le calcul des effets des irradiations sur les tissus des patients traités par des particules de haut TEL doit répondre à certains critères de précision et de rigueur. Ainsi, les hypothèses doivent être le plus proche possible des observations expérimentales et le modèle doit comporter le moins possible de paramètres libres.

Le modèle MK peut être présenté comme l'un des modèles microdosimétriques les plus complets. Il a l'avantage de bénéficier des concepts de la microdosimétrie, en plus d'intégrer une modélisation de la plupart des phénomènes radiobiologiques impliqués dans la formation des lésions (réparation cellulaire, transformation des sublésions en lésions létales par différents processus moléculaires). Cependant, il est basé sur certaines approximations qui restent encore à améliorer. Dans cette étude nous avons choisi d'axer notre étude plus particulièrement sur le modèle MK. L'application de ce modèle sur les données expérimentales a montré qu'il est capable de décrire les phénomènes physiques et biologiques conduisant à l'effet final.

Il permet de calculer et d'analyser les caractéristiques des cellules irradiées grâce aux paramètres qui caractérisent ces cellules (dimensions des domaines, σ , α_0, β,) qui sont tous extraits des données expérimentales.

Cependant, les expressions proposées par le modèle pour exprimer ces paramètres dépendent de plusieurs autres paramètres considérés comme indépendants du TEL et du type de particules incidentes (a, b, c, K, λ). Nous avons vu que ces paramètres sont en réalité liés au TEL, mais il n'est pas exclu que leurs variations se compensent pour au final conduire à l'invariance du paramètre calculé avec ces derniers.

Le modèle LEM est l'un des modèles en cours d'utilisation pour la planification des traitements d'hadronthérapie. Nous avons présenté une analyse théorique du modèle LEM. Certaines de ses hypothèses ont été testées en utilisant des simulations Monte-Carlo pour modéliser les traces des particules au lieu de la dose radiale déduite d'un modèle de trace amorphe. En utilisant une méthode de Monte Carlo, l'effet stochastique des dépôts d'énergie a été pris en compte. Cette analyse a montré que l'hypothèse de l'homogénéité de la dose locale dans le cas des photons n'est pas valide. La distribution des doses locales est hétérogène dans le cas des photons et des ions. Pourtant le LEM tient compte de l'hétérogénéité de cette distribution pour le cas des ions et l'ignore pour le cas des photons.

Rappelons cependant que ce modèle présente l'avantage d'être pratique pour une application clinique vu le faible nombre de paramètres utilisés. De plus, il est basé sur la dose radiale des particules incidentes, une grandeur moyenne qui peut être décrite par une expression analytique.

La comparaison entre les deux modèles (MKM et LEM) a montré que ces modèles affichent certains points communs particulièrement du point de vue conceptuel. Mais ils sont tout de même basés sur deux approches fondamentalement différentes : Le modèle MK étant un modèle microdosimétrique basé sur l'aspect stochastique des dépôts d'énergie à l'échelle microscopique (domaines) et le LEM étant un modèle de trace amorphe basé sur la dose radiale autour des particules incidentes.

En conclusion, le modèle MK s'avère bien adapté à l'étude de la relation dose-effet des particules de haut TEL. Ce modèle offre la possibilité de caractériser les lignées cellulaires par des paramètres qui permettent la comparaison et l'analyse de la réponse de ces différentes lignées à un type d'irradiation donné (TEL). Cette caractéristique sera exploitée dans la suite de ce travail pour caractériser et comparer les réponses de deux lignées cellulaires de radiosensibilité différente. Avant ce travail de comparaison, l'objet du chapitre suivant est la présentation de l'outil de simulation des traces que nous allons utiliser pour l'application du modèle MK.

Références:

[1] : Goodhead, D. T., Thacker, J. and Cox, R. The conflict between the biological effects of ultrasoft X-rays and microdosimetric measurements and applications. In: *Proceedings of the Sixth Symposium on Microdosimetry, Brussels, Belgium. Booz, J. and Ebert, H. G. Eds., EUR 6064 (London: Harwood Academic Publishers*) pp. 829–843 (1978).

[2] : Goodhead, D. T. An assessment of the role of microdosimetry in radiobiology. *Radiat. Res.* 91, 45–76 (1982).

[3] : Roland B. Hawkins; "A Microdosimetric-Kinetic Model for the Sensitization of V79 Cells to Radiation by Incorporation of Bromodeoxyuridine"; (2001) ; *Radiat Res*; **155**, 698–702.

[4] : J. D. Chapman, "Biophysical models of mammalian cell inactivation by radiation."; *Radiation Biology in Cancer Research* (R. E. Meyn and H. R. Withers, Eds.), pp. 21–32. Raven Press, New York, 1980.

[5] : Barendsen, G. W. Relative biological effectiveness as a function of linear energy transfer. In: Proceedings of the Symposium on Microdosimetry, Ispra, Italy. Ebert, H. G., Ed., EUR-3747 (Brussels, Belgium: EC) pp. 249–263 (1968).

[6] : Goodhead, D. T. Relationship of microdosimetric techniques to applications in biological systems. In: The Dosimetry of Ionizing Radiation. Kase, K. R., Bja¨rngard, B. E. and Attix, F. H., Eds. (Orlando: Academic Press) pp. 1–89 (1987).

[7] : Lloyd, E. L., Gemmel, M. A., Henning, C. B., Gemmel, D. S. and Zabransky, B. J. Cell survival following multiple-track alpha particle irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 35, 23–31 (1979).

[8] : Goodhead, D. T. Mechanisms for the biological effectiveness of high-LET radiations. *J. Radiat. Res.* 40(Suppl.), 1–13 (1999).

[9] : Furusawa, Y., Fukutsu, K., Aoki, M., Itsukaichi, H., Eguchi-Kasai, E., Ohara, H., Yatagai, F., Kanai, T., Ando, K. " Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated 3He–,12C– and 20Ne–ion beams" . *Radiat. Res.* 154, 485–496, 2000.

[10] : Roland B. Hawkins ; "A Microdosimetric Kinetic Model for Effect of Non Poisson Distribution of Lethal Lesions on the Variation of RBE with LET." (2003) ; *Rad Research*, 160, 61-69.

[11]: 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).

[12] : Goodhead DT, "The initial physical damage produced by ionizing radiations". *Int J Radiat Biol 56:623-234, (1989a).*

[13] : Goodhead DT, Thacker J, Cox R "Effects of radiations of different qualities on cells: molecular mechanisms of damage and repair". *Int J Radiat Biol 63:543-556, (1993).*

[14] : R. B. Hawkins ; "A Microdosimetric Kinetic Model of cell death from exposure to ionizing radiation of any LET, with experimental and clinical applications" ; (1996); *Int Journal Radiation Biology* ;Vol 69; No 6; 739-755.

[15] : Barendsen, G. W. "Impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by a-particles with different linear-energy transfer". Int. J. Radiat. Biol. 8, 453–466 (1964).

[16] : Goodhead, D. T., Leenhouts, H. P., Paretzke, H. G., Terrissol, M., Nikjoo, H. and Blaauboer, R. Track structure approaches to the interpretation of radiation effects on DNA. *Radiat. Prot. Dosim*. 52, 217–223 (1994).

[17] : C. Champion, A L'Hoir, M.F. Politis, A. Chetioui, B. Fayard, A. Touati ; « Monte-Carlo simulation of ion track structure in water : ionization clusters and biological effectiveness"; *Nuclear Instrument and Methods in Physics Research B* 146 (1998) 533-540.

[18] : C. Champion, A L'Hoir, M.F. Politis, A. Chetioui, B. Fayard, A. Touati ; « Monte-Carlo simulation of ion track structure in water : ionization clusters and biological effectiveness"; *Nuclear Instrument and Methods in Physics Research B* 146 (1998) 533-540.

[19] : Aroumougame Asaithamby, Naoya Uematsu, Aloke Chatterjee, Michael D. Story, Sandeep Burma*a* and David J. Chen, "Repair of HZE-Particle-Induced DNA Double-Strand Breaks in Normal Human Fibroblasts" . *Radiat . Res* 169, 437–446 (2008).

[20] : M. Folkard, K. M. Prise, B. Vonjnovic, H. C. Newman, M. J. Roper and B. D. Michael, Inactivation of V79 cells by low-energy protons, deuterons, and helium-3 ions. *Int. J. Radiat. Biol.* **69**, 729–738 (1996).

[21] : J. D. Chapman, E. A. Blakely, K. C. Smith and R. C. Urtasun, Radiobiological characterization of the inactivating events produced in mammalian cells by helium and heavy ions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **3**, 97–102 (1977).

[22]: M.Scholz and G. Kraft. « Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles ».1996 . *Adv Space Res*. Vol 18; No (1/2), pp (1/2)5-(1/2)14, 0273- 1177/96.

[23] : M. Beuve , A. Colliaux , D. Dabli , D. Dauvergne, B. Gervais , G. Montarou , E. Testa; "Statistical effects of dose deposition in track-structure modelling of radiobiology efficiency"; *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* **267** (2009) 983-988.

[24] : B. Gervais, M. Beuve, G. H. Olivera, M. E. Galassi, and R. D. Rivarola. Production of HO2 and O2 by multiple ionization in water radiolysis by swift carbon ions. *Chem. Phys. Lett.*, 410:330–334, July 2005.
[25] : B. Gervais, M. Beuve, G. H. Olivera, and M. E. Galassi. Numerical simulation of multiple ionization and high LET effects in liquid water radiolysis. *Radiat. Phys. Chem.*, 75:493–513, April 2006.

[26] : M. Beuve ; " Formalization and theoretical analysis of the local effect model"; *Radiat. Research.* 172(3): 394-402. 2009.

[27] : T. Kanai, N. Matsufuji, T. Miyamoto, J. Mizoe, T. Kamada, H. Tsuji, H. Kato, M. Baba, and H. Tsujii. Examination of gye system for himac carbon therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.,* 64(2) :650–656, 2006.

[28] : Kase Y, Kanai T,Matsumoto Y, Furusawa Y, Okamoto H, Asaba T, SakamaMand Shinoda H; "Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams"; (2006); *Radiat. Res.* **166** 629–38.

[29] : Yuki Kase, Tatsuaki Kanai, Naruhiro Matsufuji, Yoshiya Furusawa, Thilo Els¨asser and Michael Scholz; "Biophysical calculation of cell survival probabilities using amorphous track structure models for heavy-ion irradiation"; (2008); *Phys. Med. Biol*; 53; 37-59.

[30] : Yuki Kase, Nobuyuki Kanematsu, Tatsuaki Kanai and Naruhiro Matsufuji:" Biological dose calculation with Monte Carlo physics simulation for heavy-ion radiotherapy"; *Phys. Med. Biol*. **51** (2006) N467–N475.

[31] : Sato T, Kase Y, Watanabe R, Niita K, Sihver L." Biological dose estimation for charged-particle therapy using an improved PHITS code coupled with a microdosimetric kinetic model." *Radiat Res*. 2009 Jan;171(1):107-17

[32] : Fertil B, Reydellet I and Deschavanne P J ; "A benchmark of cell survival models using survival curves for human cells after completion of repair of potentially lethal damage"; 1994; *Radiat. Res.* 138 61–9.

[33] : Alpen E L 1990 Radiation biophysics *Prentice Hall Advanced Reference Series* (Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall).

[34]: Ando K, Koike S and Sato S; "Nonlinear survival curves for cells of solid tumors after large doses of fast neutron and γ rays"; 1992 ; *Radiat. Res.* **131** 157–61.

[35] : Fukutsu K, Kanai T, Furusawa Y and Ando K;"Response of mouse intestine after single and fractionated irradiation with accelerated carbon ions with a spread-out Bragg peak"; 1997; *Radiat. Res.* **148** 168–74.

[36] : M.Beuve et al."Parameters and Local Effect Model predictions for head and neck squamous cell carcinomas exposed to High Linear Energy Transfer ions"; *International Journal Radiation* Oncology *Biology Physics* 71(2):635-642,(2008).

[37] : Chatterjee A and Schaefer H J; " Microdosimetric structure of heavy ion tracks in tissue"; 1976; *Radiat. Environm. Biophys.* **13** 215–27.

Chapitre V : Simulation des interactions des particules avec la matière.

1. **Les bases de l'interaction de particules avec la matière** :

L'interaction de champ de radiation avec la matière a suscité une somme considérable de travaux lors des dernières décennies. On sait que toute particule dotée d'un énergie suffisante (électron, proton, photons, ions) va subir de multiple interaction lors de son passage dans de la matière et va transférer son énergie aux atomes et molécules du matériau traversé en produisant un certain nombre de particules secondaires. De par ces interactions successives et multiples, une particule incidente de haute énergie va produire une cascade de particule qui est souvent désigné sous le nom de « gerbe »

Dans le cas de la matière biologique, les effets biologiques résultant d'une exposition aux rayonnements ionisants sont l'aboutissement d'une longue chaîne de phénomènes déclenchés par les effets physiques initiaux induits par cette irradiation. Les rayonnements ionisants peuvent être directement ou indirectement ionisants :

- Les rayonnements directement ionisants sont constitués de particules chargées : électrons, protons ou ions lourds. Ils induisent des ionisations (ou des excitations) dans le milieu qu'ils traversent à l'occasion d'interaction avec les électrons se trouvant au voisinage de leur trajectoire ;
- Les rayonnements indirectement ionisants sont constitués de particules non chargées, photons et neutrons, qui produisent des ionisations par l'intermédiaire des particules chargées qu'elles mettent en mouvement au sein du milieu. Il s'agit d'électrons secondaires dans le cas des photons, et principalement de protons dans le cas de neutrons

Dans la matière, les électrons appartiennent à des édifices structurés comme les atomes, les molécules, les ions. Pour détacher un électron d'un atome, et provoquer une ionisation, il faut fournir à cet électron une énergie égale à son énergie de liaison (W).

Dans les atomes, les énergies de liaison ont des valeurs dont le tableau (5.1) donne quelques exemples. A l'état fondamental, les électrons occupent les places disponibles dans les orbites les plus fortement liées. L'énergie de liaison de l'électron le plus périphérique, qui constitue le premier potentiel d'ionisation, est de l'ordre de 10eV (W=13.6 eV pour l'atome d'hydrogène). Un électron peut être porté sur une orbite externe, normalement vide, ce qui résulte en une excitation de l'atome. Par exemple dans l'atome H, on peut porter l'électron de la couche K vers la couche L en lui fournissant une énergie de 10.2 eV.

Dans les molécules, l'énergie à fournir pour extraire un des électrons les plus périphériques (premier potentiel d'ionisation moléculaire) est, comme pour les atomes, de l'ordre de 10 eV. Des énergies plus faibles peuvent produire des états moléculaires excités.

L'énergie d'ionisation est nettement supérieure à l'énergie de liaison intramoléculaire (« liaison chimique »). Celle-ci est par exemple, de 4.9 eV pour la liaison C-C[1] et de 5.16 eV pour la liaison H-OH. La molécule ionisée présente un excédent d'énergie interne égal à l'énergie de liaison électronique fournie

[1] La liaison C-C peut avoir une énergie légèrement différente dans la matière biologique, selon la phase du cycle cellulaire. De même pour l'eau dont l'énergie des orbitales moléculaires en phase gazeuse ou liquide n'est pas exactement la même.

pour provoquer l'ionisation. Cet excédent d'énergie est donc largement suffisant pour entraîner la dissociation de la molécule.

L'excitation moléculaire peut avoir la même conséquence. Effectivement, certaines radiolésions dans l'ADN peuvent être induites par des électrons de faible énergie (<10 eV).

Tableau (5.1): *Energie de liaison des électrons (eV). Dans le cas d'atome : les valeurs soulignées représentent l'énergie de liaison de l'électron le plus faiblement lié*

Atomes						Molécules	
Atome	**Z**	**Couche**					
		K	***L***	***M***	***N***		
H	1	13.6	3.4			H_2	15.6
C	6	284	11.2			O_2	12.5
O	8	532	13.6			H_2O	12.6
P	15	2142	128	10.9		NO_2	11
Ca	20	4038	346	47	6.1	CO_2	14.4

Les interactions entre les particules chargées en mouvement et les électrons du milieu qu'elles traversent sont la cause essentielle du ralentissement des particules. Comme le montre la figure (5.1), pour des trajectoires éloignées, le transfert Q dépend de la distance h entre l'électron et la trajectoire de la particule, de la vitesse v et de la charge z de celle-ci :

$$Q \approx K\left(1/h^2\right)\left(z^2/v^2\right) \tag{5.1}$$

$Q < W$: Si Q est un inférieur à l'énergie de liaison W (soit 10eV), l'électron mis en mouvement n'est pas détaché de la structure atomique ou moléculaire à laquelle il appartient. Il peut être porté à un niveau énergétique plus élevé (excitation). Les transferts encore plus faibles sont finalement communiqués à la molécule pour accroître son énergie de translation, rotation ou vibration, formes thermiques de l'énergie.

$Q > W$: Si Q est supérieur à W, il se produit une ionisation , l'électron mis en mouvement emporte une énergie cinétique $Q - W$ qui va être transférée au milieu par de nouvelles ionisations, excitations et nouveaux transferts thermiques.

Un électron en mouvement est dit électron de subexcitation lorsque son énergie cinétique est réduite à une valeur inférieure au premier potentiel d'excitation (6.6 eV pour l'eau) et il est dit thermique lorsque son énergie est réduite à environ à environ 0.02 eV

Si Q n'excède pas quelques centaines d'eV, l'énergie cinétique de l'électron est absorbée au voisinage immédiat de son point d'origine et il se forme une « grappe » d'ionisations (et d'excitations).

Si Q est plus élevé, l'électron décrit une trajectoire distincte de la trajectoire de la particule primaire. On l'appelle électron delta (δ). Par définition, on considère comme électron delta les électrons secondaires dont l'énergie cinétique est supérieure à une valeur conventionnelle, fixée à 100 eV.

Lorsque la particule chargée parcourt un petit segment x de sa trajectoire, elle subit de nombreuses collisions successives avec les électrons qui se trouvent au voisinage de sa trajectoire à des distances variées h, auxquelles correspondent des transferts Q variés.

La somme de tous ces transferts Q représente l'énergie E perdue par la particule le long de x. Le rapport $S = E / x$ définit le pouvoir de ralentissement (par collision) de la particule dans le milieu. S dépend de la vitesse v et de la charge z de la particule.

Si l'on considère, en première approximation, que pour chacune des collisions, le transfert Q est proportionnel à z^2/v^2, E et S sont également proportionnels à z^2/v^2. La formule de Bethe tient compte des collisions rapprochées et du rôle joué par la liaison de l'électron à l'atome dans les transferts Q

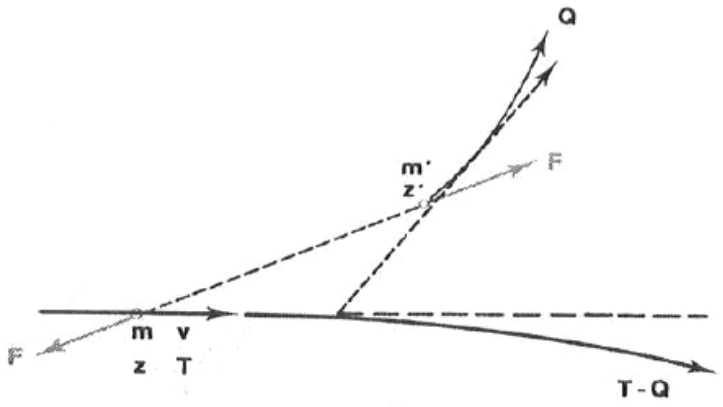


Figure (5.1) : *Collision de particules chargées avec les électrons du milieu. La particule incidente est un électron (masse m, charge z, vitesse v, énergie E. La force de Coulomb (F) qui s'exerce entre la particule incidente et un électron du milieu entraîne le transfert à celui-ci d'une énergie Q qui est prélevée sur l'énergie E de la particule incidente. Le transfert Q dépend de la vitesse v et de la charge z de la particule incidente. Sur une distance x, la particule perd une énergie T égale à la somme des transferts Q au cours des collisions subies sur cette distance. Le pouvoir de ralentissement est défini par $S = E / x$; il dépend (comme Q) de la vitesse et de la charge de la particule incidente*

A une vitesse égale, toutes les particules portant une seule charge (électron, proton, deuton,..) ont le même pouvoir de ralentissement. Par conséquent, pour les protons d'énergie E_d, le pouvoir de ralentissement est le même que celui des électrons d'énergie $E_e = E_d / 1830$. Pour une particule alpha ($Z = 2$), de même vitesse et d'énergie $E_\alpha = 4E_d$. Les énergies cinétiques correspondantes étant dans le rapport des masses, le pouvoir de ralentissement est 4 fois plus élevé que celui d'un proton d'énergie E_d. Ces différences de pouvoir de ralentissement, selon la vitesse et la nature des particules, influencent leurs effets radiobiologiques

Une particule d'énergie initiale E_O traversant un milieu perd progressivement son énergie sur une distance R qui représente son parcours. Les relations entre le parcours R de quelques particules lourdes chargées et leur énergie cinétique initiale E_O sont données dans le tableau (5.2) à titre d'exemple

Tableau (5.2) : *Relation entre le parcours R dans l'eau et l'énergie cinétique initiale E_O correspondant à ce parcours*

PARTICULE			**PARCOURS R**	
Nom	**Symbole**	**Masse ***	**5 cm**	**10 cm**
			Energie cinétique E_O (MeV)	
Proton	H^+	1	79	117
hélium	He^{++}	4	297	464
Carbone	C^{6+}	12	1752	2620

Le tableau (5.3) donne les parcours R et les pouvoirs de ralentissement S_O dans l'eau en fonction de leur énergie cinétique initiale E_O, pour les protons. Le tableau et (5.4) donne les mêmes paramètres pour les électrons.

Tableau (5.3): *Parcours R et pouvoir de ralentissement S_O de proton dans l'eau en fonction de l'énergie cinétique initiale E_O.*

E_O ***(MeV)***	1	5	10	50	100	150
S_O ***(kev/µm)***	26.8	8	4.6	1.3	0.74	0.55
R ***(cm)***	-	0.034	0.12	2.13	7.64	15

Tableau (5.4) : *Parcours R et pouvoir de ralentissement S_O des électrons dans l'eau en fonction de l'énergie cinétique initiale E_O. Le pouvoir de ralentissement S_O indiqué dans le tableau représente une valeur moyenne du taux de perte d'énergie du fait des fluctuations statistiques. Le parcours R indiqué est calculé à partir du coefficient de ralentissement ; il représente schématiquement la longueur moyenne de la trajectoire de l'électron*

E_O **(keV)**	10	30	50	100	500	1000
S_O **(kev/✤m)**	2.3	0.99	0.67	0.42	0.20	0.19
R **(cm)**	5	20	50	150	200	500

La conséquence d'une collision dépend de l'énergie Q transférée à l'électron du milieu. Si le transfert d'énergie Q résultant d'une collision, est supérieur à l'énergie de liaison (supposée =10 eV) et selon l'importance de ce transfert d'énergie, il se produit dans le milieu $n = Q/W$ ionisations.

Différents types d'évènements (correspondant à différentes distributions des ionisations) sont schématisés sur la figure (5.2) :

- a, b : 1 ou 2 ionisations produites le long de la trajectoire
- c, d : « grappes » contenant un nombre variable d'ionisations (par exemple, 3 et 15 ionisations représentées sur la figure. Les dimensions de ces groupes sont de l'ordre de quelque nm.

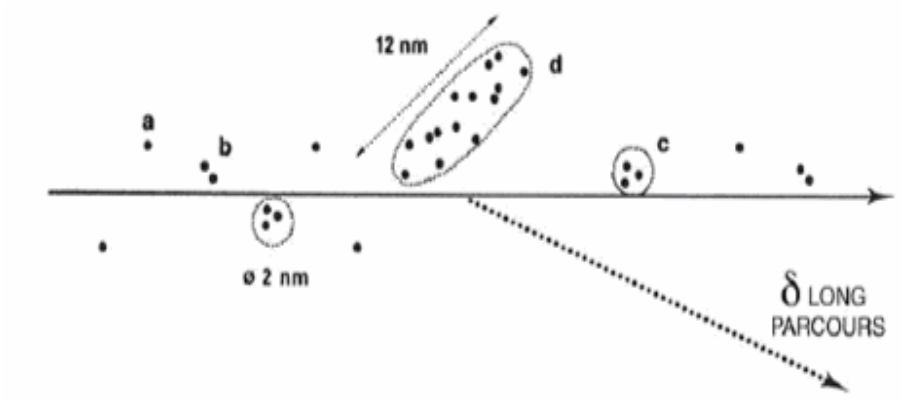


Figure (5.2) : *Distribution des ionisations résultant des collisions de la particule incidente avec les électrons du milieu (les trajectoires de la particule incidente et les électrons delta sont supposées rectilignes)*

Le trait interrompu schématise la mise en mouvement d'un électron δ (énergie cinétique > 100 eV) qui décrit une trajectoire distincte

Les événements correspondant à la production d'une ionisation sont respectivement 3 ou 10 fois plus fréquents que ceux correspondant à la production de 2 ou 3 ionisations (voir tableau (5.5)). Les contributions à la dose absorbée de ces évènements sont respectivement de 30% (1 ionisation), 20% (2 ionisations) et 10% (3 ionisations). Les évènements correspondant à la production de grappes contenant au moins 4 ionisations interviennent pour 40% dans la contribution à la dose absorbée.

Tableau (5.5): *Le nombre d'ionisations correspondant à chaque événement de la figure (5.2) et leurs contributions à la dose totale.*

Evènement	**Nombre d'ionisation**	Q *(eV)*	**Contribution à la dose**
a	1	16	30%
b	2		20%
c	3	10	10%
-	4	-	
-	-	-	
-	-	-	40%
d	15	500	
-	-	-	

L'énergie E perdue par la particule parcourant un petit segment x de sa trajectoire se repartit schématiquement comme suit :

- 40% en transferts pour lesquels $Q > 100$ eV (électrons δ).
- 30% en transferts pour lesquels $100 > Q > 10$ eV (ionisations).
- 30% en transferts pour lesquels $Q < 10$ eV (excitations, transferts thermiques).

Cette répartition est essentiellement liée à la fréquence relative des collisions plus ou moins lointaines qui est fixée par la distribution spatiale des électrons du milieu. Elle dépend peu de la vitesse de la particule et de sa charge, donc de son pouvoir de ralentissement

Par ailleurs, cette répartition reste constante tout au long de la trajectoire de la particule. Elle se retrouve au long de la trajectoire des électrons δ et des δ de deuxième génération qu'ils produisent, etc. Finalement, au terme de l'absorption des électrons δ, l'énergie déposée dans le milieu est partagée à peu près également entre ionisations, d'une part, et excitations et transferts thermiques d'autre part.

Pour les particules lourdes incidentes, les déviations causées par les collisions sont infimes ; les trajectoires sont rectilignes et leur longueur ne présente que peu de fluctuations d'une particule à l'autre

Pour les électrons, les collisions éloignées ne provoquent qu'une infime déviation; mais les rares collisions rapprochées entraînent une déviation importante : la trajectoire est faite de segments rectilignes avec des brusques angulations. Les collisions rapprochées provoquent des pertes d'énergie élevées, variables d'un électron à l'autre, et les longueurs de trajectoires présentent une fluctuation importante.

2. les programmes de simulation de trace de particules avec la matière:

La résolution des problèmes de transport de radiation a tout d'abord été abordée sur la base de la résolution de l'équation de Boltzmann. Cependant, cette méthode déterministe, qui résout explicitement les équations de transport pour obtenir le comportement moyen des particules, conduit à des difficultés considérables lorsqu'elle est appliquée à des géométries limitées. C'est uniquement dans le cas d'un milieu non limité ou semi-fini que cette solution peut être exploité avec succès.

Avec l'arrivée de calculateur de plus en plus puissant, les simulations complètes de chaque trace de particules dans la matière, utilisant la méthode de Monte-Carlo sont devenues une alternative qui a pratiquement supplanté tout autre procédé de simulation. 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.

Les capacités des codes Monte-Carlo permettent d'obtenir maintenant des prédictions sur trois échelles différentes :

- à l'échelle de la molécule d'ADN, c'est-à-dire au niveau microscopique,
- à l'échelle de la cellule individuelle avec l'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.

La précision de ce type de simulation détaillée, où toutes les interactions subites par une particule sont simulées, est conditionnée par la capacité d'incorporer dans le code les modèles physiques pertinents de toutes les interactions physiquement possibles.

Ces modèles physiques exigent la connaissance des sections efficaces d'interaction sur des gammes d'énergie de plus en plus large allant du TeV à quelque eV. Beaucoup de ces sections efficaces ne sont pas encore connues pour des matériaux d'intérêt biologique. A contrario si ce type de code Monte-Carlo offre généralement les meilleures précisions, il implique le plus souvent une limitation par la puissance de calcul nécessaire. Cette puissance de calcul dépend de la complexité géométrique de la simulation

(nombre d'interfaces, géométrie, etc.), de la quantité de processus physiques élémentaires que l'on veut inclure (Compton, photoélectrique, etc.), de la précision et de la 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 d'une grande puissance de calcul.

Actuellement une approche hybride est en cours de développement par *N. Freud et al* 2005 et 2008 [1 ;2] et *F. Smekens* en 2009 [3].Cette méthode a été développée pour le calcul de la dose déposée dans les tissus sains et les volumes traités au cours de séance de traitement par radiothérapie stéréotaxique. Cette approche consiste à diviser le calcul en deux étapes :

- (1) la dose déposée par les radiations primaires (rayons appartenant au faisceau de rayons X incidents) est calculée selon un algorithme déterministe, optimisée pour une géométrie voxelisée et utilisant le « lancé de rayon » ;
- (2) la dose déposée par les radiations secondaires, essentiellement le diffusé (diffusion Rayleigh et Compton, fluorescence) est calculée en combinant les méthodes de Monte-Carlo et déterministe.

Cette approche est aussi en cours d'étude pour la simulation en hadronthérapie de part son fort potentiel de réduction des temps de calcul.

Le premier calcul numérique de transport de photon a été effectué par *E Hayward et Hubell* en 1954 [4] qui ont simulé 67 trajectoires de photons de 1 MeV dans différents matériaux (eau, aluminium, cuivre, étain, plomb) avec un calculateur de bureau. Depuis ce premier calcul, beaucoup de codes de simulations 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 *Caswell et al* [5] en 1972, *Brenner et al* [6] en 1977.

Cependant comme l'eau n'est pas une cible expérimentale facile à utiliser, la plupart des données utilisées pour ces codes ont été obtenues expérimentalement pour de la vapeur d'eau ce qui impose des difficultés sur le développement et la vérification des codes.

D'autres codes tels que ceux proposés par *V.Cobut et al* [7 ;8 ;9], *Y. Frongillo et al* [10] et *M.A Hervé du Penhoat et al* [11] 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).

La simulation de la radiolyse de l'eau qui intervient au cours des phases physicochimiques et chimiques, a été considérablement améliorée. Certains travaux ont été effectués par *Gervais et al* [12, 13,14], qui se sont eux-mêmes inspirés de ceux de l'équipe de *Jay-Gérin* (*Cobut et al* [15] en 1998) sur la radiolyse de l'eau induite par des rayonnements de faible TEL.

Une description complète d'un modèle de radiolyse de l'eau, inspiré de la méthode IRT (*Green et al* [16] en 1990 et *Frongillo et al* [17] en 1998) et des travaux récents de *Gervais et al* (*Gervais, 2005* [12], *Gervais et al. 2005* [13], *Gervais et al. 2006* [14]) peut être trouvées dans la thèse d'*A. Colliaux* 2009 [18]).

Enfin, d'autres codes de simulation plus spécifiques ont été élaborés pour décrire l'action des rayonnements sur la molécule d'ADN en particulier, les lésions complexes, les ruptures simples et double-brin. Citons par exemple les travaux de Nikjoo et al [19, 20, 21, 22, 23], *Terrissol* [24], *Friedland et al* [25, 26,27], et *Ottolenghi et al* [28], ces deux derniers utilisant respectivement les codes PARTRAC et MOCA15.

Parmi les nombreux codes Monte-Carlo actuellement sur le marché, les plus couramment utilisés sont :

- MCNP [29], 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 il 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. Cependant, l'inconvénient de ce code est le fait que ces sources ne soient pas publiques, il reste la propriété de Los Alamos.

- Geant4 [30] développé au Centre Européen de Recherche Nucléaire (CERN). Il 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 utilisant la programmation orientée objet. Geant4 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 dont le code source est disponible à la communauté et donc son utilisation et ses développements sont facilités par l'existence d'une collaboration nationale et internationale.

- Penelope [31] est un autre code qui utilise la méthode Monte-Carlo pour calculer le transport des électrons et des photons dans un matériau quelconque. 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…

Geant4 est le code qui semble actuellement le plus performant et potentiellement le plus apte à remplir les contraintes pour l'application au domaine médicale. C'est sans conteste le code le plus utilisé dans ce domaine et la vaste communauté d'utilisateurs et de développeurs est également un atout pour son utilisation. Il reste qu'il est essentiellement adapté à la simulation de la phase physique et que même si des efforts (modification de la structure du noyau du code) sont en cours actuellement, pour lui incorporer l'ensemble des phases conduisant aux effets biologiques des radiations dans la matière biologique, il nous semble qu'un tel développement devrait passer par la mise au point de codes complémentaires, compatibles avec Geant4.

C'est dans cette optique que nous avons choisi, dans ce travail, d'utiliser Geant4. Il nous fournit, sous forme de fichiers exploitables par d'autres programmes, les résultats de la première phase de l'irradiation ; c'est-à-dire l'historique de l'irradiation jusqu'à la fin de la phase physique.

3. Présentation de l'outil de simulation Geant4 :

3.1 Les principes généraux de Geant4 :

Geant4 est un logiciel de simulation des interactions des particules avec la matière. Il est basé sur l'utilisation de la méthode Monte-Carlo et a été développée au CERN, par une vaste collaboration de scientifiques à l'échelle mondiale [32].

Le développement de la version 4 de Geant a démarré en 1993, afin de profiter des nouvelles technologies de programmation pour optimiser et améliorer la précédente version Geant3, codé en fortran. Ce projet a 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 pour y apporter de nouvelles fonctionnalités et améliorations.

Le code Geant4 évolue au cours du temps grâce au travail de développement et de validation de la communauté scientifique de la collaboration Geant4. Ses différentes versions (en moyenne deux par an), sont mise à la disposition de la communauté des utilisateurs par l'intermédiaire d'un site WEB, implanté au CERN[33], où on peut trouver les dernières versions, la documentation, ainsi qu'un certain nombre d'exemples simples et de tutoriaux.

Un grand nombre de modèles physiques complexes ont ainsi été incorporés au fil des versions successives de ce code, couvrant une grande gamme d'énergie et des interactions de types divers (processus hadroniques, processus électromagnétiques). Plus récemment, le transport des photons optiques a été ajouté au code Geant4.

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.

La figure (5.3) montre la structure générale de Geant4. Le code est constitué en fait de plusieurs catégories de classes en langage C++, dont chacune décrit une des parties nécessaires de la simulation. Nous ne détaillerons pas toutes les catégories de classes dans ce chapitre ; leur description peut être trouvée dans les nombreux guides d'utilisation mise à disposition des utilisateurs par la collaboration Geant4 [34]. Cependant certaines catégories de classe présentent un intérêt particulier dans le cadre de ce travail, notamment celles accessible à l'utilisateur:

- La catégorie ***Track*** contient toutes les classes concernant les « tracks » (trajectoires des particules) et les « Step ». C'est-à-dire le pas entre deux interactions successives d'une particule.

- 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'une trajectoire.

- La catégorie ***Processes*** contient toutes les classes concernant les processus physiques décrivant les interactions des particules avec les matériaux. 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.

- La catégorie ***Geometry*** regroupe toutes les classes nécessaires à l'utilisateur pour créer une configuration bien précise. Par exemple, la classe « G4Box » est utilisée pour créer un parallélépipède dont les dimensions sont choisies par l'utilisateur.

- Les catégories ***Event, Readout*** *et* ***Run*** gèrent l'ensemble des « Track ». Par exemple, la remise à zéro des variables, comme l'énergie déposée pendant une trajectoire ainsi que la génération d'une nouvelle graine de nombre aléatoire à chaque « Run » (c.à.d à chaque lancement du programme).

Un grand nombre de types de particules sont pris en compte, les neutrons, les protons, les électrons, les photons, les antiprotons … et à chaque type de particules correspond une série de processus qui modélisent ses interactions dans différents matériaux. 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.

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, l'utilisateur définit la géométrie de la modélisation. L'utilisateur a accès à différentes classes permettant de représenter plusieurs formes géométriques élémentaires. 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.

- Dans le deuxième fichier, l'utilisateur définit la source de particules utilisée. La direction des particules générées ainsi que leurs énergies peuvent être définies suivant les besoins de l'utilisateur. Par exemple, il est possible de générer plusieurs particules suivant un spectre en énergie défini.

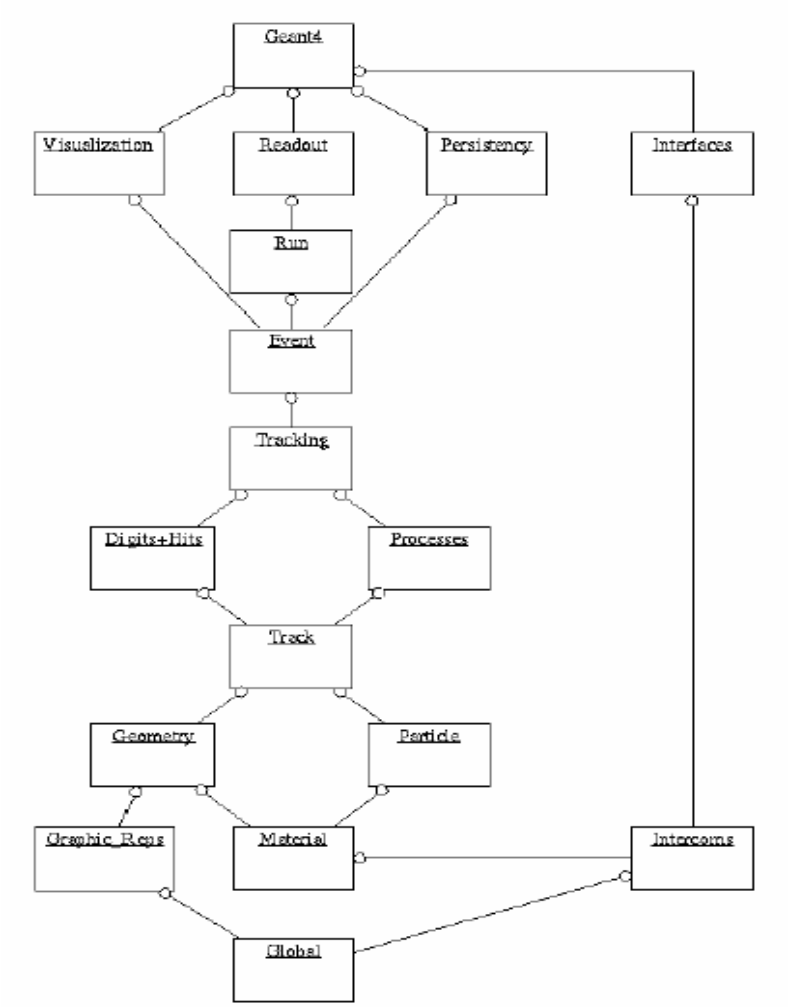


Figure (5.3) : *Structure générale du code Geant4, chaque case correspond à une catégorie de classes codées en langage C++.*

- Dans le troisième fichier, l'utilisateur définit toutes les particules utilisées dans la simulation, incluant les particules secondaires qui peuvent être produites par les interactions des particules primaires. Il 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 le cas des gammas : 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.

```
G4Gamma::GammaDefinition();

if (particleName == "gamma") {

    pmanager->AddDiscreteProcess(new G4PhotoElectricEffect);
    pmanager->AddDiscreteProcess(new G4ComptonScattering);
    pmanager->AddDiscreteProcess(new G4GammaConversion);
```

Un processus dans Geant4 représente un type d'interaction physique d'une particule dans un milieu. Tous les processus physiques dans Geant4 sont représentés sous forme de classes. Chacune de ces classes hérite de la classe de base "G4VProcess", comme le montre la figure (5.4). 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".

Parmi les processus implantés dans Geant4, on distingue trois types de processus principaux:

- Processus discret (exemple: collisions élastiques)
- Processus continus (exemple, perte d'énergie électromagnétique d'un ion tout le long de son parcours)
- Processus de désintegration

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 des rayons delta le long de la trajectoire.

D'une manière générale, dans Geant4, les calculs liés aux sections efficaces des processus physiques dans le code se présentent 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:

$$\sigma(Z,E,T_{cut}) = \int_{Tcut}^{T\max} \frac{d\sigma(Z,E,T)}{dT} dT \tag{5.2}$$

Où $T_{\max}$ est l'énergie maximale qui peut être transmise à la particule secondaire et T_{cut} est l'énergie de coupure, c'est à dire l'énergie minimale en dessous de laquelle les particules secondaires ne sont plus éjectées.

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:

$$\frac{dE(E,T_{cut})}{dx} = \eta_{at} . \int_{0}^{Tcut} \frac{d\sigma(Z,E,T)}{dT} T.dT \tag{5.3}$$

Où η_{at} est le nombre d'atomes par unité de volume dans le matériau traversé.

Dans le cas où il y a perte d'énergie par plusieurs processus, le transfert d'énergie linéique est:

$$\frac{dE^{tot}(E,T_{cut})}{dx} = \sum_i \frac{dE_i(E,T_{cut})}{dx} \tag{5.4}$$

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 parcours 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 (5.2). Le libre parcours moyen est déduit de l'expression suivante:

$$\lambda = (\eta_{at}.\sigma)^{-1} \tag{5.5}$$

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 $T_{\max}$.

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* » 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 ». De même la classe « *TrackingAction* » donne accès aux variables au début et à la fin de chaque trajectoire d'une particule.

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.

Jusqu'à la version [9.2], les processus électromagnétiques incorporés dans Geant4 étaient classés en trois catégories, selon leur gamme de validité en énergie et selon les modèles physiques utilisés pour le calcul de leurs sections efficaces :

- Les processus de type « Standardss ». Cette version regroupe des processus électromagnétiques pour les électrons, positons, photons et les ions avec une gamme de validité en énergie allant de 1 KeV à quelques TeV. La structure en couche des atomes est paramétrée pour le calcul des sections efficaces. Les énergies de liaison sont ignorées pour la plupart de ces processus.

- Les processus de type « basse énergie »: La particularité de ce type de processus est qu'ils décrivent les interactions des particules jusqu'à une énergie plus basse que celle des processus de type « Standardss ». Ils ont une gamme de validité en énergie, pour les électrons, allant de 250 eV jusqu'à quelques TeV. Le traitement de la structure en couche de l'atome et les énergies de liaison est plus détaillé.

- Les processus de type « ADN ». Cette version est spécialement adaptée pour pouvoir simuler des dépôts d'énergie à l'échelle subcellulaire, la capacité de Geant4 de suivre l'interaction des protons et des électrons à des énergies basses a été améliorée par la collaboration « Geant4 DNA ». Pour cela, il a fallut définir les modèles physiques adéquats. Ces modèles sont différents des deux premiers types par leur méthode de suivi des particules. Ils décrivent ces interactions de manière encore plus détaillée et jusqu'à des énergies plus faibles. Ils ne sont valables que dans l'eau liquide et ils ont une gamme de validité en énergie plus restreinte (de 10eV à 30 KeV pour les électrons et de 100 eV à 15 MeV pour les protons). Les sections efficaces correspondantes ont été incorporées dans le code.

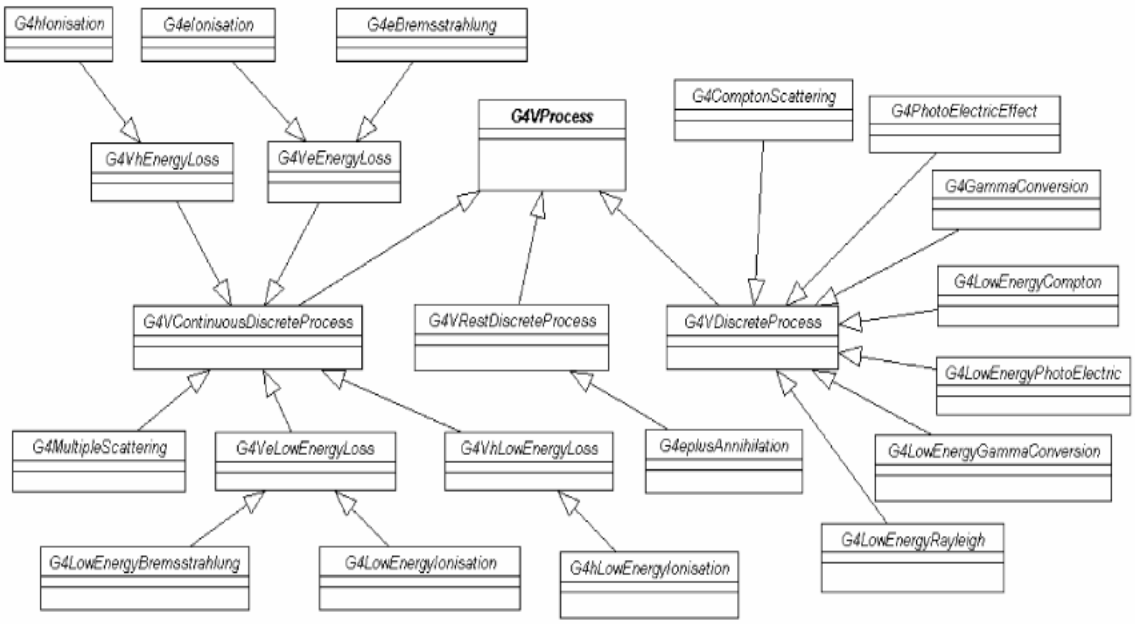


Figure (5.4): *Les classes décrivant des processus héritent de la classe de base G4VProcess.*

3.2 Les processus « Standardss » et « basse énergie » de Geant4 :

Les deux types "Standardss" et "basse énergie" emploient des sections efficaces différentes et des algorithmes de description de l'état final de la particule également différents. Mais, ils possèdent quelques points communs, notamment sur les concepts de la détermination des « step » des particules et la structure des classes utilisées pour modéliser les processus. Les détails de ces méthodes sont disponibles dans le manuel de Geant4 [34].

Une classe définissant un processus contient au moins deux fonctions obligatoires:

- GetPhysicalLength()
- XXXDoIt() (PostStepDoIt, AlongSteptDoIt, AtRestDoIt).

La méthode "GetPhysicalLength" est utilisée au début de chaque « step» des particules. Elle calcule la longueur qui sera parcourue par la particule en se basant sur chaque processus physique attribué à celle-ci. Elle compare les longueurs données par chaque processus et choisit le processus qui retourne la plus petite longueur. Ainsi, cette longueur sera le « step » de la particule.

Dans les méthodes "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 suivie, 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 »…

Trois types d'actions peuvent être appliqués à la particule primaire et aux éventuelles particules secondaires par un processus. La différence entre ces types d'action est qu'elles sont invoquées à des moments différents au cours du « 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 des interactions 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 ».

Cependant, il existe dans Geant4 certains processus qui peuvent utiliser différents types d'actions. Le processus d'ionisation est un exemple de ce type. En effet, la classe « G4Ionisation » gère la perte d'énergie continue d'une particule chargée dans le milieu ainsi que la production d'électrons delta par cette particule.

Les processus de type « Standardss » ont été développés, à l'origine, pour des applications en physique des hautes énergies. Ainsi, ils ont été conçus de façon à offrir à l'utilisateur des résultats d'une précision acceptable tout en optimisant le temps de calculs. **Cette optimisation est obtenue en introduisant plusieurs paramètres qui permettent de contrôler le déplacement des particules dans le milieu. L'utilisateur peut donc agir sur ces paramètres et les changer en fonction de la précision qu'il souhaite sur ses résultats. Quelques un de ces paramètres sont valables aussi avec les processus de type « basse énergie ». Nous allons examiner maintenant ces paramètres.**

• **<u>L'énergie de coupure:</u>**

Les particules chargées sont suivies jusqu'à la fin de leur parcours. Toutefois, pour réduire la durée des calculs due au grand nombre de particules secondaires générées par les particules incidentes, Geant4 donne aux utilisateurs la possibilité de fixer une énergie de coupure**. Cette énergie représente un seuil en dessous duquel, aucune particule secondaire n'est crée. Quand la particule atteint ce seuil, elle termine son parcours avant l'arrêt total en perdant son énergie par un processus de perte continue d'énergie.**

Cette énergie de coupure est caractéristique d'un processus et d'un type de particule. En pratique, ce seuil est fixé dans le programme sous la forme d'une distance. Cela permet d'éviter de fixer plusieurs seuils en fonction des matériaux à traverser. Ainsi, l'utilisateur fixe la distance seuil qui correspond au parcours qui reste à la particule avant l'arrêt et Geant4 convertie cette distance en énergie en fonction des matériaux constituants le milieu.
Par exemple, la distance minimum qu'un utilisateur peut utiliser pour la production d'électrons dans l'eau avec les processus « Standardss » de Geant4 est de ~ 60 nm ce qui correspond à une énergie de coupure de 1 KeV. Cette valeur est définie comme la valeur par défaut pour les processus d'ionisation et de bremsstrahlung dans le cas des électrons. Pour le cas des processus « modèle basse énergie », cette valeur seuil est de ~20 nm qui correspond à une énergie de 250 eV.

• **<u>La limitation de la longueur du « step » par le processus de perte d'énergie en continu:</u>**

La production d'électrons secondaires est le principal moyen de perte d'énergie pour les particules chargées. Par conséquent, la longueur du « step » d'interaction de ces électrons est un paramètre important ainsi que les paramètres qui peuvent influencer le choix de cette longueur.

Comme on l'a mentionné précédemment, certains processus de Geant4 combinent deux types d'actions (continue et discrète). Ils contiennent ainsi une composante qui gère la perte d'énergie continue et une autre qui gère la perte d'énergie discrète (production d'électron delta). **Lorsque l'énergie d'un électron secondaire est inférieure à l'énergie de coupure, ce dernier ne sera pas crée mais son énergie sera déposée en un ou plusieurs « step ». Geant4 impose une limite à la longueur du « step » dans cette situation**. Par défaut, cette limite est soumise à la condition de ne pas dépasser une longueur de « step » équivalente à 20 % du parcours de l'électron incident. Cette limitation est contrôlée par la fonction « *step* » qui utilise deux paramètres [34,35] :

- Le paramètre « *dRoverRange* » se réfère à la fraction maximale du parcours de l'électron que celui-ci peut effectuer en un « step ».
- Le paramètre « *finalRange* » : Il fixe la limite pour la réduction progressive de la longueur du « step »

$$\frac{pas}{Parcours} < dRoverRange \tag{5.6}$$

En pratique, la longueur du « step » décroît progressivement d'une valeur maximum donnée par l'équation (5.6), jusqu'à ce que le parcours restant avant l'arrêt total de l'électron devient inférieur à la valeur du paramètre « *finalRange* », à partir de laquelle la limitation ne sera plus appliquée.

Les valeurs par défaut des deux paramètres sont 0.2 pour le « *dRoverRange* » et 100 µm pour le « *finalRange* ». Ces valeurs peuvent être modifiées par l'utilisateur.

- **<u>La limitation de la longueur du « step » par le processus des diffusions Coulombiennes:</u>**

Un autre élément important qui pourrait influencer sur la distribution des dépôts d'énergie au cours du suivi d'une particule est la diffusion Coulombienne.
Un algorithme a été intégré dans Geant4 pour modéliser les diffusions Coulombiennes des électrons, quand ils traversent la matière. Deux types de processus de diffusions ont été introduits. Le premier est appelé « processus de diffusions coulombiennes multiples» et le deuxième est appelé « processus de diffusion coulombienne unique ».

<u>Processus de diffusions coulombiennes multiples [36] :</u>

Le rôle du processus de diffusions multiples est de décrire les diffusions angulaires que subissent les électrons incidents dans le champ Coulombien de la cible.
Afin d'optimiser le temps de calcul, lors des simulations des particules de haute énergie, les diffusions ne sont pas simulées une par une mais elles sont regroupée en une seule diffusion paramétrée par trois paramètres.

Ces paramètres sont le déplacement latéral t et longitudinal d et l'angle de déviation θ. En effet, le processus des diffusions multiples intervient en dernier lieu après tous les autres processus physiques. La longueur du step L est déterminée par le minimum des longueurs obtenues par tous les processus physiques. Cette longueur est dite la longueur physique du « step » (la distance réelle parcourue par l'électron en un « step »). Le processus des diffusions multiples transforme cette longueur en une longueur géométrique (la distance entre le début du « step » et la fin du « step »). La figure (5.5) présente le schéma de cette transformation :

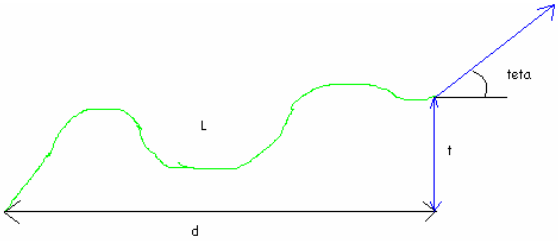


Figure (5.5) : *Schéma de la transformation de la longueur réelle du step en une longueur géométrique par le processus de diffusions multiples.*

Cette transformation n'intervient pas dans le choix de la longueur du « step », car il ne fait que convertir cette longueur en une longueur géométrique. Il existe une exception à cette règle qui intervient dans le cas où la particule traverse le bord d'un volume en entrant dans un milieu ou en sortant de celui-ci. Dans ce cas le processus des diffusions multiples impose une limite à l'aide de trois paramètres qui sont : **le facteur de distance** f_r, **le facteur géométrique** f_s et **le paramètre** $skin$.

Quand la particule rentre dans un nouveau volume, le processus des diffusions multiples impose une limite à la longueur du « step » déterminée par :

$$pas = f_r \cdot \max(r, \lambda) \tag{5.7}$$

Où λ est le libre parcours moyen calculé à partir de l'algorithme de diffusion multiple, r est le parcours de la particule et f_r le facteur de distance qui est une constante comprise entre 0 et 1.

L'équation (5.7) limite la longueur du « step» à une fraction du parcours de la particule ou de son libre parcours moyen. La valeur par défaut de f_r est de 0.02. L'utilisateur a la possibilité de changer cette valeur.

La deuxième limitation intervient lorsque la longueur du « step » donnée par les processus physiques est plus grande que la taille du volume à traverser. Cette limitation oblige la particule à interagir au moins une fois dans le volume traversé. Elle est active seulement si le paramètre *skin* est supérieur à 0. Ainsi, dans ce cas la longueur du « step » est calculée par :

$$pas = \frac{d_{geom}}{f_g} \tag{5.8}$$

Où d_{geom} est la distance entre la position de la particule et du prochain bord du volume (dans le sens de la trajectoire de la particule), f_g est une constante, fixée par défaut à 2.5.

Il est possible de désactiver les deux limitations imposées par le processus des diffusions multiples et calculées par les équations (5.7) et (5.8)**.** Pour cela, un autre paramètre a été introduit et appelé **« *safty*». Il représente la distance entre la position de la particule et le bord du volume le plus proche. Si le paramètre « *safty* » supérieur au parcours de la particule, le processus de diffusions multiples n'impose aucune limite à la longueur du step.**

<u>Processus de diffusion coulombienne unique :</u>

Depuis la version Geant4.9.0, un nouveau processus des diffusions coulombiennes est intégré dans le package Standardss des processus électromagnétiques de Geant4. Ce processus est le processus de diffusion unique qui représente une alternative aux diffusions multiples condensées en une seule diffusion équivalente. Le mot « unique » indique que, contrairement au processus des diffusions multiples, ce processus simule les diffusions une par une. Il fournit une simulation plus détaillée des diffusions des électrons dans le champ coulombien de la cible. Il est plus adapté pour les simulations des électrons de basse énergie dans des milieux de faible Z, comme c'est le cas dans les applications médicales. Ce processus est un processus de type discret. Contrairement au processus des diffusions multiples celui-ci joue un rôle dans la détermination de la longueur du « step » comme les autres processus physiques.

3.3. <u>Les processus de Geant4 ADN:</u>

Ces processus ont été développés, dans le but d'améliorer les performances de Géant4 pour la simulation des interactions des particules de faible énergie avec les milieux biologiques. Ils ont été développés dans le cadre d'une collaboration internationale « Geant4DNA » qui continue d'étendre l'applicabilité de Geant4 pour les simulations des interactions à l'échelle de la molécule d'ADN [39].

Ces processus sont basés sur un concept différent de celui des processus Standardsss et basse énergie. **En effet, les processus de Geant4 ADN sont tous des processus discrets et le concept d'énergie de coupure est différent de celui présenté précédemment**. Ils décrivent les interactions des particules par des processus discrets jusqu'à une énergie seuil à partir de laquelle la particule est arrêtée et son énergie restante déposée localement.
La gamme de validité de ces processus va de 10 eV à 30 KeV pour les électrons et de 100 eV à 15 MeV pour les protons.

Le tableau (5.5) résume les processus physiques de Geant4 « ADN » et les modèles de calculs utilisés pour leurs sections efficaces ainsi que leurs domaines de validité. Ces processus ne sont valides que dans l'eau liquide. Comme on peut le constater sur la troisième colonne du tableau (5.5), à chaque processus physique (représenté par une classe) correspond un modèle de calcul utilisé pour estimer les sections efficaces.

Les détails sur les modèles de calcul des sections efficaces pour chaque processus peuvent être trouvé dans la référence [37] sauf pour le modèle de « *Champion* » utilisé pour les diffusions élastiques des électrons dont les détails de calculs sont décrits dans la référence [38]. Ce dernier est proposé à l'utilisateur comme une alternative au modèle de « *Rutherford* ».

Nom du processus	Nom de la classe Geant4 correspondante	Modèle de calculs des sections efficaces	L'énergie minimum de validité	L'énergie maximum de validité	Energie de coupure
Electrons (e-)					
Diffusions Elastiques	G4DNAElastic	Screened Rutherford Elastic Model	8.23 eV	10 MeV	8.23 eV
		Champion Elastic Model (un modèle alternatif) [2][3]			
Excitation	G4DNAExcitation	Emfietzoglou Excitation Model	8.23 eV	10 MeV	8.23 eV
Ionisation	G4DNAIonisation	Born Ionisation Model	12 .62 eV	30 KeV	-
Protons (H^+)					
Excitation	G4DNAExcitation	Miller Green Excitation Model	10 eV	500 KeV	-
		Born Excitation Model	500 KeV	10 MeV	-
Ionisation	G4DNAIonisation	Rudd Ionisation Model	0 eV	500 KeV	100 eV
		Born Ionisation Model	500 KeV	10 MeV	-
Transfert de la charge	G4DNAChargeDecrease	Dingfelder Charge Decrease Model	1 KeV	10 MeV	-
Atome d'Hydrogène (H)					
Ionisation	G4DNAIonisation	Rudd Ionisation Model	0 eV	100 MeV	100 eV
Transfert de charge	G4DNAChargeIncrease	Dingfelder Charge Increase Model	1 KeV	10 MeV	-
Alpha (Atome d'Hydrogène ionisé deux fois)					
Excitation	G4DNAExcitation	Miller and Green Excitation Model	1 KeV	10 MeV	-
Ionisation	G4DNAIonisation	Rudd Ionisation Model	0 eV	10 MeV	1 KeV
Transfert de charge	G4DNAChargeDecrease	Dingfelder Charge Decrease Model	1 KeV	10 MeV	-
Alpha+ (Atome d'Hydrogène ionisé une fois)					
Excitation	G4DNAExcitation	Miller and Green Excitation Model	1 KeV	10 MeV	-
Ionisation	G4DNAIonisation	Rudd Ionisation Model	0 eV	10 MeV	1 KeV
Transfert de charge	G4DNAChargeDecrease	Dingfelder Charge Decrease Model	1 KeV	10 MeV	-
	G4DNAChargeIncrease	Dingfelder Charge Increase Model	1 KeV	10 MeV	-
Hélium (Atome d'Hélium neutre)					
Excitation	G4DNAExcitation	Miller and Green Excitation Model	1 KeV	10 MeV	-
Ionisation	G4DNAIonisation	Rudd Ionisation Model	0 eV	10 MeV	1 KeV
Transfert de charge	G4DNAChargeIncrease	Dingfelder Charge Increase Model	1 KeV	10 MeV	-

Tableau (5.5) : *Récapitulatif des différents processus physique "ADN" de Geant4 et leurs domaines de validité. Adapté à partir du site officiel de la collaboration « Geant4 DNA [39] ».*

3.4. Comparaison entre les processus de Geant4 Standardss et basse énergie avec ceux de Geant4 ADN:

Les méthodes utilisées pour modéliser les interactions des particules par les processus de type "Standardss" et "basse énergie" sont différentes de celles utilisées dans les processus de type « ADN ». Les processus « Standardsss » ont été développés essentiellement pour des applications en physique des particules de haute énergie. Par conséquent, ces processus ont été introduits de manière à offrir à l'utilisateur la possibilité d'optimiser le temps de calcul en fonction de la précision désirée pour ses simulations. Les outils mis à la disposition de l'utilisateur permettent d'agir sur la longueur des « step » effectuées par les particules à travers plusieurs paramètres. Parmi ces outils on peut citer, les processus de perte d'énergie continue, l'énergie seuil de production de secondaire et l'algorithme de diffusion Coulombienne multiples.

La deuxième différence importante entre les types de processus de Geant4 « Standardss » ou « basse énergie » et Geant4 « ADN » réside dans le concept de l'énergie de coupure. Comme on l'a mentionné précédemment pour le cas des processus « Standardss » et « basse énergie », l'énergie de coupure est une énergie seuil en dessous de laquelle les particules secondaires ne sont pas crée. Donc, lorsque l'énergie de la particule devient inférieure à cette énergie de coupure, les interactions de la particule seront traitées comme une perte continue d'énergie. L'énergie perdue par la particule à chaque interaction est calculée par :

$$\left.\frac{dE\left(E,T_{cut}\right)}{dx}\right|_{T<T_{cut}} = n_{at}\cdot\int_{0}^{T_{cut}}\frac{d\sigma\left(Z,E,T\right)}{dT}TdT \qquad (5.9)$$

Où T est l'énergie cinétique de particule secondaire (cette particule n'a pas été éjectée car ($T < T_{cut}$). T_{cut} est l'énergie de coupure. n_{at} est le nombre d'atomes par unité de volume.

$\frac{d\sigma\left(Z,E,T\right)}{dT}$ est la section efficace différentielle d'éjection d'une particule secondaire, en fonction du numéro atomique du milieu Z , et de l'énergie de la particule secondaire.

La figure (5.6) illustre l'utilisation du concept de l'énergie de coupure dans Geant4 « Standardss » et « basse énergie » :

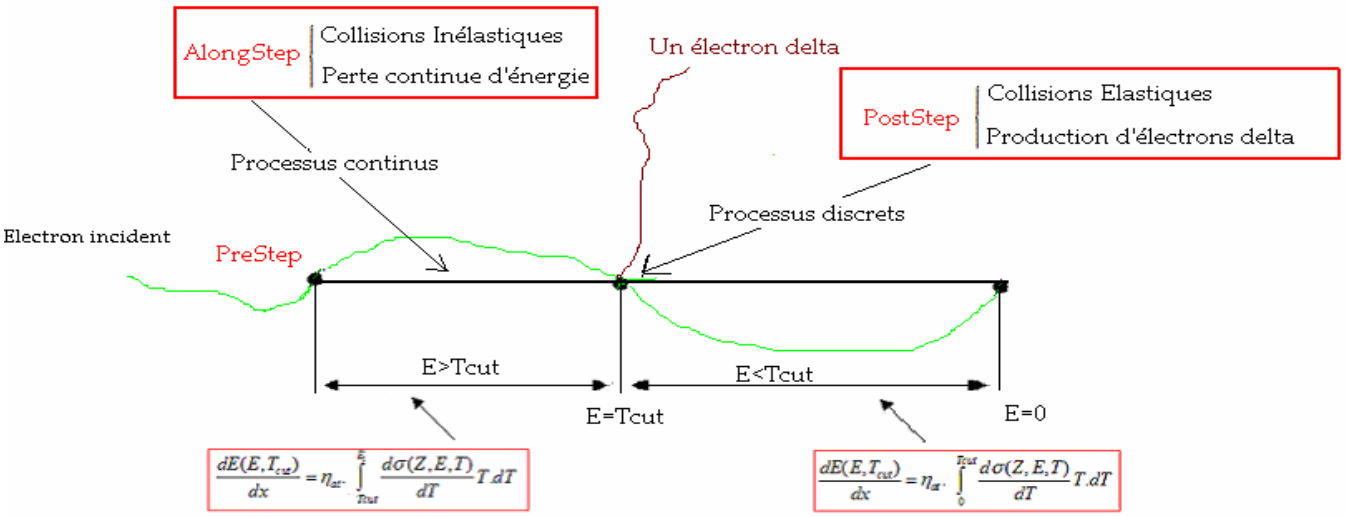


Figure (5.6) : *Représentation schématique de deux « step » d'une trace d'électron simulé avec les processus « Standardss » ou « basse énergie » de Geant4.*

La figure (5.7) montre la même représentation que la figure (5.6), mais pour une simulation effectuée avec des processus de Geant4 ADN :

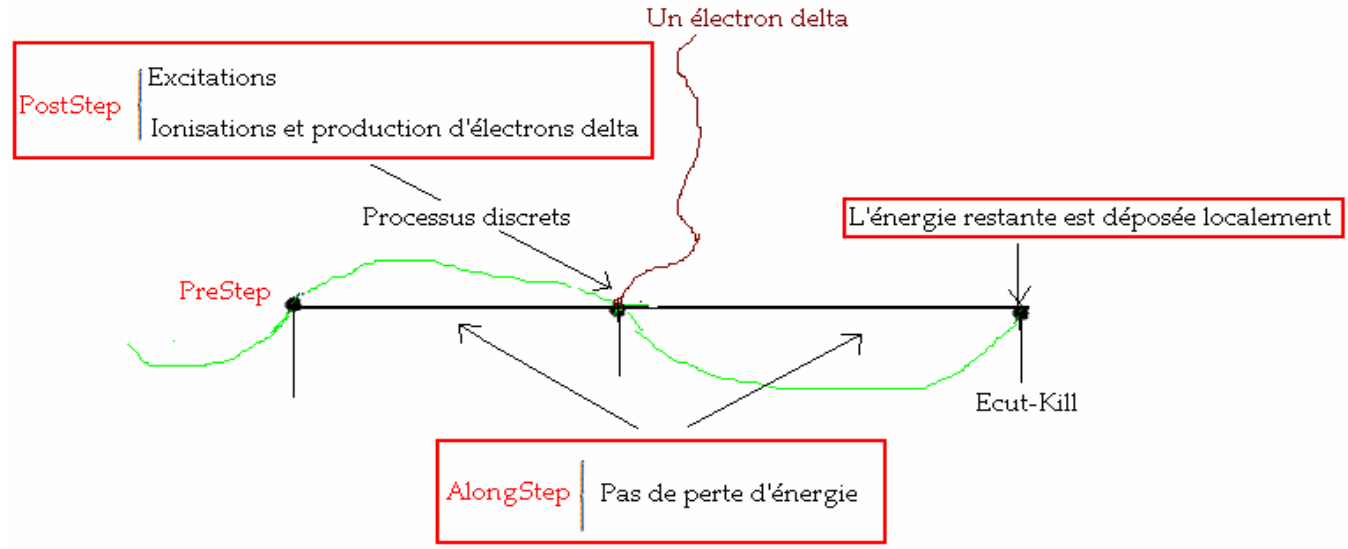


Figure (5-7) : *Représentation schématique de deux « step » d'une trace d'électron simulé avec les processus de Geant4 ADN.*

Pour le cas des processus de type « ADN », toutes les interactions sont de nature discrète et interviennent à la fin de chaque « step», le point final du chemin est noté par « *PostStep* ». Chaque interaction est donc représentée par un point de transfert local. La particule ne perd pas d'énergie le long du « step ». L'électron incident peut produire un secondaire si l'énergie transférée dans l'interaction est plus élevée que l'énergie de liaison de l'électron cible.

Lorsque l'électron atteint le seuil de coupure, il est arrêté et son énergie restante est considérée comme localement déposée. Ce qui est une méthode tout à fait différente de celle des processus « Standardss » et « basse énergie ». Afin de bien différencier ces deux concepts, nous nous référons à l'énergie de coupure dans les processus « ADN » par le paramètre $E_{cut-Kill}$ et par E_{cut} pour celle des processus « Standardss » et « basse énergie ».

4. Conclusion :

Nous pouvons conclure à partir de cette étude de recherche et d'analyse bibliographique que le domaine de l'interaction des particules avec la matière est un domaine large est assez complexe compte tenu des différents processus pouvant intervenir. Il est d'autant plus complexe quand cette matière est une matière biologique. C'est-à-dire un mélange de divers constituants atomiques.

Néanmoins, les efforts déployés depuis des années pour maîtriser au mieux ces interactions et leurs conséquences ont conduit aujourd'hui à disposer de plusieurs outils de simulation plus ou moins sophistiqués selon le besoin de l'utilisateur. Par exemple, l'approche du calcul hydride qui présente l'avantage de faire gagner en temps de calcul tout en gardant une précision satisfaisante des résultats. Cette approche est très utile dans les applications cliniques (radiothérapie et hadronthérapie) ou le facteur temps de calcul joue un rôle important.

Nous avons aussi souligné l'aspect radiochimique des interactions des particules avec les milieux biologiques. Cet aspect a une grande importance, car les espèces produites lors des réactions radiochimiques ont un rôle dans l'effet biologique de celles-ci. Cependant, sa complexité extrême et sa simulation nécessiteront un effort très important. Plusieurs groupes se sont attelés à ce projet ambitieux, notamment s'il est effectué dans le cadre de Geant4. En effet, ceci implique une refonte de la structure interne profonde du code (Noyau).

Cependant, pour les simulations nécessitant plus de détails sur les collisions des particules avec la matière, la méthode Monte-Carlo a montrée son efficacité malgré le temps de calcul qu'elle nécessite mais qui reste tout de même proportionnelle aux détails des interactions désirés par l'utilisateur (l'échelle en énergie des particules et les processus associés).

Une analyse de Geant4 a été introduite dans ce chapitre. Ce code est l'un des codes les plus utilisés pour simuler les interactions des particules. Il est basé sur la méthode Monte-Carlo et dispose de plusieurs paramètres permettant à l'utilisateur d'adapter son programme en fonction du degré de précision et de détails souhaités. Depuis quelques années, l'utilisation de ce code a été étendue aux applications biologiques et médicales. Ceci grâce à l'intégration de nouveaux processus physiques adéquats.

Nous nous intéresserons particulièrement à cet outil de simulation dans le chapitre suivant par une analyse plus approfondie de ces capacités à simuler les interactions à l'échelle microscopique.

Référence :

[1] : N. Freud, J.-M. Létang, and D. Babot. A hybrid approach to simulate multiple photon scattering in X-ray imaging. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 227:551–558, 2005.

[2] : N. Freud, J.M. Létang, C. Mary, C. Boudou, C. Ferrero, H. Elleaume, A. Bravin, F. Estève, and D. Babot. A hybrid approach for fast simulation of dose deposition in stereotactic synchrotron radiotherapy. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 55(3):1008–1017, 2008.

[3] : F. Smekens, N. Freud, J.M. Létang, J.-F. Adam, C. Ferrero, H. Elleaume, A. Bravin, F. Estève, and D. Babot. Simulation of dose deposition in stereotactic synchrotron radiation therapy: a fast approach combining Monte Carlo and deterministic algorithms. *Physics in Medicine and Biology*, 54:4671–4685, 2009.

[4] : Hayward E et Hubell J,"the albedo of various materials for 1 MeV proton", *Phys Rev*. 93, 955-956, 1954.

[5]: Caswell RS, Coyne JJ: Interaction of Neutrons and Secondary Charged Particles with Tissue : Secondary Particle Spectra, *Radia. Res*. 52(3), 448-470 (1972).

[6] : 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).

[7] : 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^{15} et 10^{-12s}, *J. Chim. Phys.* 90, 671-679, (1993).

[8] : 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).

[9]: 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).

[10]: 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).

[11]: 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).

[12]: B. Gervais. Transport d'ions hydrogénoïdes, émission d'électrons et radiolyse de l'eau : trois aspects de l'interaction des ions rapides avec la matière condensée. *Mémoire de HDR, Université de Caen*, 2005.

[13]: B. Gervais, M. Beuve, G. H. Olivera, M. E. Galassi, and R. D. Rivarola. Production of HO2 and O2 by multiple ionization in water radiolysis by swift carbon ions. *Chem. Phys. Let.,* 410 :330–334, 2005

[14]: B. Gervais, M. Beuve, G. H. Olivera, and M. E. Galassi. Numerical simulation of multiple ionization and high LET effets in liquid water radiolysis. *Radiat. Phys. Chem.*, 75 :493–513, 2006.

[15]: V. Cobut, Y. Frongillo, J. P. Patau, , T. Goulet, M.-J. Fraser, , and J.-P. Jay-Gérin. Monte carlo simulation of fast electron and proton tracks in liquid water - *I.Physical and physicochemical aspects. Radiat. Phys. Chem.*, 51 :229–243, 1998.

[16]: N. J. B. Green, M. J. Pilling, S. M. Pimblott, and P. Clifford. Stochastic modeling of fast kinetics in a radiation track. *J. Phys. Chem.*, 94 :251–258, 1990.

[17]: 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).

[18]: A. Colliaux. Implication de l'oxygène et des anti-oxydants dans le processus de radiolyse de l'eau induit par l'irradiation aux ions de haute énergie : simulations numériques pour la radiobiologie, *Université Claude Bernard Lyon I*, 2009.

[19]: 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).

[20]: 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).

[21]: 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).

[22]: 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).

[23]: 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).

[24]: M. Terrissol : Modelling of radiation damage by 125I on a nucleosome, *Int. J.Radiat. Biol.* 66(5), 47-451, (1994).

[25]: 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).

[26]: 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).

[27]: 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).

[28]: 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).

[29]: MCNP – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Judith F.Briesmeister, *Editor. 18* December (2000).

[30]: GEANT4—a simulation toolkit. Nuclear Instruments and Methods in *Physics Research A 506* (2003) 250–303.

[31]: 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).

[32]: GEANT4—a simulation toolkit. Nuclear Instruments and Methods in *Physics Research A 506* (2003) 250–303.

[33]: Site internet Geant4**:** http://geant4.web.cern.ch/geant4/support/download.shtml.

[34] : Physics Reference Manual Version: Geant4.9.2 (19 December 2008) available at http://geant4.web.cern.ch/geant4/support/userdocuments.shtml

[35] : S Elles, V N Ivanchenko, M Maire, L Urban ; « Geant4 and Fano cavity test: where are we?" *LAPP-TECH*-2007-04.

[36] : L Urban; "A Model for Multiple scattering in Geant4", *CERN-OPEN*-2006-077, (2006).

[37] : S. Chauvie, Z. Francis, S. Guatelli, S. Incerti, B. Mascialino, G. Montarou, Ph. Moretto, P. Nieminen, M. G. Pia (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 **(**2006**)** 652-689.

[38] : H. Aouchiche, C. Champion and D. Oubaziz, Electron and positron elastic scattering in gaseous and liquid water: A comparative study, *Radiation Physics and Chemistry* Volume 77, Issue 2, February 2008, Pages 107-114.

[39] : Geant4 DNA processes , https://twiki.cern.ch/twiki/bin/view/Geant4/LoweProcesses.

Chapitre VI : Analyse microdosimétrique des processus électromagnétiques de Geant4.

1. Utilisation de $t(x)$ comme outil physique d'analyse microdosimétrique :

Nous avons vu que l'outil de simulation Geant4 offre une large variété de processus et de possibilités pour la simulation des interactions des particules avec la matière. L'utilisateur doit choisir les processus les mieux adaptés pour la simulation souhaitée en fonction de l'application désirée.

Dans les simulations du domaine des hautes énergies, les interactions aux faibles distances ne sont pas d'un grand intérêt pour l'interprétation des résultats. Par conséquent, les processus « Standardss » sont adaptés à ce type d'applications avec la possibilité de changer les paramètres de ces processus comme l'énergie de coupure ou les paramètres « *dRoverRange* » et « *FinalRange* ».

Pour les applications médicales et radiobiologiques, l'énergie des particules utilisées est plus faible et les dépôts d'énergie aux faibles distances deviennent importants pour l'interprétation des résultats.

Il est donc nécessaire d'utiliser des processus et des paramètres plus adaptés à ce type de simulations. Nous avons vu que certains processus de Geant4 disposent de quelques paramètres qui permettent à l'utilisateur d'optimiser l'efficacité de sa simulation. Mais cela requiert une bonne connaissance de la définition de ces paramètres et des conséquences que leurs changements peuvent engendrer sur les résultats des calculs. C'est pourquoi nous avons choisi d'effectuer une analyse de la capacité des trois types de processus électromagnétiques (« Standardss », « basse énergie » et « Geant4 DNA ») à effectuer des simulations à l'échelle micrométrique et nanométriques en étudiant l'influence de leurs paramètres sur les résultats à cette échelle. Pour effectuer cette analyse, nous avons utilisé un outil extrait des concepts et des formalismes de base de la microdosimétrie qui est la fonction de proximité $t(x)$.

1.1. La fonction de proximité $t(x)$:

La définition de cette fonction a été donnée dans le chapitre III (voir 2.2.c). Nous avons choisi cette fonction pour sa capacité à décrire la topologie des dépôts d'énergie de la trace. En effet, $t(x)$ représente la distribution des distances entre les paires de points de transfert d'énergie.

En 1973, *Boag* [1] a émis l'hypothèse qu'une fonction représentant la distribution de probabilité de toutes les distances entre les points de transfert d'énergie dans la trace d'une particule chargée aurait un intérêt biologique. Cette fonction a été introduite en radiobiologie dans le cadre du modèle TDRA, par *Kellerer et Rossi* [2] en 1978 pour estimer le nombre de lésions létales formées à partir de la combinaison de deux sublésions situées dans le volume sensible de la cellule.

Le succès rencontré par ce modèle a fait que cette fonction a été utilisée par d'autres groupes dans différentes conditions d'irradiation, notamment par *Brenner et al* [3] en 1994, *Wuu et Zaider* [4] en 1998 et par *R.Tachereau et al* [5] *en 2003*. Elle a aussi été utilisée comme un outil d'analyse microdosimétrique des

traces par *Chen et Kellerer* [6] [7] [8] en 1996, 2003 et en 2006. On peut ainsi trouver dans la littérature des exemples de la fonction $t(x)$ calculée pour différentes particules et différentes énergies.

La partie (a) de la figure (6.1) représente quelques exemples de fonctions $t(x)$ calculées pour différentes énergies de photons et la partie (b) une fonction $t(x)$ calculée pour un segment de 3.5 µm d'une trace d'un proton de 0.75 MeV dans l'eau.

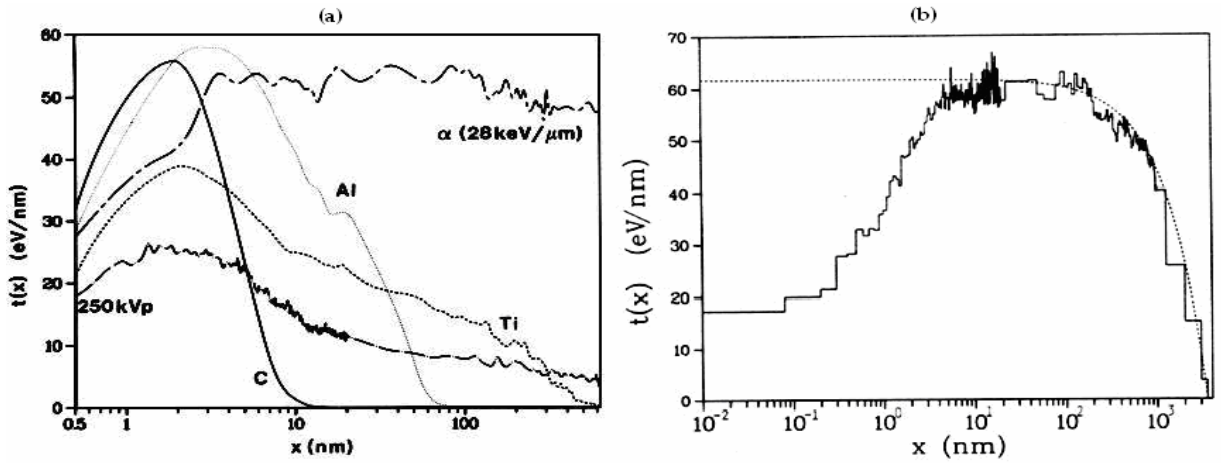


Figure (6.1): *Partie (a): $t(x)$ calculée pour différents X de faible énergie caractéristiques de divers éléments (C, 0.3 keV, Al, 1.5 keV; Ti, 4.5 keV), ainsi que pour des rayons X d'énergie plus élevée (250 KV) et des particules α de TEL=28 KeV/µm (Brenner et Zaider 1984b* [9]*). Partie (b) : $t(x)$ pour un segment de 3.5 µm d'un proton de 750 keV (Brenner et Zaider 1984a* [10]).

La courbe représentée en pointillés sur la partie (b) de la figure (6.1) est calculée avec une approximation dite « approximation du TEL ». Dans cette approximation on suppose que le TEL est constant le long du segment de trace considéré. De plus, l'extension radiale de la trace est négligée, ce qui revient à considérer celle-ci comme une ligne droite. En posant ces approximations, la fonction $t(x)$ peut être estimée par :

$$t(x) = 2L \tag{6.1}$$

Où L est le TEL de la particule incidente. On peut constater que pour des distances supérieures à 10 nm, l'équation (6.1) reproduit de manière assez satisfaisante la fonction $t(x)$ calculée à partir d'une trace simulée. En dessous des 10 nm, la fonction $t(x)$ est déterminée essentiellement par les électrons delta. Donc, cette distance seuil qui est de 10 nm dans ce cas, dépend du spectre des électrons delta produit par la particule incidente et par conséquent de l'énergie de celle-ci. Plus l'énergie des électrons delta éjectés est élevée, plus leur contribution à la fonction $t(x)$ est importante.

Afin de déterminer la contribution des deltas et estimer la distance à partir de laquelle l'équation (6.1) peut être utilisée. *Kellerer et Chmelevsky* [11] ont proposé en 1975, une décomposition de la fonction $t(x)$ en deux composantes:

$$t(x) = t_\delta(x) + t_a(x) \tag{6.2}$$

- La composante $t_\delta(x)$ représente la contribution de chaque électron delta éjecté par la particule incidente à la fonction totale $t(x)$. Cette contribution est indépendante du TEL de la particule mais elle liée à la vitesse de celle-ci.
- La composante $t_a(x)$ représente la contribution de la structure de trace de la particule incidente. Elle est dépendante du TEL de celle-ci.

En pratique, la composante $t_\delta(x)$ est calculée en ne prenant en compte que les distances qui séparent les points de transfert d'énergie appartenant à la trace du même électron delta. Ceci est équivalent à considérer une trace fictive constituée des mêmes transferts d'énergie que la vraie trace mais en écartant les traces des deltas jusqu'à ce que le TEL devienne infiniment petit.

Quand à la composante $t_a(x)$ elle peut être calculée en considérant une trace fictive contenant les mêmes transferts d'énergie et ayant une distribution radiale identique à celle de la trace réelle. Ceci est équivalent à distribuer les points de transfert d'énergie uniformément autour de l'axe de la trace de la particule tout en gardant la même distribution radiale que la trace originale.

Les détails du calcul de ces deux composantes sont présentés dans l'annexe III.

La figure (6.2) représente quelques fonctions $t(x)$ et leurs deux composantes, calculées pour différentes particules ayant la même énergie de 6.6 MeV/n, donc la même vitesse.

- On remarque que les fonctions $t(x)$ des deux particules possèdent une composante $t_\delta(x)$ identique et que la composante $t_a(x)$ varie d'une particule à une autre avec la variation du TEL.

- On constate que plus les ions sont lourds (TEL élevé à même vitesse) plus la composante $t_a(x)$ devient supérieure à $t_\delta(x)$.

Cette décomposition peut nous permettre ainsi de définir le domaine des distances (la taille de la cible) dans lequel la contribution des traces des électrons deltas peut être négligée devant celle du cœur de trace. Elle permet aussi de déduire la fonction de proximité d'une particule en connaissant la fonction d'une autre particule ayant la même vitesse (donc le même spectre d'électrons deltas) par :

$$t'(x) = t_\delta(x) + \frac{L}{L'} t_a(x) \tag{6.3}$$

Où $t'(x)$ est la fonction de la particule dont le TEL est égal à L'. $t_\delta(x)$ et $t_a(x)$ sont les composantes de la fonction $t(x)$ de la particule dont le TEL est de L.

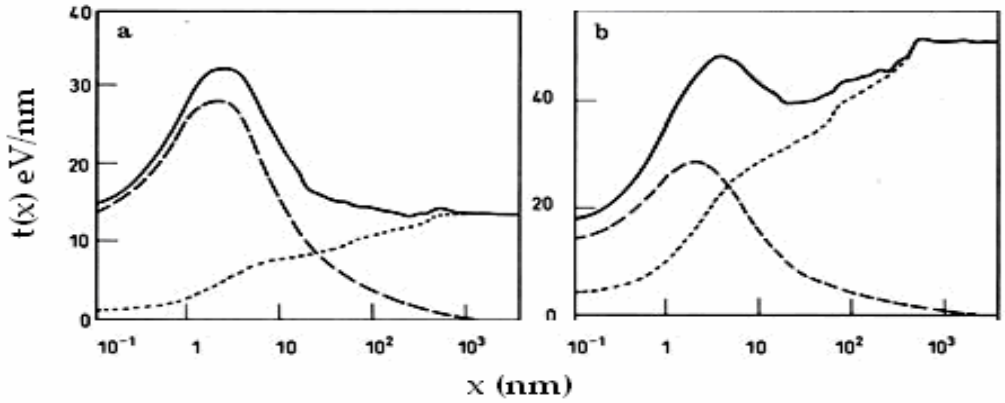


Figure (6.2) : *Quelques exemples de la fonction $t(x)$ (en trait continue épais) et ces deux composantes $t_\delta(x)$ (en trait discontinus) et $t_a(x)$ (en pointillés) pour un segment de trace de différentes particules d'énergie 6.6 MeV/n (avec : figure a pour ^2H et figure b pour ^4He). Figure adaptée de (Zaider et Rossi* [12]*).*

1.2 Relation entre la fonction $t(x)$ et les grandeurs microdosimétriques:

Une relation entre $t(x)$ et les grandeurs de la microdosimétrie a été proposée par *Kellerer* et *Chmelevsky* [13] *(1975a)*. Cette relation permet de déduire, à partir de la fonction $t(x)$, les grandeurs moyennes de l'énergie spécifique $\overline{z}_D$ et de l'énergie linéale $\overline{y}_D$ dans un volume de géométrie définie :

$$\bar{z}_D = \frac{1}{m}\int \frac{t(x)s(x)}{4\pi x^2}dx \qquad (6.4)$$

La fonction $s(x)$ caractérise la géométrie du volume cible. La grandeur $\frac{s(x)}{V}dx$ représente la probabilité que deux points choisis au hasard dans le volume V soient séparés d'une distance comprise entre x et $x + dx$.

Dans le cas particulier d'une cible sphérique, Les fonctions $s(x)$ et $U(x)$ sont données par l'équation (3.70) et (3.72) dans le chapitre (III). En remplaçant ces expressions dans l'équation (6.4), on obtient :

$$\overline{z}_D = \frac{1}{m}\int_0^{2r} t(x)u(x)dx \qquad (6.5)$$

et

$$\overline{y}_D = \frac{1}{\overline{\ell}}\int_0^{2r} t(x)u(x)dx \qquad (6.6)$$

Où m est la masse du volume et $\overline{\ell}$ est la longueur moyenne des cordes dans le volume. Les démonstrations des équations (6.5) et (6.6) sont présentées dans l'annexe II.

Les relations données par les équations (6.5) et (6.6) permettent ainsi de calculer les valeurs moyennes des grandeurs microdosimétriques sans passer par le calcul de leurs distributions. Ceci présente l'avantage

d'éviter l'utilisation des processus de tirage aléatoire de sphères pour calculer les distributions de z et de y ; méthode coûteuse en temps de calcul.

1.3 Les caractéristiques de la fonction $t(x)$:

Avant d'utiliser la fonction $t(x)$ pour effectuer l'analyse des différents types de processus de Geant4, nous avons choisi d'effectuer quelques tests afin de mieux cerner le comportement de cette fonction sous différentes conditions.

Influence de la géométrie du volume :

Nous avons généré un segment de trace d'un proton de 10 MeV à l'aide des processus physiques de Geant4 ADN. Le type de processus utilisé dans la simulation n'a pas d'importance dans ce cas, puisque le but recherché par cette simulation n'est pas d'analyser les processus, mais la fonction $t(x)$. Ces traces ayant déjà été générées pour une autre étude avec les processus de Geant4 ADN, nous avons choisi de les réutiliser pour cette étude.

Les points de transfert d'énergie de ce segment de trace sont ensuite redistribués uniformément (on change leur position mais pas la valeur de l'énergie) dans des volumes de formes et de tailles différentes afin d'observer le comportement de la fonction de proximité en fonction de la géométrie et des dimensions du volume sensible.

Les courbes bleue, marron et rouge sur la partie (a) de la figure (6.3) représentent respectivement, les fonctions $t(x)$ pour une redistribution uniforme des points de dépôt d'énergie dans des sphères de diamètre 0.5 µm, 2 µm et 10 µm.

Les distances maximales entre les points correspondent à la taille maximale des diamètres des sphères. Plus la taille du volume est petite, plus la densité des dépôts d'énergie est élevée et les points sont proches les uns des autres. On observe donc des valeurs de $t(x)$ pour des distances minimales proches de 2 nm pour la sphère de diamètre d=0.5 µm, de 20 nm pour la sphère de 2 µm et des valeurs de $t(x)$ à des distances de l'ordre de 200 nm pour la sphère de 10 µm de diamètre.

Sur la partie (b) de la figure (6.3) sont représentées les courbes de $t(x)$ pour une redistribution uniforme des points de transfert dans des cylindres de longueur de 40 µm et de diamètre 0.5 µm pour la courbe bleue, de 2 µm pour la marron et de 10 µm pour la rouge.

On observe le même effet que dans le cas des sphères, lorsque l'on augmente la densité des dépôts d'énergie. On remarque aussi que la forme de $t(x)$ est différente suivant la géométrie du volume contenant les points de transfert.

Dans le cas des cylindres, la fonction $t(x)$ peut être décomposée en deux composantes, une liée au diamètre du cylindre donc limitée par celui-ci (0.5 µm pour la courbe bleue, 2 µm pour marron et 10 µm pour la rouge) et l'autre liée à la longueur du cylindre de 40 µm qui est la même pour les trois cas.

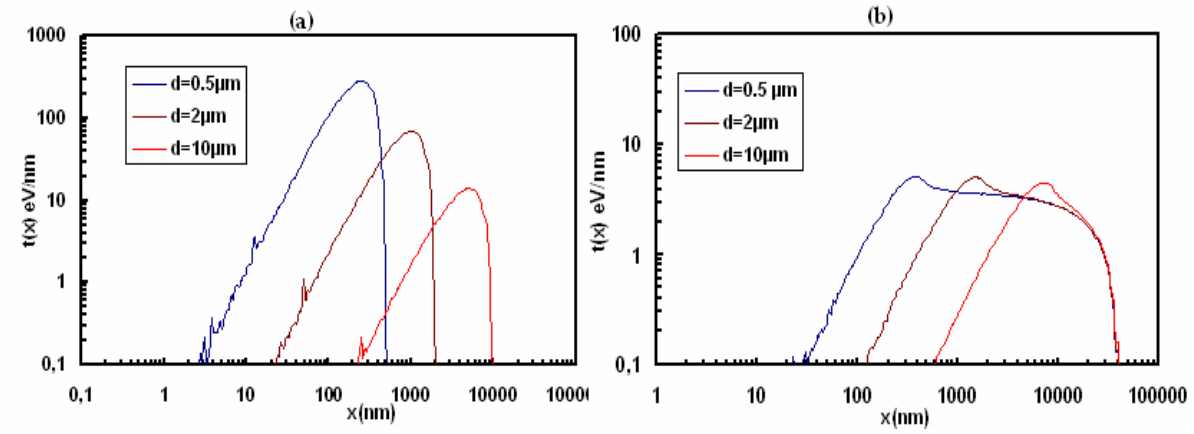


Figure (6.3) : *figure de gauche $t(x)$ pour des points de dépôts distribués uniformément dans des sphères de diamètre d (d=0.5µm courbe bleue, d=2µm courbe marron, d= 10µm courbe rouge). Figure de droite $t(x)$ pour une redistribution uniforme dans des cylindres de longueur l=40µm et de diamètre d (d=0.5µm courbe bleue, d=2µm courbe marron, d= 10µm courbe rouge).*

On peut appeler, la première composante de $t(x)$ la composante radiale $t_r(x)$ et la deuxième, la composante longitudinale $t_l(x)$.

La première composante peut être observée dans le cas des radiations de faible TEL, tel que les électrons de faible énergie et des rayons X ou gamma. En effet, dans ce cas, les traces n'ont pas une extension longitudinale importante; les diffusions élastiques dans le milieu font que les points de transfert générés par ces traces peuvent être contenus dans un volume sphérique.

Pour le cas des particules à haut TEL comme les protons et les ions, les diffusions ne changent pas, significativement la trajectoire de ces traces. Ceci donne une forme cylindrique à la trace ayant ainsi une extension longitudinale (due à la trajectoire de la particule incidente) et radiale (due aux particules secondaires).

<u>La composante à</u> $x = 0$:

Il est important de noter que les fonctions $t(x)$ et $T(x)$ calculées par l'équation (3.67) et (3.68) tiennent compte de tous les couples de points (i,k) et (k,i) en incluant le cas de $i = k$. Donc, les fonctions $T(x)$ et $t(x)$ présentent une composante pour $x = 0$.

Cette composante n'est pas visible sur les figures présentées en échelle logarithmique dans les figures précédentes. Pour une trace donnée contenue entièrement dans un volume donné, la composante $t(0)$ est identique quelques soit la forme et la taille du volume considéré car elle ne dépend que du nombre de points de dépôts d'énergie et des énergies déposée en ces points. Par conséquent, la fonction de proximité inclut une fonction de Dirac en $x = 0$, qui est proportionnel à la moyenne pondérée de l'énergie transférée :

$$t(x) = T(0)\delta(x) + ... \qquad \text{avec } T(0) = \frac{\sum_i \varepsilon_i^2}{\sum_i \varepsilon_i} \tag{6.7}$$

Nous avons choisi de ne pas faire figurer cette composante sur les représentations graphiques de $t(x)$, mais il est important de ne pas la négliger, notamment lors du calcul de $T(x)$.

2. Analyse microdosimétrique des processus électromagnétiques de Geant4 pour des électrons de faible énergie:

Nous avons utilisé la fonction $t(x)$ pour mener une analyse détaillée des trois types de modèles électromagnétiques de l'outil Geant4, dans le cadre d'une application en microdosimétrie.
L'influence de chaque paramètre de ces processus est ainsi testée dans le but de déterminer les valeurs les plus adaptées à une application en radiobiologie.

Les résultats obtenus avec Geant4 sont confrontés aux résultats publiés par *Chen* et *al* [14] en *2006*. Ces derniers ont effectué le calcul des fonctions de proximité pour une large gamme des énergies d'électrons allant de 100 eV à 10 MeV. Les traces de leurs électrons ont été générées avec le code Monte-Carlo de *Zaider et al* [15]. Cette comparaison n'est bien sûr pas une validation expérimentale mais constitue un test significatif avec un modèle dédié relativement précis.

2.1. Utilisation des processus « Standardss» de Geant4 :

Nous avons générés des traces d'électrons de 10 KeV en utilisant les processus « Standardss» de Geant4 et en variant les différents paramètres utilisés par les modèles physiques.

• **Influence de l'énergie de coupure (seuil de production de secondaires) :**

Les traces des électrons sont générées dans un volume constitué d'eau. Les processus physiques pris en compte lors du suivi de ces électrons sont :

- L'ionisation avec les deux types d'actions que sont l'action continue et l'action discrète. Rappelons que la première ayant le rôle de calculer l'énergie perdue par la particule incidente le long du « step ». Cette énergie correspond aux électrons secondaires non crées car leur énergie est inférieure à l'énergie de coupure. La deuxième action correspond à la génération des électrons secondaires ayant une énergie supérieure à l'énergie de coupure.

- Le Bremsstrahlung qui modélise la production des rayonnements gamma de freinage. La contribution de ce processus est négligeable dans notre cas car l'énergie des électrons est trop faible pour produire des rayonnements de freinage important.

Nous avons choisi dans un premier temps de désactiver le processus de diffusion Coulombienne multiple. L'influence des paramètres de ce processus sera étudiée par la suite.

La figure (6.4) représente les résultats obtenus avec les processus « Standardss » de Geant4 en comparaison avec ceux obtenus par *Chen et al*. La première observation sur cette figure est que les deux fonctions $t(x)$ obtenues avec les deux valeurs différentes de l'énergie de coupure sont différentes de celle de *Chen et al*.

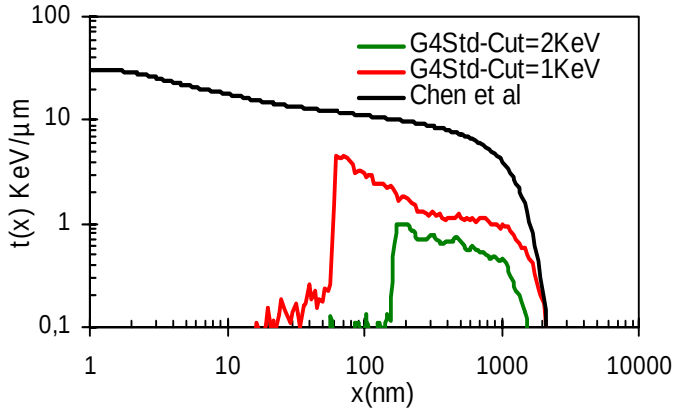


Figure (6.4) : *Fonctions de proximité $t(x)$ obtenues avec les processus « Standardss » de Geant4 pour une valeur de l'énergie de coupure de 1 KeV (courbe rouge) et 2 KeV (courbe verte), comparées à celle obtenue par Chen et al (courbe en noir).*

On constate que les deux fonctions présentent une coupure en dessous de laquelle la fonction $t(x)$ est nulle. Cette coupure intervient à des distances différentes entre la fonction calculée avec une énergie de coupure de 1 KeV et celle avec 2 KeV. En effet la courbe représentant les résultats pour 1 KeV est nulle en dessous d'une distance de 60 nm et celle représentant les résultats pour 2 KeV est nulle en dessous de ~200 nm. Ces deux échelles de distances correspondent respectivement aux parcours dans l'eau d'électrons ayant une énergie égale à ces énergies de coupure.

La figure (6.5) représente le parcours des électrons en fonction de leur énergie dans l'eau. Ce parcours est calculé avec les processus « Standardss » de Geant4. Le calcul est effectué en désactivant le processus de diffusions Coulombiennes multiples :

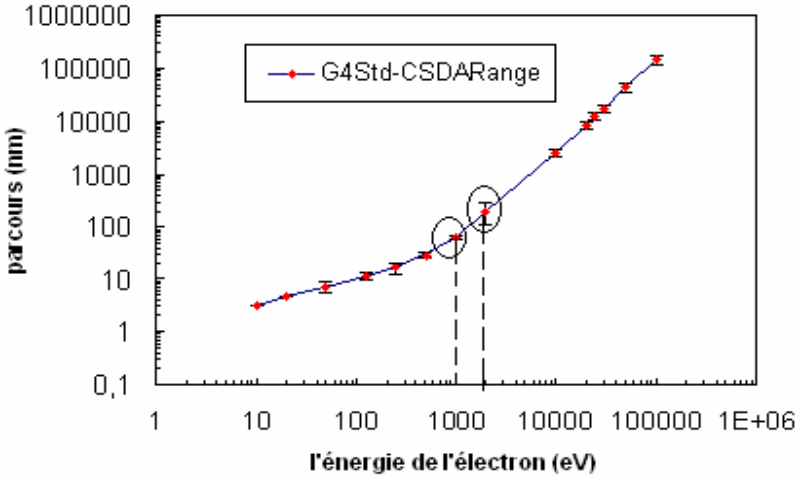


Figure (6.5) : *Parcours des électrons en fonction de leur énergie dans l'eau, calculés avec les processus « Standardss » de Geant4, en désactivant le processus de diffusion Coulombienne multiple. « CSDA : Continuous Slowing Down Action ». Ce mode correspond au mode de suivi de trace sans les diffusions. Les points entourés (60nm et 200nm) correspondent respectivement au parcours d'un électron de 1 KeV et de 2 KeV.*

• **Influence des paramètres de la fonction « *Step* »:**

Dans cette section nous nous focaliserons sur l'influence des paramètres de la fonction « step » sur la distribution spatiale des dépôts d'énergie dans le milieu à travers la fonction $t(x)$. Les traces des électrons sont générées dans les mêmes conditions que la simulation précédente. Afin d'étudier l'influence de chaque paramètre (*dRoverRange* qui représente la fraction maximale du parcours de l'électron que celui-ci peut effectuer en un « step ». et *FinalRange* qui représente la limite pour la réduction progressive de la longueur du « step ») séparément, nous avons procédé en deux étapes :

Etape 1 **:** Elle vise à analyser l'influence du paramètre « *FinalRange* ». Pour cela, nous avons fixé la valeur du « *dRoverRange* » à sa valeur par défaut de 0.2 et nous avons fait varier la valeur de « *FinalRange* » et calculé la fonction $t(x)$ correspondante à chaque valeur de « *FinalRange* ».

Les résultats obtenus avec les différentes valeurs du « *FinalRange* » sont représentés sur la figure (6.6). On constate que plus la valeur du « *FinalRange* » diminue, plus la fonction $t(x)$ se rapproche de celle obtenue par *Chen et al*, particulièrement aux distances supérieures à 100 nm. De plus, la composante aux faibles distances de $t(x)$ devient de plus en plus importante en diminuant « *FinalRange* ».

Ce comportement peut être expliqué par le rôle que joue ce paramètre dans la détermination de la longueur des « step» des électrons. Ce paramètre « *FinalRange* » correspond au seuil en dessous duquel la fonction « *step* » n'impose plus la limitation du pas de la particule donnée dans le chapitre V par l'équation (5.6) et rappelée ci-dessous :

$$\frac{pas}{Parcours} < dRoverRange \tag{6.8}$$

Ainsi plus le paramètre «*FinalRange*» diminue plus la fonction « *Step* » intervient sur une partie importante du parcours de l'électron. Ceci induit une augmentation du nombre de « step » dont la longueur est déterminée par la condition de l'équation (6.8).

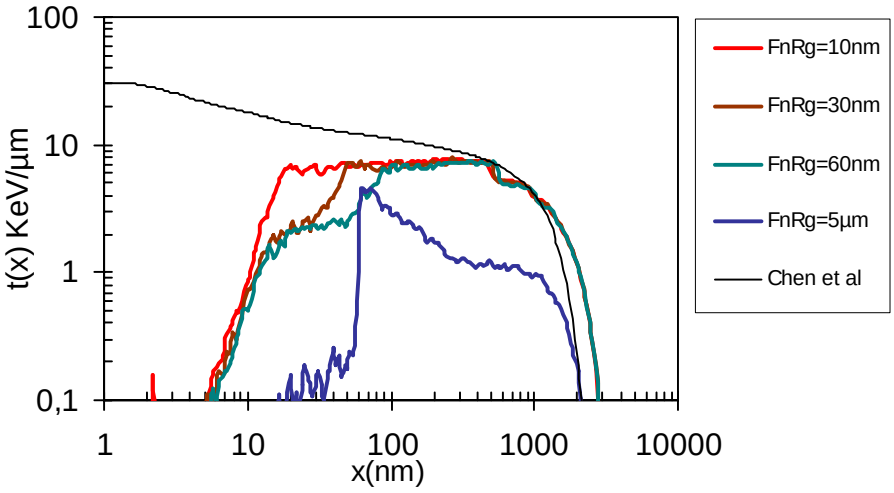


Figure (6.6) : *Influence du paramètre "dRoverRange" sur la fonction de proximité $t(x)$ pour une valeur de "FinalRange" fixe.*

La courbe en bleu de la figure (6.6) est identique à celle en rouge de la figure (6.4). Or la première est calculée pour la valeur par défaut du paramètre «*FinalRange*» de 100 µm et la deuxième pour une valeur du paramètre «*FinalRange*» de 5 µm, sachant que le parcours d'un électron de 10 KeV dans l'eau est estimé à ~ 3 µm. Cette invariance de $t(x)$ s'explique par le fait que lorsque la valeur du « *FinalRange*» est supérieure au parcours de l'électron, Geant4 n'impose aucune limite à la longueur du « step». Donc, l'équation (6.8) n'est pas appliquée dans les deux cas.

Cette première étape nous conduit à tirer une première conclusion : la fonction de proximité $t(x)$ calculée avec les processus Standardss de Geant4 peut être améliorée en changeant la valeur définie par défaut du paramètre « *FinalRange* ». De plus, si la valeur du paramètre « *FinalRange* » est supérieure à celle du parcours de la particule, la longueur des « step» de celle-ci n'est déterminée que par la composante discrète du processus d'ionisation car la fonction « *Step* » n'intervient pas, dans ce cas de figure.

Etape 2 : Elle vise à analyser l'influence du paramètre « *dRoverRange* ».

Nous avons choisi de fixer la valeur du paramètre « *FinalRange* » à 60 nm ; c'est-à-dire une valeur qui est équivalente au parcours d'un électron ayant une énergie égale à l'énergie de coupure (1 KeV). Puis nous avons fait varier les valeurs du paramètre « *dRoverRange* » et calculé la fonction $t(x)$ pour chaque valeur.

La figure (6.7) représente les résultats obtenus pour ces différentes valeurs de « *dRoverRange* ». On constate que la fonction $t(x)$ calculée avec une valeur de « *dRoverRange* » égale à 1 est identique à celle obtenue précédemment avec une valeur du paramètre « *FinalRange* » supérieure au parcours des électrons. En effet ce résultat est cohérent avec la définition du paramètre « *dRoverRange* ». Celui-ci représente la fraction du parcours à laquelle la longueur du « step » de l'électron est limitée. En remplaçant le « *dRoverRange* » par 1 dans l'équation (6.8), on obtient une longueur maximum du « step » égale au parcours de l'électron. Ceci est équivalent à n'imposer aucune limite à la longueur du « step », comme dans le cas où le paramètre « *FinalRange*» est supérieur au parcours.

Cependant, la variation de la valeur du paramètre « *dRoverRange* » en dessous de 1 n'influence pas significativement la fonction $t(x)$.

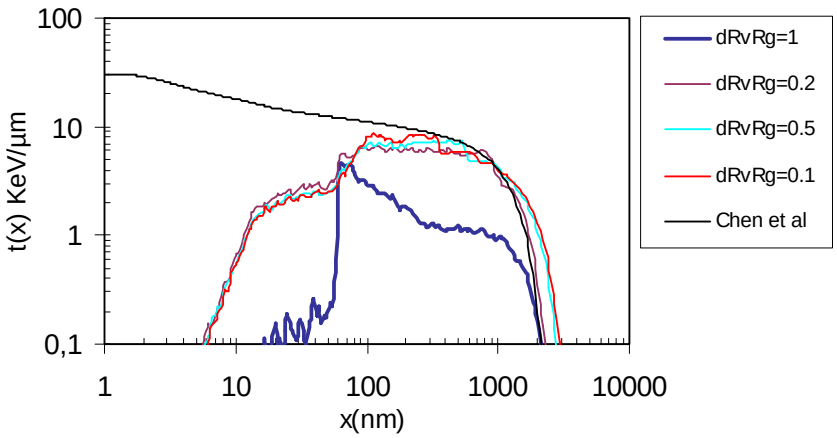


Figure (6.7) **:** *Influence du paramètre « dRoverRange » sur la fonction de proximité $t(x)$ pour une valeur de « FinalRange » fixe.*

On peut déduire de ces analyses des deux paramètres « *dRoverRange* » et « *FinalRange* » que la variation de ces valeurs influence fortement, la distribution spatiale des dépôts d'énergie à l'échelle nanométrique. La valeur du paramètre « *FinalRange* » (100µm) définie par défaut dans Geant4 est une valeur qui n'est pas adaptée pour le suivi des électrons de faible énergie (en dessous de ~ 100 KeV dans l'eau).

Nous allons fixer la valeur du paramètre « *FinalRange* » à 60 nm dans la suite de cette étude. Le choix de cette valeur est justifié par la limite intrinsèque des processus « Standardss » comme l'ionisation. Cette limite est l'énergie seuil de production de secondaires (ou énergie de coupure). Cependant, nous allons garder la valeur du paramètre « *dRoverRange* » à sa valeur par défaut de 0.2, car celle-ci n'influence pas significativement la longueur des pas des électrons de cette énergie (10 KeV).

- **<u>Influence des processus des diffusions Coulombiennes de Geant4 :</u>**

Dans cette partie les traces des électrons sont maintenant générées en activant le processus de diffusion Coulombienne. Nous avons présenté brièvement les deux types de processus proposés par Geant4 pour simuler les diffusions des électrons sous l'influence du champ Coulombien de la cible dans le chapitre (IV) (voir IV.3.2).

Le premier est appelé « processus de diffusion Coulombienne Multiple ». Le mot « multiple » est ajouté à cette nomination pour faire référence au faite que ce processus regroupe plusieurs diffusions en une seule qui intervient à la fin du « step» (figure (5.5) du chapitre IV). Contrairement au deuxième type, appelé « processus de diffusion Coulombienne unique » qui simule les diffusions subies par les électrons une par une. La deuxième différence importante entre ces deux processus réside dans leur rôle dans la détermination de la longueur du « step». En effet, le processus des diffusions multiples n'engendre pas de dépôt d'énergie; il n'intervient que sur la position finale de ce dépôt d'énergie et il ne participe pas à la détermination de la longueur du « step » (sauf quand la particule est proche des bords d'un volume). Par contre, le processus de diffusion Coulombienne unique est un processus physique qui engendre un dépôt d'énergie et qui, par conséquent, participe en concurrence avec les autres processus (Ionisation et Bremstrahlung) à la détermination de la longueur du « step ».

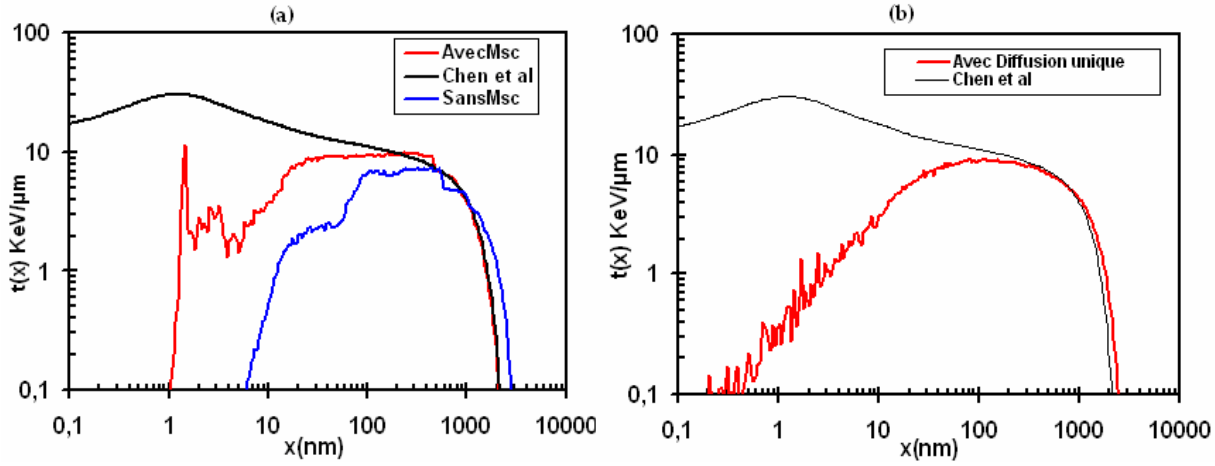


***Figure (6.8)** : La partie (a) représente les fonctions de proximité calculées avec les processus Standardss de Geant4 en utilisant les paramètres dRoverRange= 0.2 et FinalRange=60 nm, et en utilisant le processus de diffusions multiples (courbe en rouge) et sans le processus de diffusions multiples (courbe en bleu). La partie (b) représente la comparaison entre la fonction $t(x)$ calculée avec les mêmes paramètres que (a) mais en utilisant le processus de diffusion Coulombienne unique (courbe en rouge).*

La Figure (6.8) illustre les résultats obtenus avec les deux types de processus de diffusions Coulombiennes. La partie (a) de la figure représente la comparaison des résultats de Geant4 en utilisant le processus de diffusion Coulombienne multiple (courbe en rouge) et la fonction $t(x)$ calculée sans prendre en compte les diffusions Coulombiennes et en fixant le paramètre « *dRoverRange* » à 0.2 et le paramètre « *FinalRange* » à 60 nm (courbe en rouge) avec les calculs de *Chen et al* (courbe en noir).

On observe un décalage entre la valeur de la distance minimum séparant deux points de dépôt d'énergie et un décalage entre la valeur de la distance à laquelle la coupure de $t(x)$ apparaît. Ceci est observé lorsque le processus de diffusion multiple est désactivé. Ces deux distances sont inférieures aux distances obtenues lorsque la fonction $t(x)$ est calculée avec le processus de diffusion Coulombienne multiple.

Dans ce dernier cas, on observe une distance à laquelle la coupure de $t(x)$ est inférieure à celle observée dans le cas de simulation sans le processus de diffusions multiples. Ces décalages peuvent être expliqués par la méthode adoptée par ce processus pour modéliser les diffusions multiples des électrons.

La figure (5.5) du chapitre V qui illustre cette méthode de regroupement de plusieurs diffusions en une seule montre bien que les points de transfert d'énergie seront rapprochés les un des autres par l'effet de ce processus ce qui explique le décalage vers les faibles distances de la fonction $t(x)$ calculée avec ce processus.

La partie (b) de la figure représente la comparaison entre la fonction $t(x)$ calculée en remplaçant le processus des diffusions multiples par le processus de diffusion Coulombienne unique.

On constate que la forme de la fonction $t(x)$ devient plus régulière et présente une meilleure concordance avec celle de *Chen et al*. Ceci s'explique par le fait que ce processus participe à la détermination de la longueur des « step » des électrons. Comme la diffusion coulombienne est un processus prépondérant dans le cas des électrons, alors une grande fraction de l'énergie déposée par les électrons est déposée par ce processus.

Ceci se confirme par l'observation de la figure (6.9) qui représente une comparaison entre deux fonctions $t(x)$ calculées avec le processus de diffusion Coulombienne unique. La fonction représentée en vert est calculée avec les valeurs par défaut de la fonction « *Step* » (« *dRoverRange* »=0.2 et « *FinalRange* »=100 μm) et la fonction représentée en orange est calculée avec un paramètre « *dRoverRange* »=0.2 et un paramètre « *FinalRange* »=10 nm.

On constate que la différence entre les deux fonctions $t(x)$ est négligeable ce qui traduit la faible influence des paramètres « *dRoverRange* » *et* « *FinalRange* » sur la longueur des « step » et par conséquent sur la distribution spatiale des dépôts d'énergie à l'échelle microscopique, lorsque le processus de diffusion Coulombienne unique est utilisé.

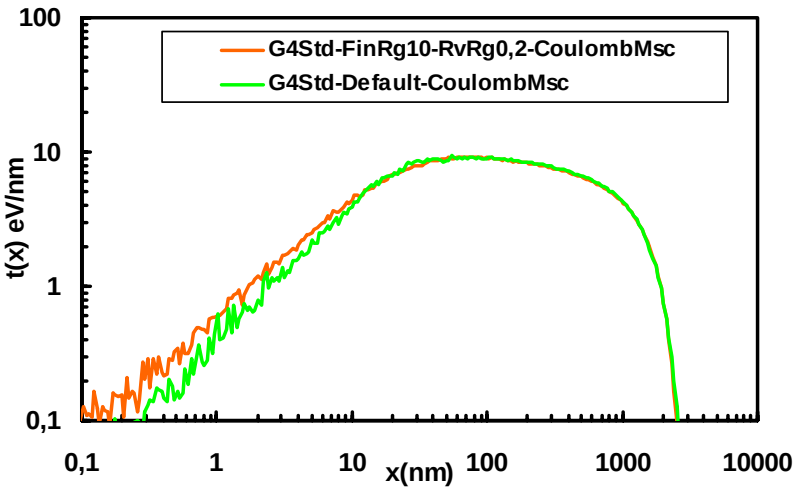


***Figure (6.9)* :** *comparaison de deux fonctions $t(x)$ calculées avec le processus de diffusion Coulombienne unique. La fonction représentée en vert est calculée avec les valeurs par défaut de la fonction « step » (dRoverRange=0.2 et FinalRange=100 µm) et celle représentée en orange est calculée avec un dRoverRange=0.2 et FinalRange=10 nm.*

Ainsi, on peut conclure à partir de cette comparaison que les deux types de processus de diffusions Coulombiennes proposés par Geant4 « Standardss » influencent fortement la distribution spatiale des dépôts d'énergie des électrons de faible énergie.

Mais leurs influences sont différentes, le processus des diffusions de type multiples ne participe pas à la détermination de la longueur des « step », mais intervient sur la position des points de dépôt d'énergie ; ce qui provoque un rapprochement des points de transfert d'énergie.

Contrairement au cas du processus de type unique qui intervient sur la position des points et sur l'énergie déposée à ces points. Par conséquent, lorsque le processus de diffusion unique est utilisé, la distribution des dépôts d'énergie devient insensible aux variations des paramètres « *dRoverRange* » et « *FinalRange* » de la fonction « *step* ».

2.2. Utilisation des processus « basse énergie »de Geant4 :

Dans le cas de l'analyse du modèle « basse énergie » de Geant4, les traces des électrons ont été générées en utilisant les même processus physiques que dans le cas des processus « Standardss » (Ionisation, Bremsstrahlung, Diffusions Coulombiennes).

Cependant les sections efficaces utilisées par ces processus sont différentes de celles utilisées par les processus « Standardss », excepté pour le cas des diffusions coulombiennes où le même processus est utilisé par ces deux modèles électromagnétiques de Geant4.

Les caractéristiques du processus d'ionisation de « basse énergie » de Geant4 sont différentes de celles de Geant4 « Standardss ». Le seuil de production de secondaires, dans le premier cas, est inférieur à celui des processus « Standardss » (250 eV au lieu de 1KeV) et il n'y a pas de fonction équivalente à la fonction « *step* » pour agir sur la longueur des « step».

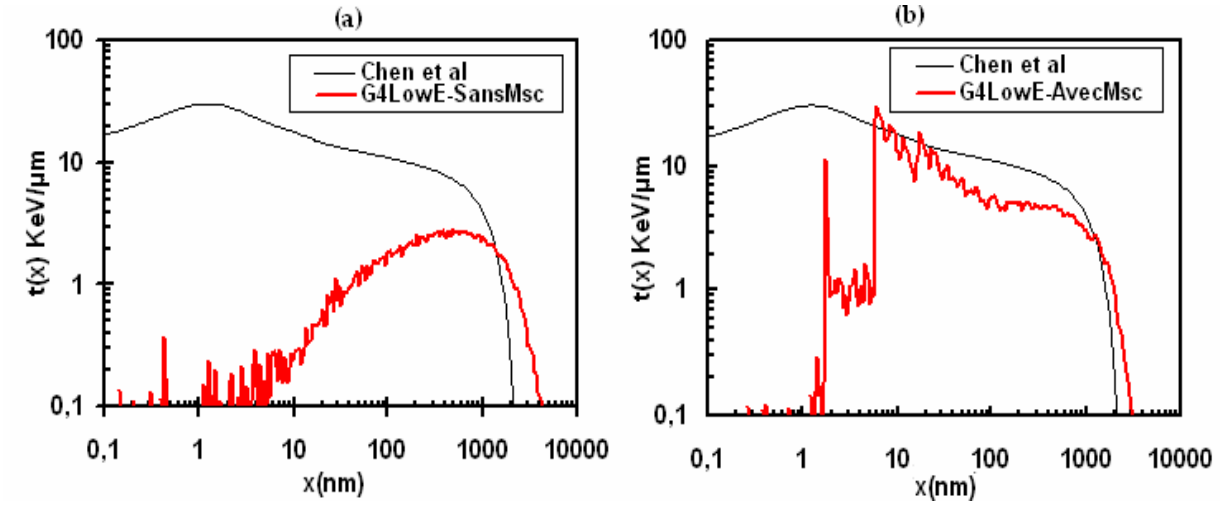


Figure (6.10) **:** *La figure (a) représente la fonction de proximité $t(x)$ calculée avec les processus basse énergie de Geant4 en sans utiliser le processus de diffusion multiple (courbe rouge). La figure (b) représente la fonction $t(x)$ calculée en utilisant le processus de diffusion Coulombienne multiple (courbe en rouge). La fonction de Chen et al est représentée en noir sur les deux figures (a et b).*

La partie (a) de la figure (6.10) représente la comparaison de la fonction $t(x)$ obtenue avec les processus « basse énergie » de Geant4 (courbe rouge) et les résultats de *Chen et al* (courbe en noir). Dans ce cas, la distribution des points de transfert d'énergie n'est déterminée que par le processus d'ionisation et du Bremsstrahlung et donc sans le processus de diffusion multiple. Il est clair que la fonction $t(x)$ obtenue avec les processus « basse énergie » de Geant4 est différente de celle de *Chen et al.*

Même si cette différence est prévisible pour le domaine des faibles distances à cause de l'énergie de coupure, il est étonnant de constater un désaccord également aux grandes distances où on observe un facteur 3 à 4 entre les deux fonctions.

La partie (b) de la figure (6.10) représente la même comparaison que dans la partie (a) mais en utilisant le processus des diffusions Coulombiennes multiples.

On observe une modification radicale de la forme de $t(x)$, particulièrement aux distances inférieures à 100 nm et l'apparition d'une coupure vers les distances de 10 nm. Donc, le processus de diffusion Coulombienne multiple influence de manière significative la distribution spatiale des dépôts d'énergie notamment aux faibles distances (en dessous de 100 nm). Le décalage observé entre les deux fonctions sur la distance maximum séparant deux points de transfert d'énergie a été réduit par le processus des diffusions multiples Coulombienne. Ceci est dû à l'effet de rapprochement des points de transfert, également observé dans le cas des processus « Standardss » de Geant4.

Nous avons refait la même simulation mais en remplaçant le processus de diffusions multiples Coulombiennes par le processus de type diffusion unique. Les résultats obtenus avec ce processus sont représentés sur la figure (6.11) par la courbe en rouge :

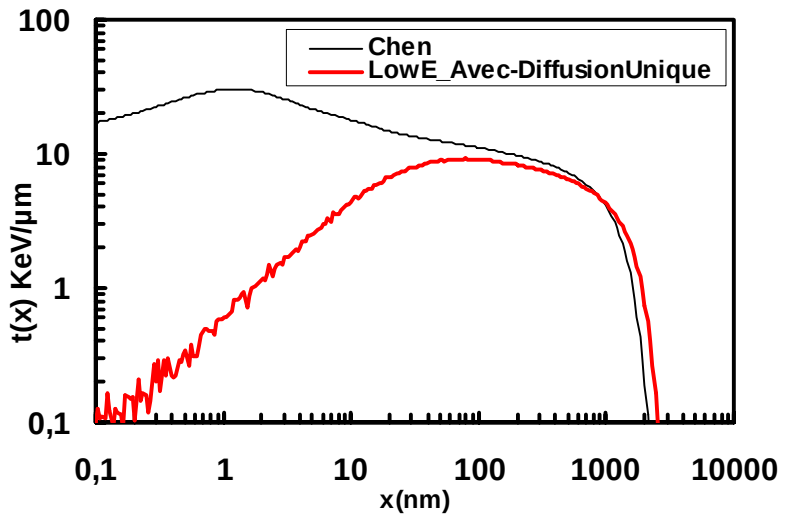


Figure (6.11) **:** *comparaison de la fonction* $t(x)$ *calculées avec le processus de diffusion Coulombienne unique et les processus « basse énergie » de Geant4 (courbe en rouge), avec les calculs de Chen et al (en noir).*

On constate qu'à la différence du processus de diffusions multiples, le processus de type diffusion unique ne change pas significativement la forme de $t(x)$ par rapport au calcul sans processus de diffusion. L'utilisation du processus de type de diffusion unique améliore la concordance des résultats des processus « basse énergie » avec les résultats de *Chen et al*, malgré la persistance du décalage entre la distance maximum entre deux points de transfert observée sur les deux fonctions. Cette distance est liée au parcours de l'électron, elle peut donc être due à une différence dans le paramétrage de ce parcours entre les deux codes utilisés pour calculer les deux fonctions $t(x)$ de la figure (6.11) (processus « basse énergie » de Geant4 et le code de *Zaider et al*).

On déduit de cette étude que les processus « basse énergie » de Geant4 donne des résultats en bon accord avec ceux de *Chen et al,* lorsque les diffusions Coulombiennes des électrons sont modélisées par le processus de type diffusion unique.

2.3. Utilisation des processus de Geant4 « ADN » :

Dans cette partie, les traces des électrons sont générées avec les processus « ADN » de Geant4. Ces processus ont été présentés dans le chapitre (V) et résumés dans le tableau (5.5) du même chapitre. Des informations plus détaillées sur ces processus et leurs sections efficaces sont à consulter dans la thèse de *Z. Francis* de 2007 [16]. Les processus pris en compte lors du suivi des électrons sont :

- Les diffusions élastiques modélisées en utilisant le modèle « Rutherford » (entre 8.23 eV et 10 MeV).
- Les excitations modélisées en utilisant le modèle « Emfietzoglou » (entre 8.23 eV et 10 MeV).
- Les ionisations modélisées en utilisant le modèle de Born (entre 12.62 eV et 30 KeV).

On rappelle que le concept de l'énergie de coupure utilisé par les processus de Geant4 « ADN » est différent de celui des autres processus de Geant4 (« Standardss » et « basse énergie »). Comme illustré par les figures (5.6) et (5.7) du chapitre (V), l'énergie de coupure dans les processus de Geant4 « ADN » est un

seuil en dessous duquel la particule est arrêtée et son énergie restante est déposée localement. Ce concept est le même que celui utilisé par le code de simulation qui a généré les traces utilisées par *Chen et al* . Ces derniers ont utilisé une valeur de 12.6 eV qui correspond à l'énergie d'ionisation d'une molécule d'eau.

Afin, de mieux comparer les résultats de Geant4 « ADN » avec ceux de *Chen et al*, nous avons fixé la valeur de l'énergie de coupure à 12.6 eV. Les résultats obtenus pour des électrons de 10 KeV sont représentés sur la figure (6.12) (courbe rouge).

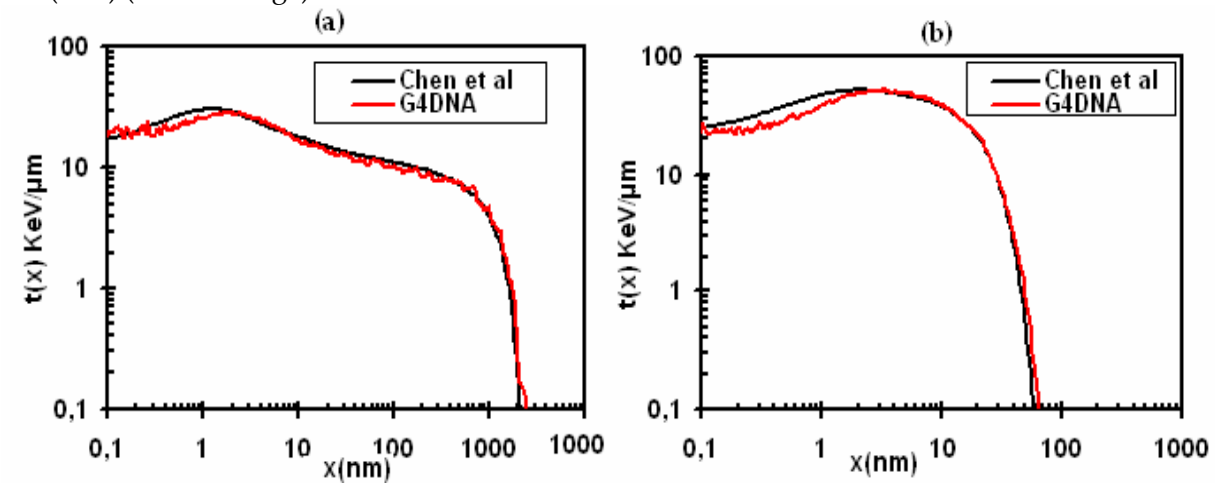


Figure (6.12) : *Comparaisons entre les résultats de Geant4 "ADN" et ceux de Chen et al. La partie (a) compare la fonction* $t(x)$ *obtenue avec les processus de Geant4 « ADN » pour des électrons de 10 KeV et la partie (b) pour des électrons de 1 KeV.*

On constate un très bon accord entre les résultats des processus de Geant4 « ADN » et ceux de *Chen et al* pour les deux calculs à 10 KeV et à 1 KeV. Cet accord est observée à faible et à grande distance.

La figure (6.13) récapitule les résultats obtenus pour des calculs à 10 keV. La courbe en bleu a été obtenue avec les processus de Geant4 « Standardss » et celle en vert avec les processus de Geant4 « basse énergie » et le processus de diffusion Coulombienne unique est utilisé dans les deux cas à la place du processus de diffusions multiples.

Ce dernier est, par contre, plus adapté pour modéliser les diffusions coulombiennes des particules chargées de haute énergie. En effet, le regroupement des effets de plusieurs diffusions en une seule diffusion équivalente optimise le temps de calcul. Mais lorsque l'énergie des particules incidentes est faible, comme c'est le cas dans les applications en radiobiologie, ce processus n'est pas très bien adapté car il induit une perte d'information qui peut être importante.

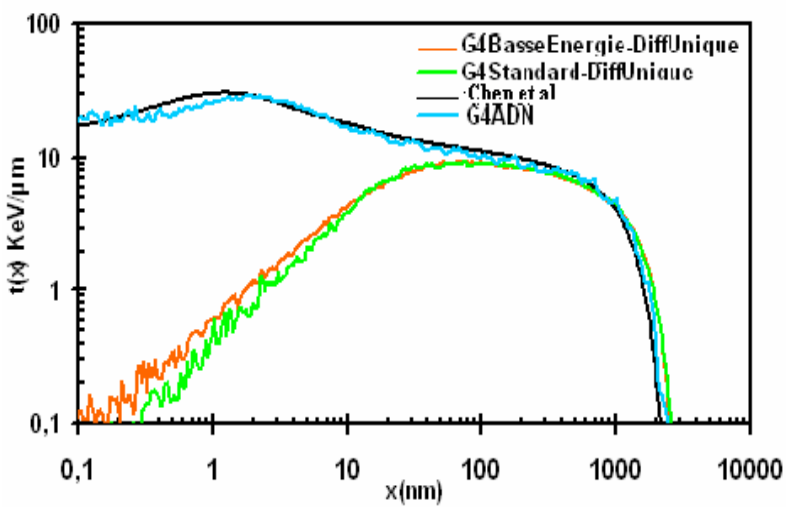


Figure (6.13) : *Récapitulatif des résultats obtenus avec les différents processus de Geant4 pour une trace d'électron de 10 KeV. La fonction de Chen et al est représentée en noir, celle obtenu avec les processus de Geant4 ADN est représentée en bleu, la fonction calculée avec les processus Standardss de Geant4 est en rouge et celle obtenue avec les processus basse énergie de Geant4 est en vert. Dans le cas des processus Standardss et basse énergie, les diffusions coulombiennes des électrons sont modélisées par le processus de diffusion unique.*

2.4. Application de $t(x)$ pour calculer les grandeurs microdosimétriques :

Les grandeurs microdosimétriques communément utilisées en radiobiologie sont les valeurs moyennes de l'énergie spécifique et de l'énergie linéale.

Nous avons vu que ces grandeurs peuvent être déduite à partir de la fonction $t(x)$ en appliquant les équations (6.5) et (6.6). Nous avons donc effectué le calcul de la moyenne en dose $\overline{y}_D$ de l'énergie linéale pour les traces des électrons de 10 KeV étudiées précédemment, et ceci pour les trois type de processus électromagnétiques de Geant4.

Deux cas sont considérés, le premier est le calcul de $\overline{y}_D$ à partir des fonctions $t(x)$ obtenues avec les valeurs par défaut de tous les paramètres analysés ci-dessus (les processus des diffusions Coulombiennes, les paramètres de la fonction « *step*», …). Les résultats obtenus dans ce premier cas sont représentés sur la partie (a) de la figure (6.14). On peut constater que les trois types de processus ne concordent qu'à partir d'un rayon de 1 µm.

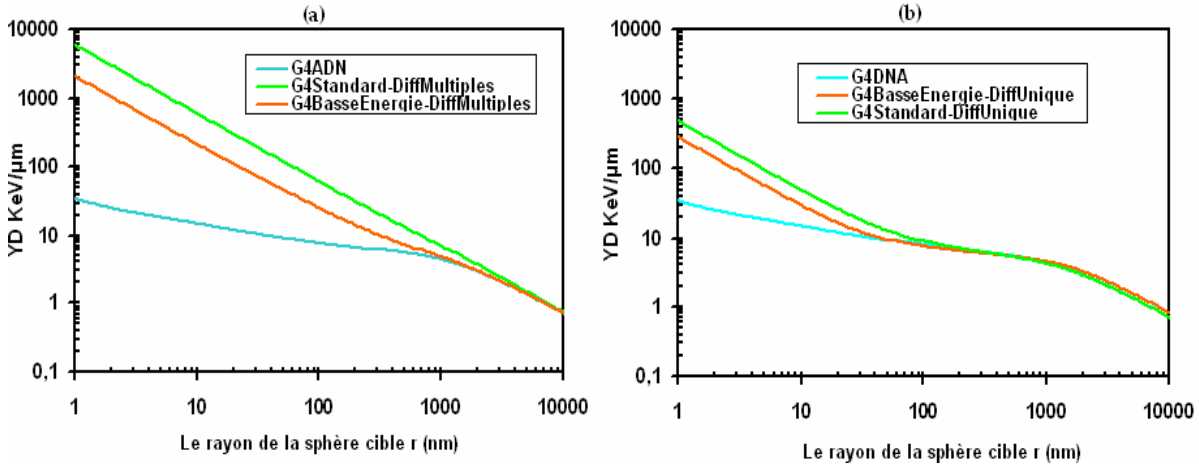


Figure (6.14) : *la partie (a) représente la variation de $\overline{y}_D$ en fonction du rayon de la cible obtenus à partir des fonctions $t(x)$ calculés avec différents types de processus de Geant4 : Standardss (courbe verte), Basse énergie (courbe rouge), ADN (courbe bleue). La partie (b) représente les mêmes comparaisons mais en utilisant le processus de diffusion unique au lieu du processus de diffusions multiples pour calculer $t(x)$ avec les processus Geant4 « Standardss » et Geant4 « Basse énergie ».*

La partie (b) de la figure (6.14) représente les valeurs de $\overline{y}_D$ obtenues à partir des fonctions $t(x)$ calculées avec les processus « Standardss » de Geant4 en utilisant le processus de diffusion Coulombienne unique (courbe verte) et avec les processus de basse énergie en utilisant le même processus de diffusion Coulombienne unique (courbe en rouge) et enfin avec les processus de Geant4 « ADN » (courbe en bleu).

Contrairement à ce qu'on a observé sur la partie (a) de la figure (6.14), sur la partie (b) de cette figure, on observe une bonne concordance des processus « Standardss » et « basse énergie » avec les résultats des processus « ADN » à partir d'un rayon de cible sphérique de 30 nm pour les processus de type « basse énergie » et à partir de ~100 nm pour les processus « Standardss » de Geant4. Ces spectres sont représentés sur la figure (5.20) et sont calculés avec une cible sphérique de rayon 30 nm.

La différence entre les résultats des processus « Standardss » et « basse énergie » observées aux faibles distances est due à une différence entre la composante à $x = 0$ des fonctions $t(x)$. Cette composante dépend du nombre de points de transfert moyen par trace est donc très liée au type de processus utilisés. L'intégrale dans l'équation (6.6) est calculée entre 0 et la valeur maximum de x. Ainsi, une différence de $t(0)$ se répercute sur cette intégrale.

Un calcul du spectre microdosimétrique a été effectué avec les trois types de processus électromagnétiques de Geant4 afin de confirmer la partie (b) de la figure (6.14). L'observation du spectre microdosimétrique confirme bien les résultats obtenus à partir des fonctions de proximité $t(x)$. On constate que les trois spectres ont une concordance satisfaisante et ont sensiblement une valeur moyenne identique.

Ces spectres sont obtenus pour des traces d'électrons de 10 KeV générées avec les processus « Standardss » de Geant4 (courbe verte) et les processus « Basse énergie » de Geant4 (courbe rouge) en utilisant le processus de diffusion coulombienne unique et des traces générées avec les processus de « Geant4 » ADN (courbe en bleu).

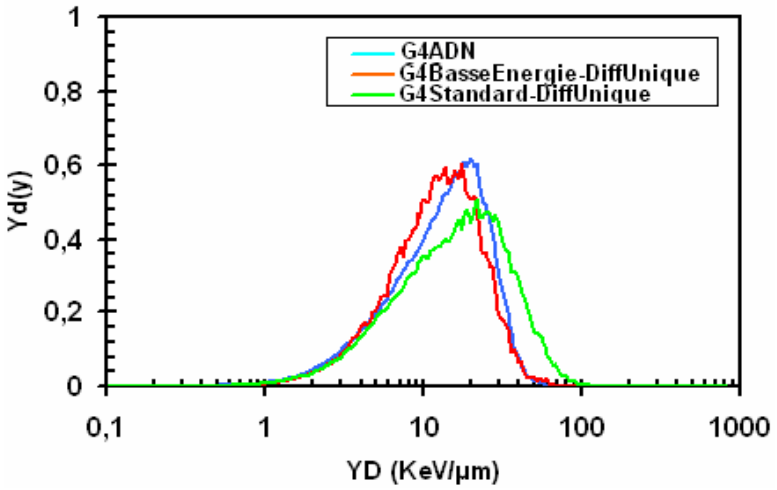


Figure (6.15) : *Comparaison des spectres microdosimétriques des électrons de 10 KeV calculés avec les trois types de processus électromagnétiques de Geant4. Avec les processus « Standardss » en utilisant le processus de diffusion coulombienne unique (vert), avec les processus basse énergie en utilisant le même processus de diffusion Coulombienne unique (rouge) et enfin avec les processus de Geant4 « ADN » (bleu).*

2.5. Conclusion :

En se basant sur les résultats obtenus par cette analyse des trois types de processus électromagnétiques de Geant4, pour les électrons, on peut conclure que les processus les mieux adaptés aux applications radiobiologiques à l'échelle de l'ADN sont biensur les processus de Geant4 « ADN ».

Cependant le domaine de validité de ces processus est limité par l'énergie des particules incidentes. Comme on peut le voir sur le tableau (5.5) du chapitre (V), le processus d'ionisation des électrons n'est valable que jusqu'à une énergie de 30 KeV. Ainsi, les processus électromagnétiques de type basse énergie peuvent être utilisés si la taille de la cible biologique considérée est de l'ordre de 30 nm.

Ces processus donnent des résultats équivalents à ceux de Geant4 ADN si le processus de diffusion unique est utilisé au lieu du processus de diffusions multiples.

Les processus de type Standardss peuvent être utilisés pour les tailles de cible de l'ordre de 100 nm, ces derniers aussi donnent des résultats satisfaisant en utilisant le processus de diffusion coulombienne unique.

3. Analyse microdosimétrique des processus électromagnétiques de Geant4 pour des protons et des ions :

Nous allons nous intéresser à la capacité de Geant4 à simuler les interactions des protons et des ions avec les milieux biologiques à des échelles microscopiques. L'analyse précédente, faite pour les électrons de 10 KeV a montré que la méthode la plus efficace pour améliorer les résultats des processus électromagnétiques « Standardss » et « basse énergie » de Geant4 à l'échelle microscopique est d'utiliser le processus de diffusion coulombienne unique au lieu du processus de diffusion multiple.

Dans cette partie, les traces des électrons secondaires générés par les ions incidents seront suivies avec le processus de diffusion unique. Deux types de particule incidente avec la même vitesse (même énergie par nucléon) seront utilisés pour cette analyse. Ces particules sont des protons et des Carbones de 5 MeV/n.

Nous avons choisi cette énergie de 5 MeV/n afin de comparer les résultats obtenus avec les processus de Geant4 aux résultats des calculs de *Chmelevsky* [17] de *1976* qui ont été publiés dans le rapport ICRU36 [18]. Ces calculs ont été effectués pour différentes particules de même vitesse (P, He, Li et C).

On rappelle que $T(x)$ est la version intégrale de $t(x)$ et elle représente l'énergie moyenne déposée par l'ion dans une sphère de rayon x tirée aléatoirement dans le milieu.

3.1. Utilisation des processus de Geant4 ADN:

Dans cette partie, les traces des protons sont générées avec les processus « ADN » de Geant4. Les processus physique pris en considération dans le suivi des protons incidents sont :

- Processus d'excitation (G4DNAExcitation).
- Processus d'Ionisation (G4DNAIonisation).
- Processus de diminution de Charge (G4DNAChargeDecrease).

Le processus d'augmentation de charge est considéré pour prendre en compte le cas où le proton capture un électron du milieu et se transforme en un atome d'Hydrogène. Dans ce cas les sections efficaces des interactions de l'Hydrogène doivent être utilisées. Les processus de Geant4 ADN qui prennent en compte ces interactions sont :

- Processus d'Ionisation (G4DNAIonisation).
- Processus d'augmentation de Charge (G4DNAChargeIncrease).

Puis les électrons produits par les protons incidents sont suivis par les processus suivant:

- Les diffusions élastiques en utilisant le modèle de Rutherford (entre 8.23 eV et 10 MeV).
- Les excitations en utilisant le modèle de Emfietzoglou (entre 8.23 eV et 10 MeV).
- Les ionisations en utilisant le modèle de Born (entre 12.62 eV et 30 KeV).

Le domaine de validité des processus « ADN » de Geant4 est limité par le type et l'énergie des particules incidentes. Le tableau (5.5) du chapitre V présente également les types de particules et les domaines en énergie de la validité des processus correspondants à ces particules.

On constate que pour les ions, seules les interactions des particules alpha sont considérées. Ainsi, afin de calculer la fonction $T(x)$ des Carbones de 5 MeV/n, nous avons déduit les sections efficaces d'interaction de ces ions à partir de celles des protons de même vitesse.

• **<u>Déduction des sections efficaces d'interaction des Carbones à partir de celles des Protons</u>** :

Les ions Carbone sont des particules fortement ionisantes à cause de leur charge et de leur masse se élevée. Les sections efficaces d'interaction de ces ions dans le milieu peuvent être déduites à partir des sections efficaces des protons ayant la même vitesse (énergie par nucléon). On définit l'énergie par nucléon E_{sp} par:

$$E_{sp} = \frac{E}{A} \qquad (\mathrm{MeV/n}) \tag{6.9}$$

E est l'énergie cinétique de l'ion et A le nombre de nucléons

Deux ions de même énergie par nucléon ont la même vitesse dans le milieu. La différence entre leur pouvoir d'arrêt ne dépend que de la différence entre leur charge et leur masse. Quand l'ion qui traverse la matière atteint des vitesses faibles, des échanges d'électrons peuvent se produire entre celui-ci et les atomes de ce milieu et qui fait varier la charge de cet ion. C'est pourquoi, la charge prise en compte dans le calcul des sections efficaces est une charge effective, dépendante de la vitesse de l'ion. La relation entre cette charge effective de l'ion et sa vitesse est donnée par la formule de *Barkas* [19] *(1963)* :

$$Z_{eff} = Z\left[1 - \exp\left(\frac{-125\beta}{Z^{2/3}}\right)\right] \tag{6.10}$$

Où $\beta = v/c$ avec v la vitesse de l'ion et c la vitesse de la lumière. Z est la charge initiale de l'ion (Z=6 dans le cas du Carbone).

Dans le domaine des vitesses non relativistes, la vitesse de l'ion peut s'exprimer en fonction de son énergie par :

$$v^2 = \left(\frac{2E_{ion}}{M_{ion}}\right) \quad \Rightarrow \quad \frac{v^2}{c^2} = \left(\frac{2E_{ion}}{M_{ion}c^2}\right) \quad \Rightarrow \quad \beta = \frac{v}{c} = \sqrt{\left(\frac{2E_{ion}}{M_{ion}c^2}\right)} \tag{6.11}$$

M_{ion} est la masse de l'ion. En remplaçant l'expression de β dans l'équation (6-10), on obtient une relation directe entre la charge effective de l'ion et son énergie :

$$Z_{eff} = Z\left[1 - \exp\left(\frac{-125\sqrt{\left(\frac{2E_{ion}}{M_{ion}c^2}\right)}}{Z^{2/3}}\right)\right] \tag{6.12}$$

Les résultats obtenus avec cette équation, pour des ions de Carbone et Argon, sont représentés sur la partie (a) de la figure (6.16). La courbe en bleu représente la variation de la charge effective d'un ion de Carbone (Z=6) en fonction de son énergie par nucléon. La courbe en rouge représente la variation du même paramètre pour un ion Argon (Z=18).

La partie (b) de la figure (6.16) représente la variation de Z_{eff} en fonction de l'énergie pour différents ions. Cette figure est tiré du rapport de *G. Kraft* [20] publié en 2000 sur la thérapie avec les particules chargées.

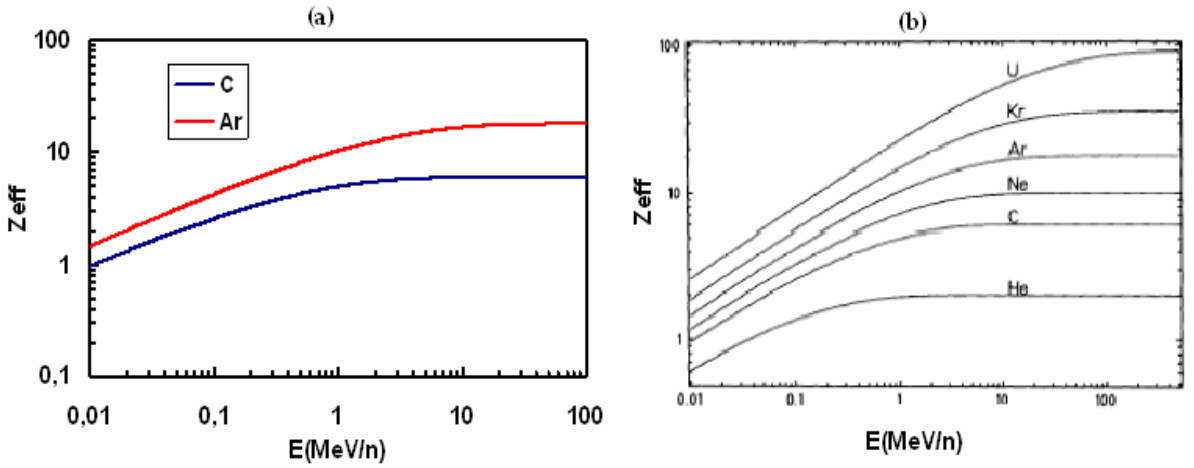


Figure (6.16): *Partie (a) représente la variation de la charge effective des ions Carbone (en bleu) et Argon (en rouge) en fonction de leur énergie par nucléon. La partie (b) montre la même représentation, tirée de G.Kraft [20] en 2000. Cette dernière est ajoutée à titre de comparaison.*

On constate que la charge de l'ion Carbone incident commence à diminuer significativement quand son énergie passe en dessous de 5 MeV/n.
Au dessus de cette énergie, la charge effective de l'ion peut être considérée identique à son nombre atomique Z. L'équation (6.13) est la formule de Bethe-Bloch donnant le pouvoir d'arrêt des ions en fonction de leur vitesse et de leur charge:

$$\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 Z_{eff}^2 nZ}{m_e v^2} \ln \frac{2m_e v^2}{I} + \text{terme relativiste} \tag{6.13}$$

Où e est la charge de l'électron, m_e est la masse de l'électron, v est la vitesse de l'ion, Z_{eff}^2 est la charge effective de l'ion, n est le nombre d'atome par unité de volume du matériau cible, Z est le nombre atomique du matériau cible et I est la valeur moyenne du potentiel tenant compte de l'ionisation et de l'excitation des atomes cible.
Cette formule montre une forte variation de ce pouvoir d'arrêt en fonction de $\frac{1}{v^2} \approx \frac{1}{E}$ et de Z_{eff}^2.
La dépendance du pouvoir d'arrêt $\frac{dE}{dx}$ de $\frac{1}{E}$ reflète une augmentation de la perte d'énergie avec la diminution de l'énergie de l'ion. Lorsque la vitesse de l'ion se rapproche de celle des électrons des atomes cibles, des échanges d'électrons peuvent se produire. Ces échanges d'électrons tendent à diminuer la charge de l'ion jusqu'à ce que cette charge s'annule, ce qui induit un effondrement du pouvoir d'arrêt en fin de parcours donnant lieu au « pic de Bragg ».

Enfin, les résultats de l'équation (6.12) sont utilisés dans l'équation (6.14) pour calculer les sections efficaces totales des interactions des ions Carbone à partir de celles des protons, déjà paramétrées dans les processus « ADN » de Geant4:

$$\int_0^{E_{max}} \frac{d\sigma_{ion}}{dE.} dE = Z_{eff}^{\ 2} \int_0^{E_{max}} \frac{d\sigma_{proton}}{dE} dE \tag{6.14}$$

Cette formule a été utilisée pour générer des tables de sections efficaces totales d'ionisation et d'excitation des ions Carbone dans l'eau. Ces sections efficaces sont ensuite utilisées pour générer des traces d'ions Carbones de 5 MeV/n avec les mêmes processus que ceux utilisés pour les traces de protons.

La figure (6.17) représente les spectres en énergie des électrons primaires (les électrons produits directement par l'ion incident) éjectés par l'ion Carbone de 5MeV/n (en rouge) et par un proton de même énergie par nucléon (en bleu) dans un cube de 20x20x20 µm³ d'eau.

Le rapport entre le spectre produit par le Carbone sur celui produit par le proton est représenté en noir sur la même figure. D'après l'équation (6.14) ce rapport doit correspondre à la valeur de Z_{eff}^2.

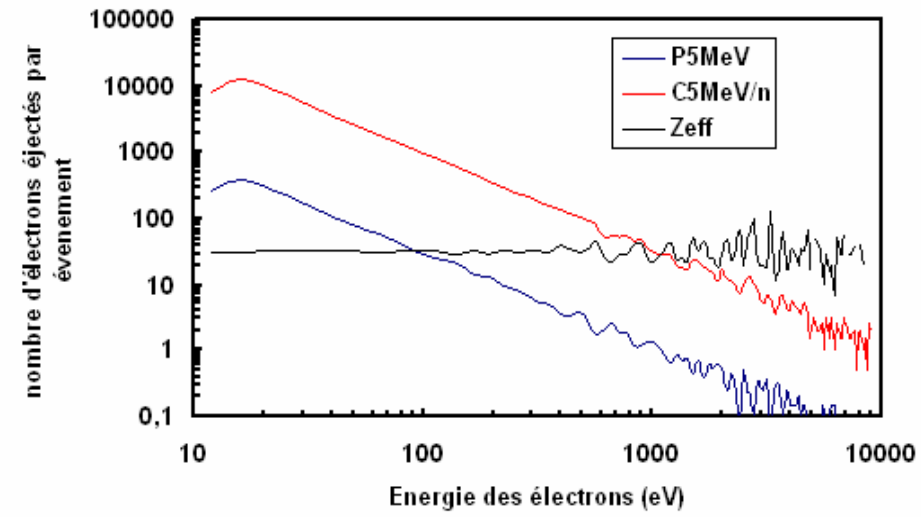


Figure (6.17) : *Spectre des électrons primaires produit par un ion Carbone de 5 MeV/n (en rouge) et un proton de même énergie par nucléon (en bleu) dans l'eau. La courbe en noir est le rapport du spectre des ions Carbone sur celui des protons.*

La valeur moyenne donnée par le rapport entre les deux spectres est de ~35,4, ce qui correspond à une valeur de $Z_{eff} = 5.95$. On constate aussi que la forme des deux spectres est identique, ainsi que l'énergie maximum $\Delta E_{\max}$ transférée aux électrons.

Cette énergie maximum que l'ion peut transmettre à un électron du milieu ne dépend que de l'énergie de celui-ci. Elle peut être calculée par la formule ci-dessous en supposant que l'électron est au repos :

$$\Delta E_{\max} = 4 m_e M E_{ion} / (m_e + M)^2 \qquad (6.15)$$

Où m_e est la masse de l'électron, E_{ion} son énergie cinétique, M la masse au repos de la particule incidente. Les masses des particules incidentes (proton et Carbone) étant très supérieures à celles des électrons, il est possible de négliger m_e devant M, la formule de $\Delta E_{\max}$ devient alors :

$$\Delta E_{\max} = 4 m_e E_{ion} / M \qquad (6.16)$$

La probabilité qu'un ion transfert une énergie de l'ordre de $\Delta E_{\max}$ est très faible. Les faibles transferts

d'énergies sont donc plus probables. C'est ce qui est observé sur les deux spectres de la figure (6.17). Les électrons sont émis suivant une loi en $1/E^2$. Les deux types de particule (proton et ion Carbone) ont la même vitesse, leur spectre en énergie des électrons primaires éjectés sont donc identiques, mais le nombre d'électrons produits par l'ion Carbone est plus grand que le nombre d'électrons produits par le proton d'un facteur de Z_{eff}^2. Dans le cas de ces ions de 5 MeV/n, la charge effective Z_{eff} = 5.95, le rapport entre le nombre d'électrons libérés par le Carbone et le proton est de Z^2 = 35.4.

- **Calcul des fonctions $T_\delta(x)$ et $T_a(x)$ d'une trace de Carbone et d'un proton de 5 MeV/n :**

Nous avons donc généré avec les processus de type « ADN » de Geant4, des traces d'ions Carbone et de proton de 5 MeV/n, comme nous l'avons fait avec précédemment avec les électrons. La fonction $T(x)$ est ensuite calculée pour les deux particules, les résultats sont montrés sur la figure (6.18) :

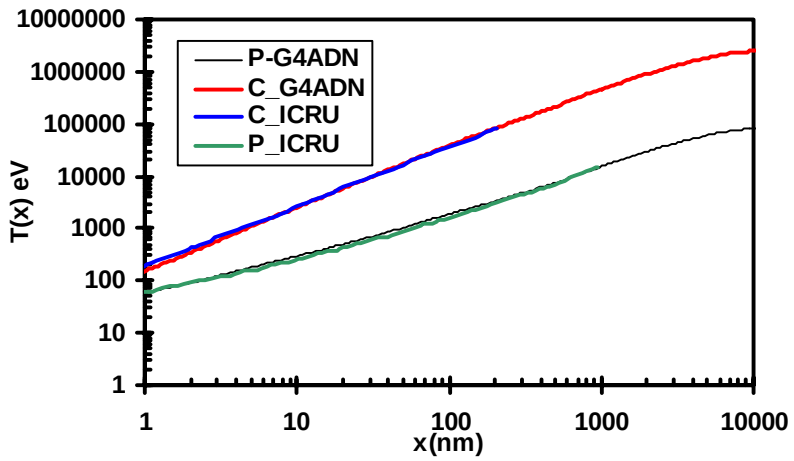


Figure (6.18): *la fonction $T(x)$ calculée avec les processus de type « ADN » de Geant4 pour une trace de proton (ligne noire) et 'ion Carbone (ligne rouge) de 5MeV/n. Les résultats publiés par Chmelevsky dans le rapport ICRU sont représentés en bleu pour le Carbone et en vert pour le proton.*

La courbe en noir représente la fonction $T(x)$ pour un proton, la courbe en rouge représente la fonction $T(x)$ d'un ion Carbone. Ces résultats sont comparés à ceux de *Chmelevsky* obtenus pour des segments de trace de 1 µm et repris dans le rapport ICRU36. Ils sont représentés par la courbe en bleu pour le Carbone et en vert pour le proton.

En se basant sur la définition de $T(x)$, la figure (6.18) compare l'énergie moyenne qu'un ion Carbone ou un proton déposerait dans une sphère de rayon x tirée aléatoirement autour de la trace. On constate que les résultats obtenus avec les processus de type « ADN » de Geant4 présentent une bonne concordance avec ceux de *Chmelevsky*, pour les deux types de particule.

Un calcul supplémentaire a été effectué pour analyser la contribution des électrons delta aux dépôts d'énergie dans ces sphères. Pour cela nous avons calculé les deux composantes de $T(x)$ qui sont la composante $T_\delta(x)$ pour la contribution des traces des deltas et $T_a(x)$ pour la contribution des dépôts de traces d'électrons delta indépendants (inter-delta). Les résultats sont représentés sur la figure (6.19). La

partie (a) de la figure correspond aux résultats pour un proton et la partie (b) pour un Carbone. La composante $T_\delta(x)$ est représentée en bleu et la composante $T_a(x)$ en rouge :

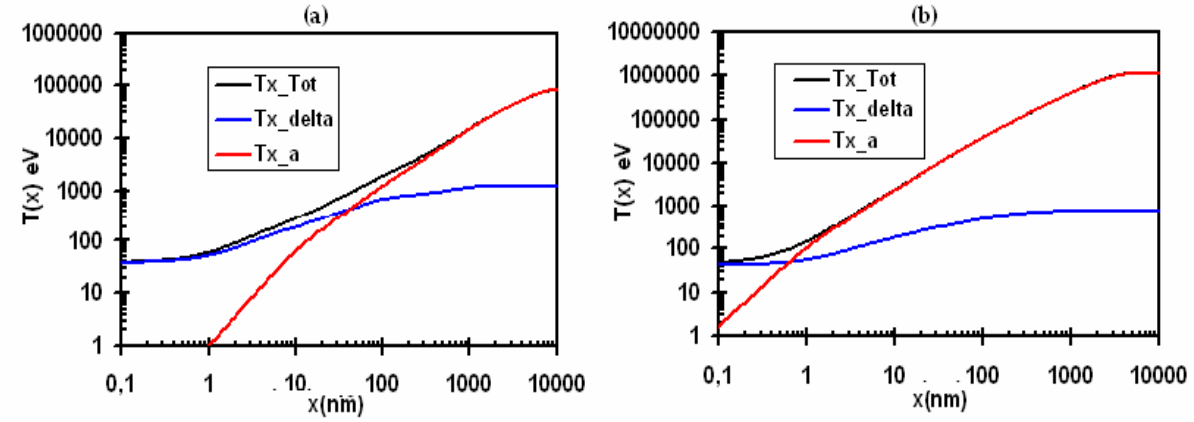


Figure (6.19): *(a) représente la fonction $T(x)$ calculée avec les processus « Basse énergie » de Geant4 pour une trace de proton de 5MeV, la composante $T_\delta(x)$ est représentée en bleu et la composante $T_a(x)$ est en rouge. La figure (b) représente la même représentation pour le cas d'une trace de Carbone de même énergie spécifique 5 MeV/n.*

Les deux particules ayant une même énergie spécifique, produisent le même spectre d'électron delta avec un nombre d'électron Z_{eff}^2 plus élevé dans le cas du Carbone.

La contribution de ces électrons deltas à la fonction $T(x)$ totale est la même dans les deux cas. La différence entre les deux fonctions $T(x)$ des deux particules est essentiellement due à la contribution des dépôts d'énergie du cœur de trace engendrés par les électrons de faible énergie produits par l'ion incident.

On constate qu'effectivement la contribution de $T_\delta(x)$ qui ne dépend que de la vitesse de la particule incidente est identique dans les deux cas (courbe en bleu sur les deux parties (a) et (b)).

Donc la différence entre les fonctions totales $T(x)$ du Carbone et du proton provient de la différence entre leur composante $T_a(x)$ qui ne dépend que du TEL de la particule incidente. En effet à vitesse identique, la différentiation entre les deux particules se fait par la différence de masse et de charge donc de TEL. Ainsi l'ion Carbone a un TEL plus élevé que celui du proton et produit donc un nombre plus élevé d'électrons de faible énergie qui déposent leur énergie autour de la trajectoire de l'ion.

On peut observer sur la partie (a) de la figure (6.19) que la composante $T_a(x)$ ne devient plus importante que $T_\delta(x)$, qu'à partir d'une taille de sphère supérieure à ~ 60 nm, pour le proton. Or dans le cas du Carbone sur la partie (b), on constate que la contribution de $T_a(x)$ devient très vite plus élevée à celle de $T_\delta(x)$ pour une taille de sphère supérieure à 1 nm. Cela signifie que si la taille de la cible se situe dans la zone où la composante $T_a(x)$ est dominante ; il est possible de considérer la trace de la particule comme une trace sans structure delta (une ligne droite).

Cette approximation est valable pour des faible tailles de site lorsque le TEL de la particule est élevé comme pour le cas du Carbone de 5MeV/n qui a un TEL de ~ 279 KeV/µm. Or ceci ne peut être appliqué pour le cas du proton de 5MeV/n que pour des tailles largement supérieures à ~60nm. La valeur du TEL du proton est beaucoup plus faible que celle du Carbone de même énergie par nucléon (~ 7.9 KeV/µm).

3.2. Utilisation des processus « Standardsss» de Geant4 :

Nous avons généré une trace de proton de longueur égale à 10 µm. Le TEL de ces protons est considéré comme constant le long de cette épaisseur. Les processus physiques considérés dans cette simulation pour le suivi des protons incidents sont :

- Processus des diffusions Coulombiennes multiples des ions (G4hMultipleScattering).
- Processus d'ionisation des hadrons (G4hIonisation). Les paramètres de la fonction « Step » associée à ce processus sont fixés à leurs valeurs par défaut (*dRoverRange*=0.2 et *FinalRange*=100µm).

Les électrons secondaires produits par les protons incidents sont choisis d'après l'analyse effectuée précédemment pour les électrons :

- Processus de diffusions Coulombienne unique (G4CoulombScattering).
- Processus d'ionisation (G4eIonisation).
- Processus du Bremsstrahlung (G4Bremsstrahlung).

La figure (6.20) représente les résultats obtenus avec les processus « Standardss » de Geant4. La courbe en noir représente la fonction $T(x)$ d'un proton, la courbe en bleu représente la fonction $T(x)$ d'un Carbone.

Les deux fonctions sont calculées à partir de traces simulées avec les processus de type « Standardss » de Geant4. Ces résultats sont comparés à ceux de *Chmelevsky* obtenus pour des segments de trace de 1 µm et publiés dans le rapport ICRU36. Ils sont représentés par la courbe en bleu pour le Carbone et en vert pour le proton.

On constate que les résultats obtenus avec les processus de type « Standardss » de Geant4 tendent à se superposer avec ceux de *Chmelevsky*, pour les deux types de particules. Cependant la concordance entre ces résultats intervient à des tailles de sphère différentes selon le type de particules (Carbone, proton). Dans le cas du Carbone, le rayon des sphères au delà duquel les résultats des processus « Standardss » de Geant4 concordent avec ceux de *Chmelevsky* est inférieur au rayon de ces sphères pour le cas d'un proton.

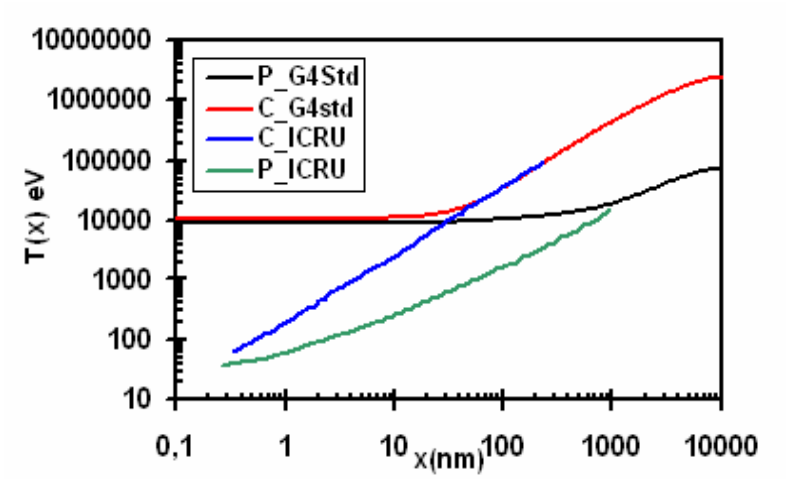


Figure (6.20) : *La fonction $T(x)$ calculée avec les processus de type « Standardss » de Geant4 pour une trace de proton (ligne noire) et de Carbone (ligne rouge) de 5MeV/n. Les résultats de Chmelevsky publiés dans le rapport ICRU sont représentés en bleu pour le Carbone et en vert pour le proton.*

La figure (6.21) représente les composantes $T_\delta(x)$ et $T_a(x)$ calculées avec les processus de type « Standardss ». Sur la partie (a) on peut voir les résultats pour un proton avec, en rouge la composante $T_\delta(x)$ et en bleu la composante $T_a(x)$. On constate une variation très faible de la composante $T_\delta(x)$ entre les très faibles distances et les grandes distances. Lorsqu'on approche les très faibles distances, les sphères ayant une taille correspondante à ces distances contiendraient en moyenne un seul point de transfert d'énergie.

Dans ce cas, en variant la taille de la cible, l'énergie moyenne reste sensiblement la même et équivalente à celle observée aux très faibles distances et qui finalement correspond à l'énergie moyenne transférée par un électron delta en une interaction. Donc, la faible variation de cette composante reflète le faible nombre de points de transfert appartenant à un même électron delta.

Ceci peut s'expliquer par le fait que les processus de Geant4 « Standardss » ne produisent pas les électrons ayant une énergie inférieure au seuil de production (énergie de coupure) qui est de 1 KeV pour ce type de processus. L'énergie de ces électrons non crées est ajoutée au dépôt d'énergie à la fin du « step» de la particule.

Dans ce calcul, ces dépôts d'énergie sont associés à la composante $T_\delta(x)$. La contribution de $T_\delta(x)$ constante signifie que se sont les mêmes points de transfert d'énergie qui contribuent à cette composante pour les tailles de site allant de 0.1 à 10000 nm. Ceci est la conséquence des dépôts d'énergie des électrons virtuels qui sont traités comme des dépôts locaux au lieu d'être répartie sous forme de trace. Ainsi ces dépôts d'énergie font augmenter la composante $T_\delta(0)$.

La composante $T_a(x)$ traduit la contribution des dépôts d'énergie issus de traces d'électron indépendant (non corrélés) au dépôt total d'énergie dans des sites de taille x nm. On constate que la composante $T_a(x)$ devient plus importante que celle de $T_\delta(x)$ à partir d'une taille de site de ~ 600 nm, dans le cas des protons et à partir de ~60 nm pour le cas du Carbone. Or la taille des sites, obtenue par *Chemlevsky et al*, au delà de laquelle la contribution du cœur de trace est supérieure à celle des électrons delta est de ~ 40 nm pour le cas des protons et de ~ 0.5 nm pour le cas des ions Carbone de cette énergie.

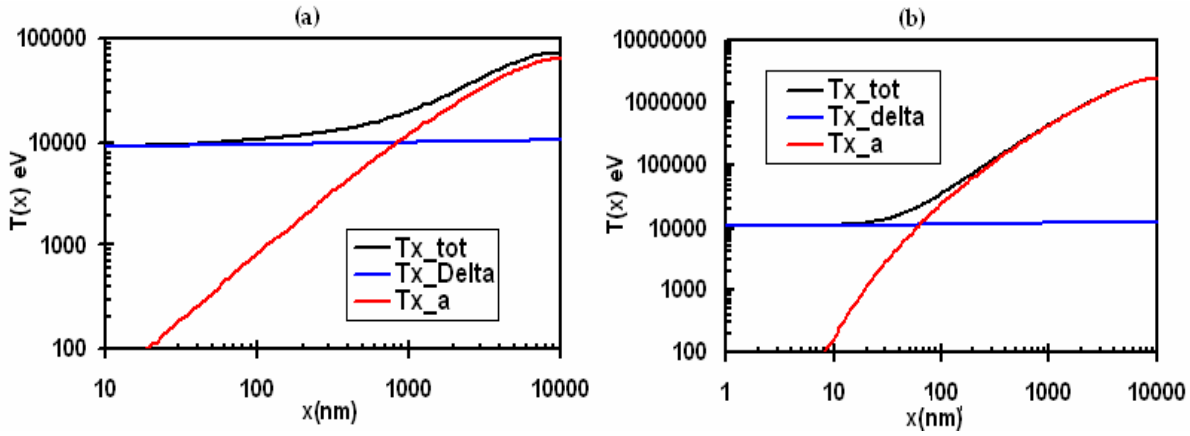


Figure (6.21) : *La partie (a) représente la fonction $T(x)$ calculée avec les processus « Basse énergie » de Geant4 pour une trace de proton de 5MeV, la composante $T_\delta(x)$ est représentée en bleu et la composante $T(x)$ est en rouge. La partie (b) représente la même représentation pour le cas d'une trace de Carbone de même énergie spécifique 5 MeV/n.*

En comparant les résultats représentés sur la figure (6.20) et ceux représentés sur la figure (6.21), on peut constater une corrélation entre la distance au-delà de laquelle les résultats des processus de type « Standardss » de Geant4 concordent avec ceux de *Chemelevsky* et la distance au-delà de laquelle la composante $T_a(x)$ devient plus importante que $T_\delta(x)$.

En effet, on remarque que les résultats de Geant4 concordent avec ceux de *Chemelevsky* lorsque la contribution de la composante $T_a(x)$ est dominante par rapport à celle de $T_\delta(x)$. Ceci peut s'expliquer par le faible nombre de trace d'électrons dû à la non création d'électrons ayant une énergie inférieure au seuil de production (énergie de coupure) qui est de 1 KeV pour ce type de processus. L'énergie de ces électrons non crées est ajoutée au dépôt locale de la particule à la fin de son « step» ; ce qui fausse la composante $T_\delta(x)$ qui traduit la contribution moyenne d'un électron delta au dépôt totale de la particule dans un site de rayon x.

Les points de transfert pris en compte lors du calcul de $T_\delta(x)$ sont uniquement les points appartenant à une même trace delta. Tous les électrons d'énergie inférieure à 1 KeV sont traités comme un dépôt d'énergie et non pas comme une trace composée de plusieurs dépôts. Ce traitement influence ainsi fortement la contribution des deltas au dépôt d'énergie totale de la particule, à l'échelle nanométrique.

3.3. Utilisation des processus « basse énergie » de Geant4 :

Dans cette partie, les traces des protons et des Carbones de longueur égale à 10 µm sont générées en utilisant les processus de type « basse énergie ». Les processus physiques considérés dans cette simulation pour le suivi des protons et des Carbones incidents sont :

- Processus de diffusion Coulombienne multiple des ions (G4hMultipleScattering).
- Processus d'ionisation des hadrons (G4hLowEnergyIonisation).

Les électrons secondaires produits par les protons incidents sont choisis d'après l'analyse effectuée précédemment pour les électrons :

- Processus de diffusion Coulombienne unique (G4CoulombScattering).
- Processus d'ionisation (G4eLowEnergyIonisation).
- Processus du Bremsstrahlung (G4LowEnergyBremsstrahlung).

La figure (6.22) représente les résultats obtenus avec les processus « basse énergie» de Geant4. La courbe en noir représente la fonction $T(x)$ d'un proton, la courbe en rouge représente la fonction $T(x)$ d'un Carbone.

Les deux fonctions sont calculées à partir de traces simulées avec les processus de type « basse énergie » de Geant4. Ces résultats sont comparés aux mêmes résultats de *Chmelevsky* obtenus avec les processus « Standardss » de Geant4. Ils sont représentés par la courbe en bleu pour le Carbone et en vert pour le proton.

On constate que les résultats obtenus avec les processus de type «basse énergie» de Geant4 tendent à concorder avec ceux de *Chmelevsky* tirés du rapport ICRU36, pour les deux types de particules à partir de certaines tailles de cibles.

Comme dans le cas des processus « Standardss » de Geant4, le rayon des sphères au delà duquel les résultats des processus « basse énergie » de Geant4 concordent avec ceux de *Chmelevsky*, pour le cas d'ion Carbone, est inférieur au rayon de ces sphères pour le cas d'un proton.

Ce comportement peu être expliqué de la même façon que pour les processus « Standardss » de Geant4. Cependant, comme on peut le constater sur la figure (6.23), les distances au-delà desquelles la composante $T_a(x)$ devient plus dominante que celle de $T_\delta(x)$ (~500nm pour le proton et ~20 nm pour le Carbone) sont inférieures à celles observées avec les processus « Standardss » de Geant4.

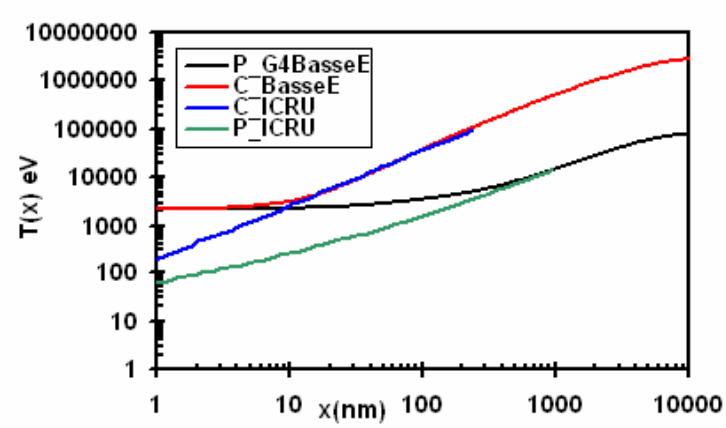


Figure (6.22) : *La fonction $T(x)$ calculée avec les processus de type «Basse énergie » de Geant4 pour une trace de proton (ligne noire) et de Carbone (ligne rouge) de 5MeV/n. Les résultats de Chmelevsky publiés dans le rapport ICRU 36 sont représentés en bleu pour le Carbone et en vert pour le proton.*

L'énergie de coupure des processus de type « basse énergie » est de 250 eV. Ceci implique que les électrons ayant une énergie supérieure à 250 eV sont crées et suivis, et ceux ayant une énergie en dessous de 250 eV sont traité comme des dépôts ajoutés à la fin du « step».

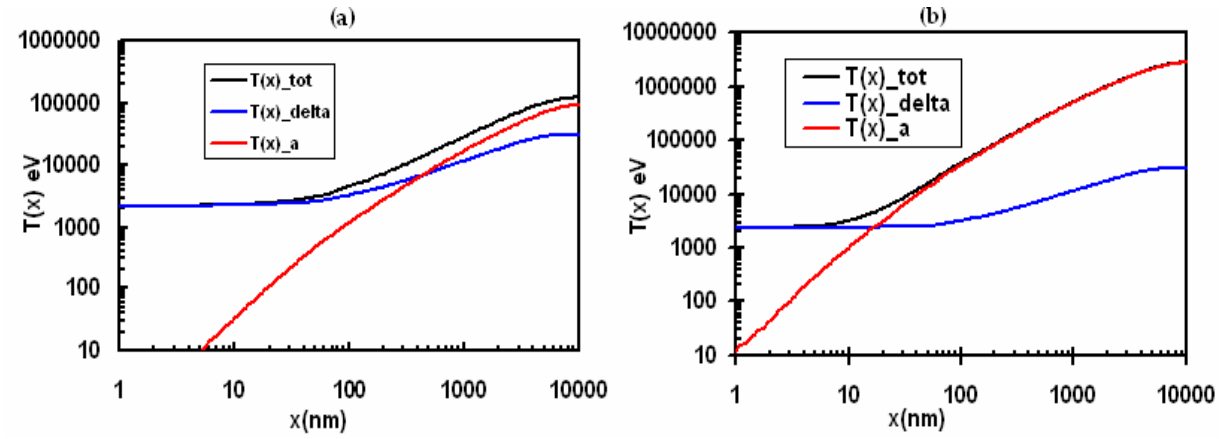


Figure (6.23) *: (a) représente la fonction $T(x)$ calculée avec les processus « Basse énergie » de Geant4 pour une trace de proton de 5MeV, la composante $T_\delta(x)$ est représentée en bleu et la composante $T_a(x)$ est en rouge. La figure (b) représente la même représentation pour le cas d'une trace de Carbone de même énergie spécifique 5 MeV/n.*

Le fait de baisser l'énergie de coupure augmente le nombre de trace d'électrons delta crées, ce qui améliore la concordance des résultats de ces processus avec ceux de *Chmelevsky*.

Enfin, la figure (6.24) résume les résultats des trois types de processus de Geant4 :

- La partie (a) représente la comparaison des résultats pour le proton ;
- La partie (b) représente la comparaison des résultats pour le Carbone.

Sur les deux parties (a) et (b), les courbes en vert représentent les résultats des processus « Standardss » de Geant4, les courbes en orange représentent les résultats de type « basse énergie » et les courbes en bleu représentent les résultats des processus « ADN ».

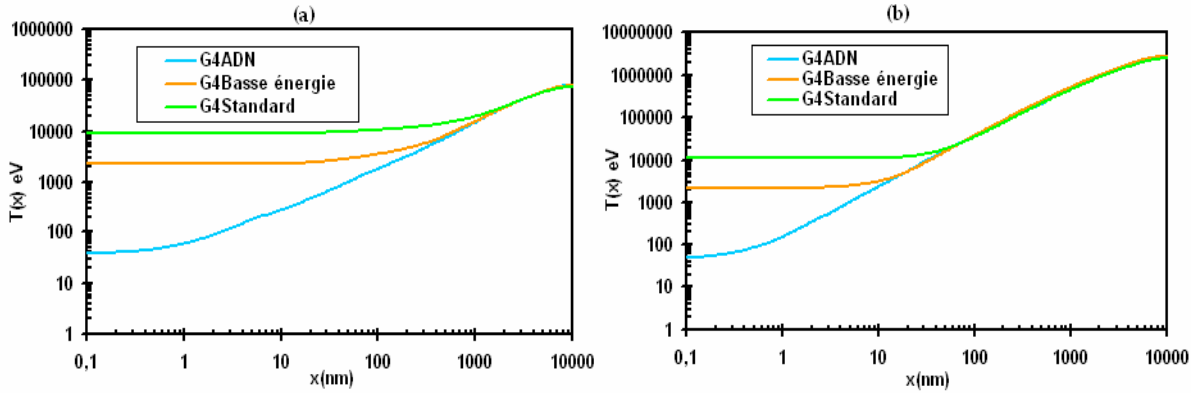


Figure (6.24) : *(a) comparaison des fonctions $T(x)$) obtenus avec différents processus de Geant4 pour un proton de 5 MeV/n, avec les processus de type « Standardss » (en vert), avec les processus de « basse énergie » (en orange) et avec les processus « ADN » (en bleu). (b) représente les mêmes comparaisons de $T(x)$ pour un Carbone de 5 MeV/n.*

Nous avons vu que les résultats des processus « ADN » de Geant4 présentent une bonne corrélation avec ceux du rapport ICRU36. Les résultats des autres processus de Geant4 présentent une bonne concordance à partir de certaines distances, selon le type de processus (« Standardss », « basse énergie » ou ADN). Ces distances coïncident avec les distances au-delà de laquelle la contribution des électrons delta devient inférieure à celle du cœur de trace.

La non-création des électrons d'énergie inférieure à l'énergie de coupure par les processus « Standardss » et « basse énergie » de Geant4 affecte la contribution de ces deltas aux dépôts d'énergie de la particule incidente. L'énergie de ces électrons virtuels est ajoutée au dépôt de la particule à la fin de son «step » et ces dépôts font augmenter la composante $T(0)$ et surestime ainsi les dépôts d'énergie dans les sites de taille nanométrique.

3.4. <u>Application de la fonction de proximité pour calculer les quantités microdosimétrique</u> :

Dans cette partie nous avons suivi la même démarche que celle suivie pour le cas des électrons. En appliquant l'équation (6.6), on déduit la valeur moyenne de l'énergie linéale $\overline{y}_D$.

La figure (6.25) représente les résultats obtenus avec les différents processus de Geant4.

- La partie (a) de la figure représente les résultats pour le proton
- La partie (b) de la figure représente les résultats pour le Carbone.

Les courbes en vert représentent les résultats des processus de type « Standardss », les courbes en orange représentent les résultats des processus de « basse énergie » et en bleu les résultats des processus de type « ADN », les courbes en noir représentent les résultats de *Chmelevsky* pour un segment de trace de 1 µm.

Ces résultats confirment bien la bonne concordance des résultats des processus « ADN » avec ceux de *Chmelevsky* . On retrouve aussi les échelles de distance au-delà de laquelle les trois types de processus donnent les mêmes résultats.

On constate que la concordance entre les résultats des trois types de processus de Geant4 est observée dans le cas du Carbone à des distances plus faibles comparé au cas du proton de même vitesse.

En se basant sur l'analyse précédente, on peut expliquer cela par l'importance de la contribution moyenne des dépôts d'un seul électron produit par l'ion au dépôt totale dans la cible. Lorsque cette contribution est supérieure à celle des dépôts provenant d'électrons différents, les résultats des trois types de processus diffèrent à cause du concept de l'énergie de coupure des processus « Standardss » et « basse énergie » qui réduit le nombre de traces des électrons deltas crée.

Lorsque la composante $T_a(x)$ devient supérieure à celle des deltas, les résultats obtenus deviennent équivalents, quelque soit le type de processus utilisés. Ce qui s'explique par l'importance de $T_a(x)$ dans le cas du Carbone. Cette composante est dépendante du TEL de la particule incidente et de la distribution radiale de l'énergie de l'ion (voir annexe III).

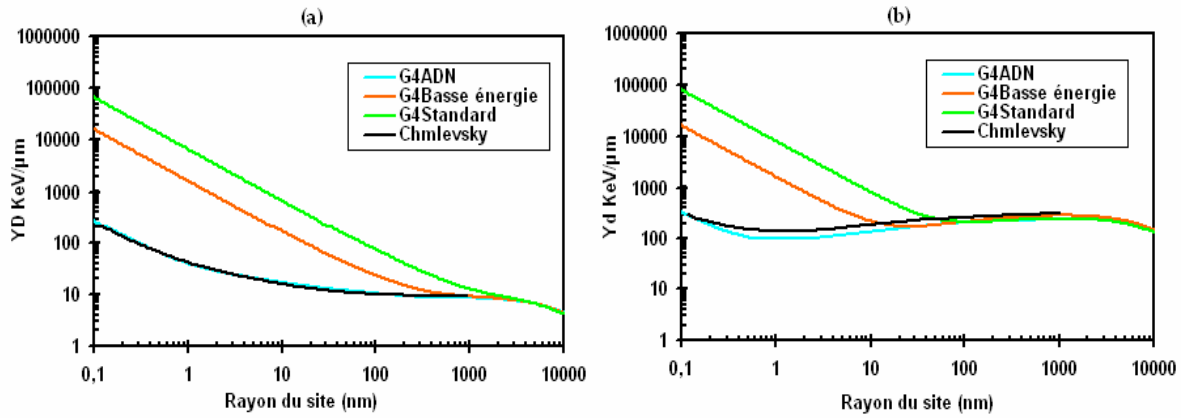


Figure (6.25) : *(a) comparaison de la variation de $\overline{y}_D$ en fonction du rayon des sites sphériques, obtenus avec différents processus de Geant4 pour un proton de 5 MeV/n, avec les processus de type « Standardss » (en vert), avec les processus de « basse énergie » (en orange) et avec les processus « ADN » (en bleu). (b) représente les mêmes comparaisons de la variation $\overline{y}_D$ pour un Carbone de 5 MeV/n.*

4. Conclusion :

L'objectif de ce chapitre est l'évaluation des capacités de l'outil de simulation Monte-Carlo, Gean4, à simuler les interactions des électrons et des ions de faible énergie avec la matière à l'échelle microscopique. Nous avons utilisé le concept microdosimétrique de la fonction de proximité pour effectuer une analyse des trois groupes de processus électromagnétiques proposé par Geant4 (« Standardss », « basse énergie », « ADN »). Cette fonction présente l'avantage de caractériser la

distribution des dépôts d'énergie dans le milieu et d'estimer la distribution de l'énergie dans des cibles sphériques de différentes tailles.

Dans le cas des électrons, les fonctions de proximité obtenues avec les processus de Geant4 ont été comparées avec les fonctions obtenues par *Chen et al* en utilisant le code Monte-Carlo de *Zaider et al* pour générer les traces des électrons. Nous avons constaté que les paramètres qui influencent le calcul de la distribution des dépôts d'énergie lorsque les processus de type « Standardss » sont utilisés sont :

- L'énergie de coupure (1 KeV)
- Les paramètres de la fonction « *step*» (*FinalRange* et *dRoverRange*).
- Le type de processus de diffusions coulombiennes utilisé (diffusion unique ou diffusions multiple).

Lorsque les processus utilisés sont les processus de type « basse énergie », les mêmes paramètres sont à considérer à l'exception de la fonction « *step*».

Nous avons cependant constaté que les valeurs par défaut de ces paramètres ne sont pas adaptées pour les simulations à l'échelle microscopique. De plus, les résultats des simulations des interactions des électrons de basse énergie avec les processus « Standardss » ou « basse énergie » sont très sensibles au type du processus de diffusions coulombiennes.

Lorsque les processus de type « ADN » sont utilisés le paramètre le plus important pouvant influencer la distribution des points de transfert d'énergie est l'énergie de coupure. Nous avons vu que ce type de processus est le plus adapté pour les simulations des interactions des électrons à l'échelle microscopique et même nanométrique. Cependant, ces processus sont valides dans Geant4 que pour certain type de particule et pour une gamme d'énergie donnée.

D'après la figure (6.14), les processus "Standardss" et « basse énergie » produisent les mêmes résultats que les processus « ADN » pour les tailles de cible supérieures à ~30 nm pour le cas d'électrons de ~10 keV, si le processus de diffusion coulombienne unique est utilisé au lieu du processus de diffusion coulombienne multiple.

Pour le cas des ions, les mêmes observations ont été constatées. Les résultats des processus « ADN » de Geant4 concordent de manière satisfaisante avec ceux de *Chmelevsky* pour les protons et les Carbones de 5 MeV/n. Ceci n'est pas le cas pour les deux autres types de processus « Standardss » et « basse énergie » qui concordent qu'à partir d'une certaine taille de cible. Nous avons montré que cette différence est liée à la différence d'énergie de coupure. En effet, les processus « Standardss » et « basse énergie » ayant des valeurs de coupure élevées produisent moins d'électrons secondaires, ce qui fausse la distribution spatial des dépôts d'énergie particulièrement aux faibles distances. Cependant, nous avons observé que l'utilisation du processus de diffusion coulombienne unique pour le suivi des électrons produits par les ions et les protons, améliore les résultats des processus « Standardss » et « basse énergie ».

Enfin, on peut conclure que, les processus de Geant4 les plus adaptés pour les applications en radiobiologie sont les processus de type « ADN ». Cependant, lorsque l'énergie ou le type de particule utilisé ne rentre pas dans la gamme de validité de ces processus, il est possible d'utiliser les processus « Standardss » ou « basse énergie » en utilisant des paramètres adaptés, particulièrement le processus de diffusion coulombienne unique pour les électrons.

Références :

[1] : Boag JW. "Energy transfer from charged particles". In: Duplan JF, Chapiro J, editors. *Advances in radiation research.* London: Gordon & Breach; 1973.

[2] : Kellerer A, Rossi H. "A generalized formulation of dual radiation action". *Radiat Res* 1978; 75:471-488.

[3] : Brenner D, Ward J, Sachs R. Track structure, chromosome geometry and chromosome aberrations. *Basic Life Sci* 1994; 63:93-113.

[4] Wuu CS, Zaider M. A calculation of the relative biological effectiveness of ^{125}I and ^{103}Pd brachytherapy sources using the concept of proximity function. *Med Phys* 1998; 25:2186-2189.

[5] : R Tashereau, Roy and J Pouliot, "A comparaison of methods to calculate biological effectiveness from Monte Carlo simulations"; *Medical Dosimetry*, Vol 28, No. 1, pp 21-26 (2003).

[6]: Chen J; Nekolla E; Kellerer A M . "A comparative study of microdosimetric properties of x-rays, gamma-rays, and beta-rays". *Radiation and environmental biophysics* 1996;35(4):263-6.

[7]: A.M Kellerer. and J Chen, "Comparative Microdosimetry of Photoelectrons and Compton Electrons: An Analysis in Terms of Generalized Proximity Functions", *Radiation. Research* 160, 324–333 (2003).

[8]:Jing Chen , Hartmut Hoos and Albrecht M. Kellerer, 2006 Radiation quality of photons in small and large receptors – A microdosimetric analysis. *Rad.Prot.Dosimetry* **118** N° 3**,** 238-242.

[9] : Brenner DJ, Zaider M. Modification of the theory of dual radiation action for attenuated fields. II. Application to the analysis of soft X-ray results. *Radiat Res* 1984b; 99:492-501. (PubMed).

[10]: Brenner DJ, Zaider M. The application of track calculations to radiobiology. II. Calculations of microdosimetric quantities. *Radiat Res* 1984a; 98:14-25.

[11] : Kellerer AM, Chmelevsky D. Criteria for the applicability of LET. *Radiat Res* 1975b; 63:226-234. (PubMed).

[12] : Zaider M, Rossi HH. Dual radiation action and the initial slope of survival curves. *Radiat Res Suppl* 1985; 8:S68-S76.

[13] : Kellerer AM, Chmelevsky D. Concepts of microdosimetry. III. Mean values of the microdosimetric distributions. *Radiat Environ Biophys* 1975a; 12:321-335. (PubMed).

[14] : J.Chen and A.M Kellerer: "Proximity Function for Electrons from 100 eV to 10 MeV", *Radiation Protection Dosimetry*, Vol 122, No 1-4, pp 56-60, (2006).

[15] : M Zaider,D Brenner and W. E. Wilson, The applications of track calculations to radiobiology,I. Monte-Carlo simulation of proton tracks. *Radiat. Res*. 95, 231–247 (1983).

[16] : Z.Francis, " Simulations Monte-Carlo et étude microdosimétriques pour des irradiations cellulaires à faibles doses en neutrons de 14 MeV". *Thèse de doctorat, Université Blaise Pascal* ; N° ordre : DU1779, PCCF T 0709. Soutenue le 26 octobre 2007.

[17] : Chmelevsky D (1976); " Distributions et moyennes des grandeurs microdosimétriques à l'échelle du nanomètre. Méthode de calculs et résultats ». *Rapport de Thèse* N° : CEA R-4785. Université de Toulouse.

[18] : ICRU, "Microdosimetry". Rapport 36, *International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD*, 1983.

[19] : Barkas H.W., Nuclear Research Emulsions, Vol. I, *Academic Press New York and London*, 1963

[20] : G. Kraft: "Tumor Therapy with Heavy Charged Particles". *Progress in Particle and Nuclear Physics* 45 (2000) S473-S544.

Chapitre VII: Irradiation de cellules tumorales ORL type SQ20B et SCC61 avec des ions de haut TEL au GANIL et application du MKM pour l'analyse des résultats.

1. Conditions expérimentales des irradiations:

Pendant ma thèse, j'ai participé à la réalisation d'expériences effectuées au GANIL[2] par le laboratoire de radiobiologie moléculaire de l'hôpital Lyon Sud et le groupe PhaBIO de l'Institut de Physique Nucléaire de Lyon. L'objectif de ces expériences était de mesurer des courbes de survie cellulaire en réponse à une irradiation aux ions. Ce chapitre présente les résultats expérimentaux des irradiations cellulaires réalisées avec différents types de particules dont le TEL allant de 33 KeV/µm à ~300 KeV/µm.

1.1. Faisceaux utilisés pour les irradiations:

Les faisceaux d'ions utilisés au GANIL pour ces irradiations sont un faisceau de Carbone (Z =6 et A =13) de 75 MeV/n et un faisceau d'Argon (Z =18 et A = 40) de 85 MeV/n.

Les autres expériences utilisant des Carbones d'énergie 11.5 MeV/n et des rayons X de 250 KV ont été réalisées au GSI[3] .

1.2. Lignées cellulaires utilisées pour les irradiations:

Les lignées cellulaires utilisées dans ces expériences sont des lignées tumorales établies à partir d'un même type histologique d'adénocarcinome de la tête et du coup.

- La première lignée, appelée SCC61, est radiosensible et provient d'un carcinome ORL de la langue.
- La deuxième lignée dite SQ20B est plutôt radio-résistantes et provient d'un carcinome ORL du Pharynx.

La taille des noyaux cellulaire a été déterminée expérimentalement en utilisant un microscope confocal [1]. Cette mesure a donné une valeur moyenne de 7.1± 0.8 µm pour la lignée SCC61 et une valeur de 7.9 ± 1,1 µm pour la lignée SQ20B.

1.3. Préparation des cellules :

Les conditions expérimentales des irradiations réalisées au GANIL et au GSI diffèrent du fait des contraintes imposées par les dispositifs d'irradiation et notamment de la taille du champ d'irradiation des deux installations. La largeur du champ d'irradiation et l'énergie des ions produits au GANIL permettent d'appliquer un protocole de radiobiologie Standardss et adapté à la mesure de la survie cellulaire. Ce n'est pas le cas au GSI, puisque la taille du faisceau et l'énergie des ions ne sont pas adaptées à l'utilisation d'un protocole Standardss de mesure de survie cellulaire. Deux protocoles ont donc été adoptés en fonction des contraintes de l'installation.

[2] Grand Accélérateur d'Ions Lourd, situé à Caen en France.
[3] Centre de traitement par ions de Carbone situé à Darmstadt en Allemagne.

Méthode 1 : Elle fait référence à la procédure adoptée lors des irradiations au GANIL. La taille du champ délivré par l'accélérateur du GANIL est assez large en salle D1 (6x6 cm²) pour couvrir toute la surface des flasques habituellement utilisées pour les cultures cellulaires (12.5 ou 25 cm²). De plus l'énergie des ions délivrés au Ganil est assez élevée. Ceux-ci peuvent traverser l'épaisseur de la paroi des flasques sans subir une variation majeure de leur TEL. Il est, donc, possible d'irradier ces cellules dans leurs flasques selon le protocole Standardss utilisé pour déterminer la survie cellulaire expérimentalement.

En pratique cette procédure comporte trois étapes avant irradiation et une seule après irradiation; toutes ces étapes sont représentées sur la figure (7.1) :

Avant irradiation :

- *La trypsination :* Lorsque des cellules sont mises en culture dans un récipient, elles forment des liaisons qui les fixent au support. Il est donc nécessaire de les détacher pour pouvoir les manipuler. Les cellules sont décollées par ajout de trypsine. Cette dernière est une enzyme digestive qui a pour rôle de digérer les protéines. Après l'ajout de trypsine, les cellules sont placées dans un incubateur pendant 2 à 4 minutes avant de les sortir et d'arrêter l'effet de la trypsine par l'ajout de sérum de veau feotal. Les cellules se retrouvent alors en solution.

- *Le comptage :* Avant ensemencement dans les flasques qui seront utilisées par l'irradiation, les cellules sont comptées pour déterminer après irradiation la fraction qui aura formée des colonies (survie cellulaire). Cette procédure est faite en diluant les cellules dans un colorant vital appelé le bleu de trypan. Ce colorant arrive à s'introduire dans les cellules mortes ayant la membrane lésée, mais pas dans les cellules vivantes ce qui permet de distinguer les cellules lors du comptage.

- *L'ensemencement* : cette étape consiste à ensemencer les cellules dans les flasques avant irradiation. Dans ce cas, les cellules sont ensemencées dans des flasques ayant une surface de 25 cm². Afin de faciliter le comptage de cellules après l'irradiation et la détermination de la survie, la densité d'ensemencement des cellules dans les flasques est adaptée en fonction de la dose d'irradiation. Ainsi pour les faibles doses le nombre de cellules ensemencées dans les flasques est plus faible pour les irradiations à plus hautes doses. A titre d'exemple, un ensemencement de 200 cellules SQ20B dans un flacon est suffisant pour déterminer la survie avec une précision acceptable à une dose de 1 Gy mais s'avère insuffisant pour une irradiation à 6 Gy.

Après irradiation :

- Après l'irradiation, les flasques de cellules sont placés dans un incubateur à 37°C pendent une dizaine de jours. Cela afin de laisser le temps à toutes les cellules d'effectuer plusieurs cycles cellulaires. Les cellules sont ensuite lavées et fixées avec de l'éthanol. Puis, les cellules sont colorées par ajout de solution de Giemsa diluée. Ce colorant spécifique permet de mettre en évidence les territoires chromosomiques. Enfin, les colonies contenant un nombre de cellules supérieur à 64 cellules sont comptées dans chaque flacon. Après un traitement statistique des résultats de comptage de colonie, la probabilité de survie des cellules est déduite pour chaque dose.

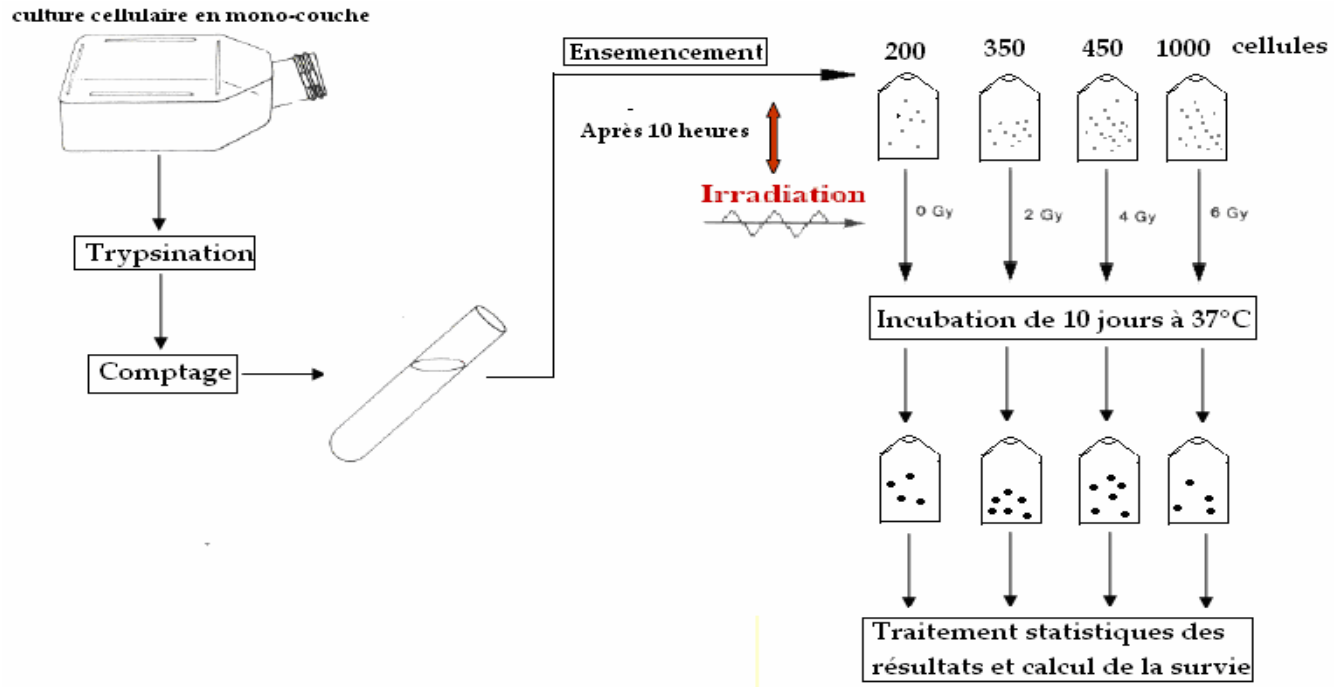


Figure (7. 1)*: *Représentation schématique des traitements effectués sur les cellules irradiées suivant la méthode 1, utilisée pour les irradiations effectuées au GANIL.

Méthode 2 : Elle fait référence à la procédure adoptée lors des irradiations au GSI. La taille des champs délivrés par l'accélérateur du GSI n'est pas assez large pour garantir une irradiation homogène de toute la surface des flasques. De plus, la faible énergie des ions utilisés dans cette expérience, ne permet pas aux ions de traverser toute l'épaisseur de la paroi des flasques utilisés habituellement dans ce type d'expériences. Par conséquent, les cellules ont été placées dans des petites boites de Pétri présentant une surface de 9.4 cm². Les étapes de traitement des cellules avant irradiation sont identiques à celles décrites dans la méthode 1. En revanche, la densité d'ensemencement doit être plus importante et quelques étapes supplémentaires sont nécessaires après irradiation. Ces étapes sont représentées schématiquement sur la figure (7.2).

- *La trypsination et le comptage* : ces deux étapes sont identiques aux étapes de trypsination et comptage de la méthode 1. Les cellules sont préparées selon les mêmes procédés.

- *L'ensemencement* : Contrairement à la méthode 1, l'ensemencement dans la méthode 2 est effectué dans des boites de Pétri. De plus, le nombre de cellules placées dans chaque boite est identique quelque soit la dose d'irradiation et la densité d'ensemencement est importante. Une goutte de 500µl de solution contenant 10^5 cellules est placée au centre de chaque boite.

Après irradiation :

- Après irradiation et afin d'assurer aux cellules le même environnement de prolifération que celui de la méthode 1, ces dernières sont enlevées des boites de Pétri et sont ensemencées dans des flasques de même dimension que ceux de la méthode 1 :

- *La trypsination et le comptage* : Juste après l'irradiation, les cellules sont détachées des boites de Pétri grâce à l'ajout de trypsine, puis comptées.

- *L'ensemencement* : Les cellules extraites des boites de Pétri sont réensemencées dans les flasques. Le réensemencement se fait selon la même procédure que la méthode 1, en adaptant le nombre de cellules par flacon en fonction de la dose d'irradiation. Sachant qu'en moyenne 3 flasques sont ensemencés pour chaque boite de Pétri irradiée.

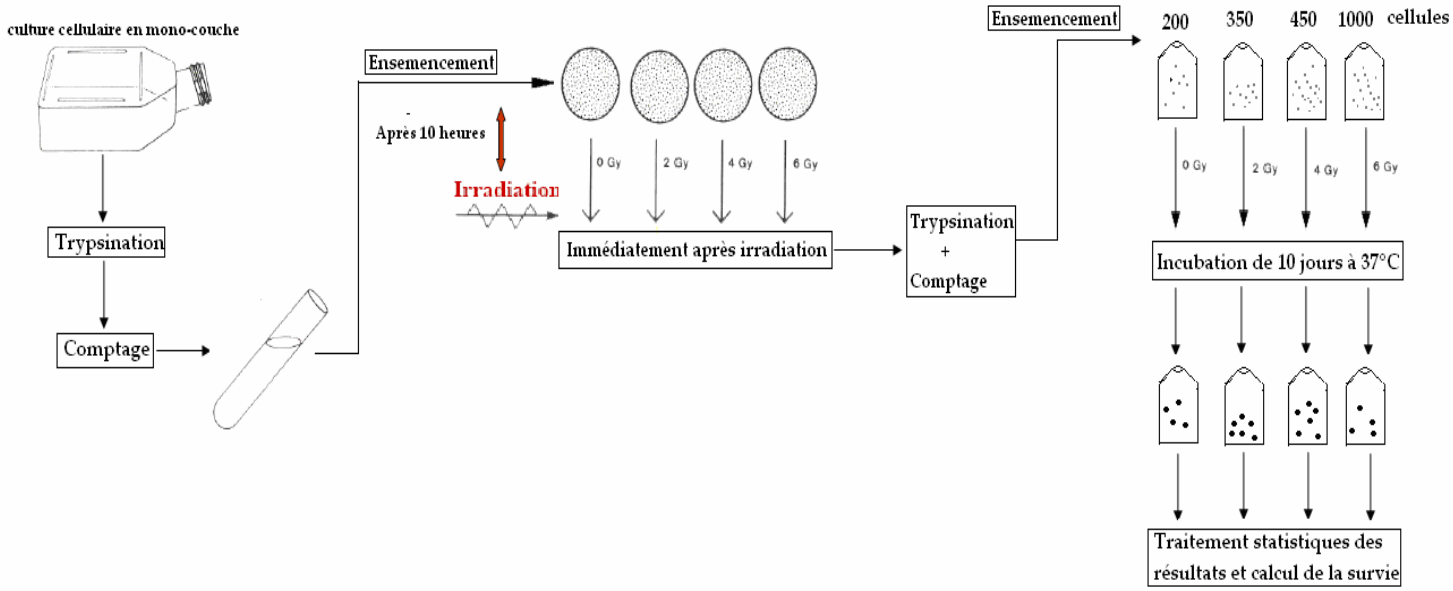


Figure (7. 2) : *Représentation schématique des traitements effectués sur les cellules irradiées suivant la méthode 2, utilisée pour les irradiations effectuées au GSI.*

2. Processus d'irradiation:

2. 1. Irradiation en photons :

Les irradiations en photons utilisées dans ce travail ont été réalisées par le groupe de radiobiologie de Lyon :

- Des expériences ont été réalisées au service de radiothérapie du CHU de Lyon sud en utilisant un accélérateur linéaire VARIAN 2100 CD délivrant un faisceau d'énergie de 16 MV avec un débit de dose de 2 Gy/min. Les deux protocoles ont été utilisés.

- Des expériences ont été réalisées au GSI suivant le protocole décrit dans la méthode 2. L'irradiation a été faite en utilisant un générateur délivrant un faisceau de rayons X de 250 KV avec un débit de 1 Gy/min.

Les dispositifs utilisés dans ces deux irradiations sont des appareils dédiés à cet usage depuis de longues années et sont calibrés périodiquement afin de garder une bonne qualité du faisceau. L'intérêt de faire deux irradiations avec des rayons X en suivant deux protocoles biologiques différents (Méthode 1 et 2) est

de disposer de résultats qui peuvent être comparés aux résultats des irradiations en ions obtenus suivant le même protocole.

2. 2. Irradiation en ions Carbone et d'Argon (GANIL) :

Les irradiations en Carbone 72 MeV/n et en Argon 85 MeV/n ont été réalisées au GANIL en salle D1. Les ions qui composent les faisceaux du GANIL sont produits à partir de cibles gazeuses ou solides placées dans les injecteurs.
Les ions sont par la suite injectés dans un premier cyclotron (CSS1) où ils sont accélérés jusqu'à des énergies de l'ordre de 10 MeV/n. Si l'énergie désirée est supérieure à 10 MeV/n, les ions sont réinjectés dans un deuxième cyclotron (CSS2) où ils subiront une accélération supplémentaire avant d'être envoyés dans les salles d'expérience.

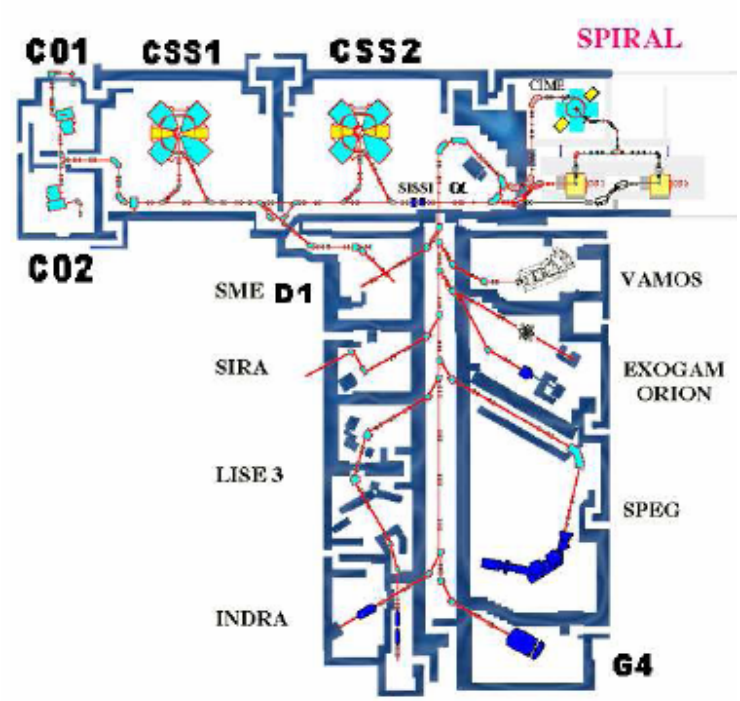


***Figure (7. 3)**: Un plan du Grand Accélérateur National d'Ions Lourds à Caen,* d'après *Jalade 2005* [2]

Les lignes de faisceau du GANIL ont été conçues à l'origine pour mener des expériences de physique nucléaire. L'utilisation de ces faisceaux pour des irradiations en radiobiologie est relativement récente et une étude dosimétrique du faisceau a été nécessaire pour calibrer ce dernier pour ce type d'utilisation. Ainsi des contrôles dosimétriques sont effectués systématiquement avant toute irradiation cellulaire.

La figure (7.4) représente le schéma du dispositif permettant d'effectuer certains de ces contrôles. La plaque de Zirconium placée dans la trajectoire du faisceau (arrivant de gauche vers la droite sur la figure (7.2)) permet le comptage des ions grâce à la détection des photons émis lors de l'interaction des ions composant le faisceau avec le Zirconium (raie K_α). Ces photons sont détectés à l'aide d'un détecteur X associé à un photomultiplicateur comme indiqué sur la figure (7.4). En plaçant un détecteur de trace (CR39) dans l'axe du faisceau, il est possible d'obtenir une estimation de la fluence du faisceau. Ce comptage permet de calibrer le détecteur X et d'établir ainsi une relation entre la dose désirée et la fluence

des ions. Une chambre d'ionisation placée dans le faisceau permet de vérifier si la dose délivrée par le faisceau correspond bien à la dose demandée.

L'autre caractéristique importante à vérifier est l'homogénéité du faisceau. Il est important que le faisceau soit homogène afin que toute la population cellulaire soit irradiée à la même dose et dans les mêmes conditions. Pour cela, un film radiographique « X-OMAT » est placé en face du faisceau. Le noircissement du film donne l'information sur l'homogénéité du faisceau. La numérisation du film après l'irradiation permet d'établir un profil 2D du faisceau qui donne une vue plus détaillé de la qualité du faisceau.

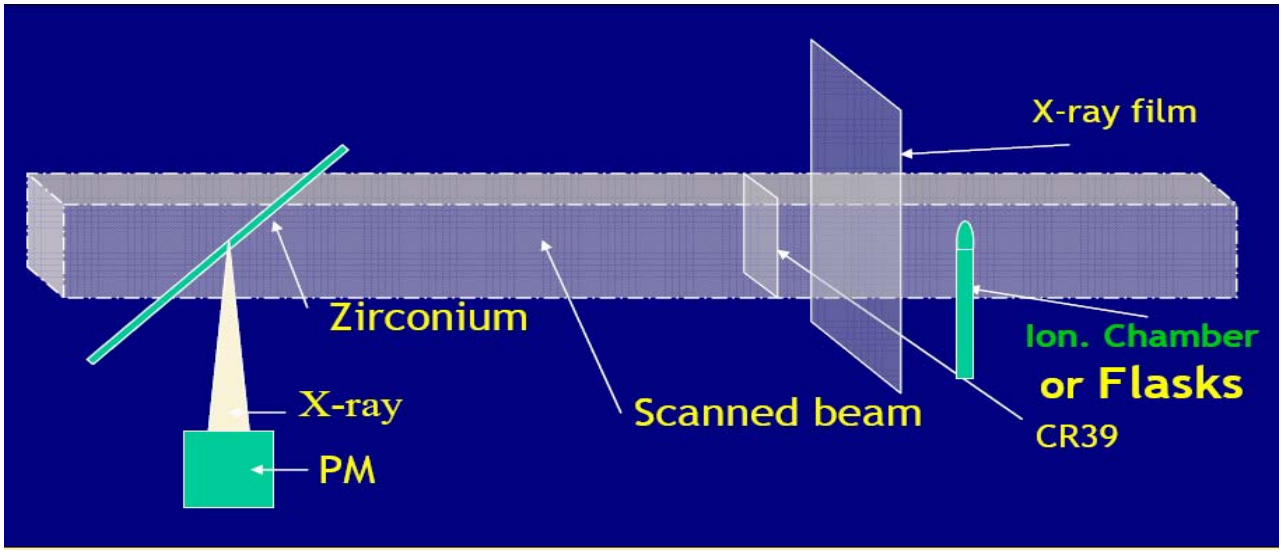


***Figure (7. 4)*:** *représentation schématique du dispositif expérimental de la ligne du faisceau et du dispositif du contrôle de la dose. Le faisceau circule de gauche vers la droite. La plaque inclinée en vert est la plaque de Zirconium permettant la détection des ions grâce à l'émission de rayons X détectés par un photomultiplicateur. Le premier carré dans l'axe du faisceau représente le film CR39 permettant de vérifier la fluence. Le carré plus grand correspond au film dosimétrique permettant de vérifier l'homogénéité du faisceau. Enfin, le bâton vert placé après le film dosimétrique est la chambre d'ionisation permettant de vérifier la dose.*

Une fois les contrôles dosimétriques effectués, les flasques contenant les cellules à irradier sont placées sur un porte-échantillons automatique comme le montre la figure (7.5). Ce dernier est commandé à partir d'un poste de contrôle qui se trouve dans une salle différente de celle de l'irradiation.

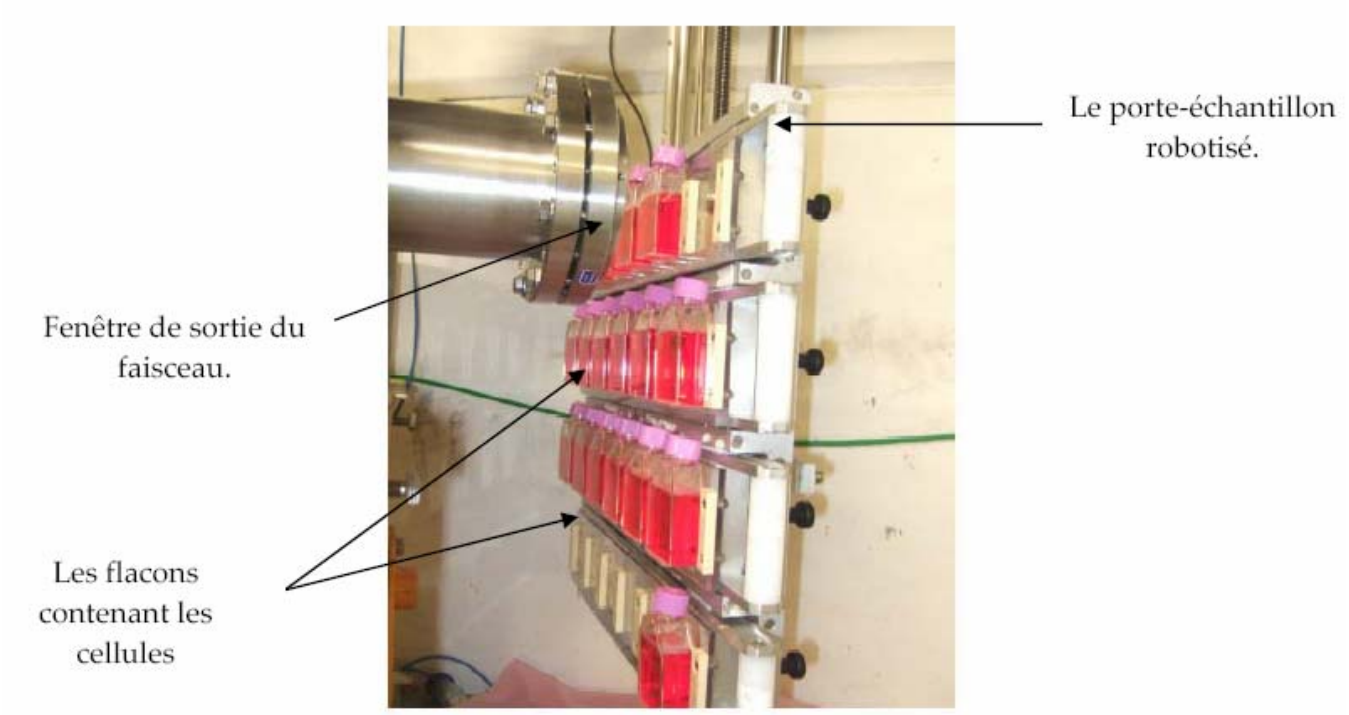


***Figure (7. 5)* :** *Image du dispositif expérimental d'irradiation du GANIL.*

Après l'irradiation, les cellules sont placées à une température de 37° pendant une dizaine de jours avant d'être comptées.

2. 3. Irradiation en ions de Carbone de 9.8 MeV/n (GSI):

Cette expérience a été réalisée au GSI selon le protocole décrit par la méthode 2. Les contrôles dosimétriques ont été réalisés par l'équipe du GSI qui met à la disposition des utilisateurs leur dispositif déjà calibré pour des expériences de radiobiologie. Un contrôle de la fluence avec des CR39 a montré que la relation entre la dose et la fluence est linéaire dans la gamme de fluence entre 10^3 et 10^7 particules / cm².

3. Résultats :

3.1. Résultats des irradiations en photons:

Les paramètres α et β des courbes de survie sont déterminés à partir des résultats des expériences décrites précédemment. Ces paramètres ont été calculés pour les deux lignées cellulaires (SCC61 et SQ20B) et pour différents types de particule (Photon, Carbone et Argon) et ont été ajustés sur les données issues de plusieurs expériences afin de réduire la largeur des barres d'erreurs. Les résultats expérimentaux ont été ajustés en utilisant la formule :

$$\frac{-\ln\left(S(D)\right)}{D} = \alpha + \beta D \qquad (7.1)$$

Cette représentation de la relation dose-effet permet d'évaluer la cohérence des résultats expérimentaux qui doivent présenter une relation linéaire. De plus, cette équation permet de réduire l'erreur induite sur le paramètre β qui peut varier de façon importante sans que cela se voie sur les courbes de survie.

Le tableau (7.1) ci-dessous, résume les valeurs des paramètres α et β obtenus à partir des courbes de la figure (7.4) :

Tableau (7. 1) : *récapitulatif des résultats obtenus avec des photons sur les deux lignées cellulaires.*

	Lignée cellulaire	α **(Gy^{-1})**	β **(Gy^{-2})**	α / β **(Gy)**	D_{10} **(Gy)**
Méthode 1	SCC61	0.63	0.035	18	3.1
	SQ20B	0.058	0.047	1.2	7.4
Méthode 2	SCC61	0.39	0.024	17.3	4.6
	SQ20B	0.11	0.037	3	7.5

La figure (7.6) ci-dessous, représente les résultats obtenus avec les irradiations en photons (gammas de 10 MV et X de 250 KV) pour les deux lignées cellulaires (SCC61 et SQ20B) :

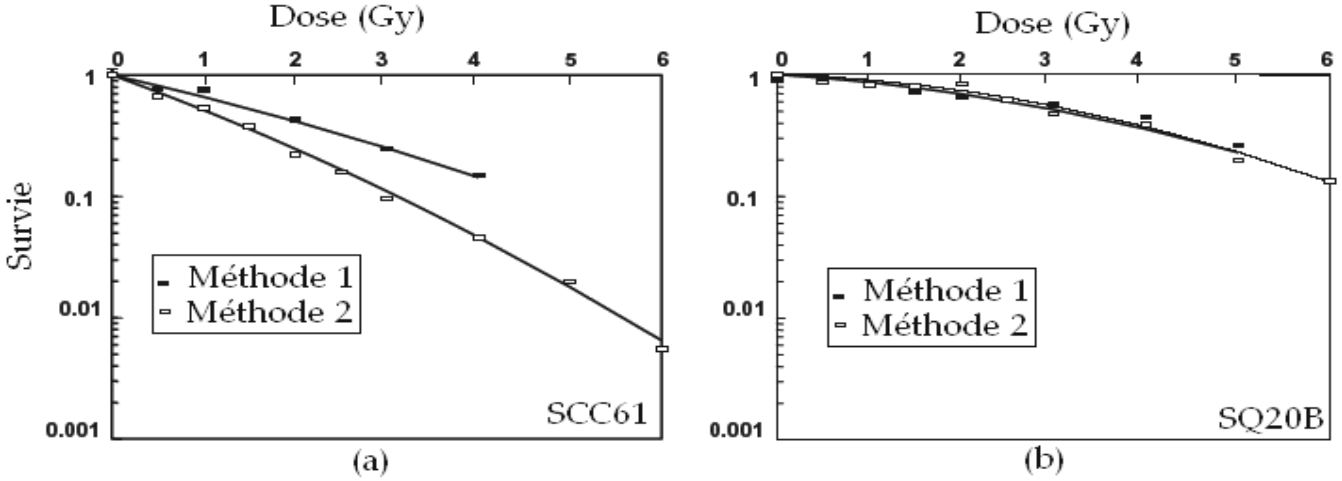


Figure (7. 6): *Partie (a): probabilité de survie cellulaire exprimée en fonction de la dose après l'irradiation de la lignée SCC61 avec des photons selon deux protocoles, Méthode 1 (rectangles pleins) et suivant la méthode 2 (rectangles vides). Partie (b) représente les mêmes résultats pour la lignée SQ20B. (Beuve et al 2008*)[1].

En analysant les résultats représentés dans la figure (7.6), on constate un comportement différent des deux lignées cellulaires selon le protocole biologique utilisé.

En effet, la lignée SCC61 présente une différence importante entre les résultats obtenus avec le protocole de la méthode 1 et celui de la méthode 2. Quant à la lignée SQ20B, on constate que les résultats obtenus sont quasiment identiques quelque soit le protocole suivi lors de l'irradiation.

Ceci confirme donc l'influence que peut avoir le protocole expérimental d'irradiation sur les résultats biologiques de cette irradiation. Cette particularité doit être prise en compte dans la suite des irradiations et dans les calculs de prédiction des modèles de radiobiologie.

3.2. Résultats des irradiations en ions :

Les mêmes calculs ont été effectués pour déterminer les paramètres des courbes de survie des cellules irradiées avec les ions Carbone et les ions Argon.

Le tableau (7.2), résume les résultats de ces paramètres pour les deux lignées cellulaires. Comme nous l'avons décrit précédemment, les irradiations avec les ions Carbone de 72 MeV /n et Argon de 85 MeV/n ont été effectuées au GANIL selon le protocole de la méthode 1 et l'irradiation avec les ions de 11.5 MeV/n a été réalisée au GSI selon le protocole de la méthode 2.

La colonne SF2 correspond à la fraction des cellules survivantes à une dose de 2 Gy.

La colonne « D_{10} » correspond à la dose nécessaire pour 10 % de survie. Les valeurs de l'EBR montrées sur ce tableau ont été calculées à 10 % de survie en prenant comme rayonnement de référence les résultats en rayons X obtenus dans les mêmes conditions (même protocole).

Tableau (7. 2) : *récapitulatif des résultats obtenus avec des ions sur les deux lignées cellulaires. La colonne SF2 est la survie à une dose de 2Gy.* α *est le paramètre linéaire de la dose dans la relation dose-survie.* D_{10} *est la dose pour une survie de 10% et* EBR_{10} *est l'efficacité biologique à une survie de 10%.*

	Lignée cellulaire	$SF2$	α **(Gy^{-1})**	D_{10} **(Gy)**	EBR_{10}
Carbone 72 MeV/n (Méthode 1)	SCC61	0.11	1.08	2.1	1.5
	SQ20B	0.23	0.76	3	2.1
Argon 85 MeV/n (Méthode 1)	SCC61	0.09	1.2	1.9	1.6
	SQ20B	0.18	0.85	2.7	2.4
Carbone 9.8 MeV/n (Méthode 2)	SCC61	0.015	2.1	1.1	4.2
	SQ20B	0.13	1	2.3	2.8

La figure (7.7) représente les courbes de survie obtenues avec ces différentes irradiations.

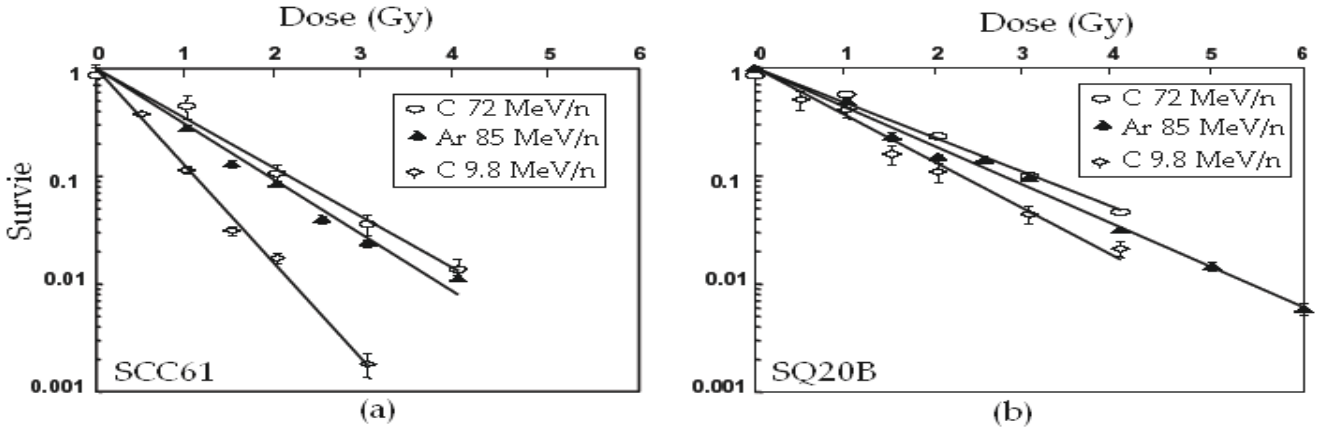


Figure (7. 7): *Partie (a): probabilité de survie cellulaire en fonction de la dose d'irradiation de la lignée SCC61 avec des ions de Carbone de 72 MeV/n (cercles vides), des ions d'Argon (triangles pleins) et des Carbones de 9.8 MeV/n (carrés vides). Partie (b) représente les mêmes résultats pour la lignée SQ20B. (Beuve et al 2008)*[1].

4. Application du modèle MK aux résultats expérimentaux obtenus au GANIL :

La première étape dans l'application du modèle MK est la détermination de ses paramètres. Ces derniers peuvent être liés au système biologique étudié (paramètres biologiques) ou bien aux caractéristiques physiques de l'irradiation (paramètres physiques).
Le modèle MK se base sur un seul paramètre physique pour caractériser les radiations utilisées, qui est la moyenne en dose de l'énergie linéale $\bar{y}_D$.

Les quatre paramètres biologiques pour caractériser les cellules irradiées dans le modèle MK sont α_0 , β , le diamètre des domaines d et l'aire effective du noyau σ . Les propriétés de ces paramètres ont été discutées plus en détails dans le chapitre (IV).

Dans ce qui suit nous allons tenter de caractériser les deux lignées cellulaires SCC61 et SQ20B en utilisant ces paramètres dans le cadre du modèle MK.

4.1. Calcul de la moyenne en dose de l'énergie linéale $\bar{y}_D$:

La moyenne en dose de l'énergie linéale, $\bar{y}_D$, traduit la variation du pouvoir d'arrêt des particules en fonction de l'épaisseur traversée en tenant compte de l'aspect stochastique de la perte d'énergie à l'échelle microscopique. Cette grandeur est déduite à partir du spectre microdosimétrique des particules incidentes :

Calcul des spectres microdosimétriques des ions incidents:

Ainsi, dans cette étape nous nous intéressons à la caractérisation des traces des particules utilisées dans les expériences effectuée au GANIL et au GSI décrites précédemment. Pour ce faire, une simulation a été effectuée avec une géométrie adaptée présentée dans la figure (7.8)

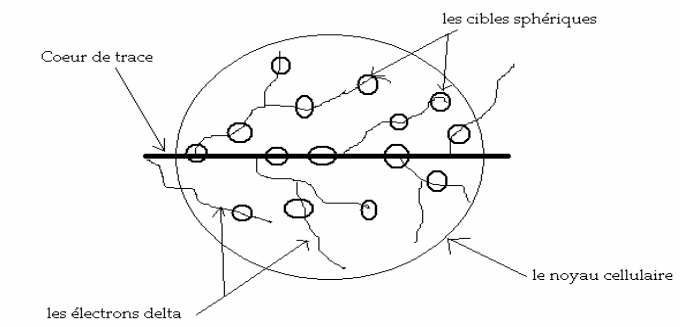


Figure (7. 8) : *Configuration utilisée dans les simulations pour calculer les spectres microdosimétriques et* $\bar{y}_D$.

Comme nous l'avons déjà défini dans le chapitre (III) (voir 2.2), l'énergie linéale est une grandeur microdosimétrique équivalente au transfert d'énergie linéique à l'échelle macroscopique. Cette grandeur est dépendante de la taille de la cible utilisée pour la calculer et de plus soumise aux fluctuations statistiques, particulièrement pour les très petites tailles de cible. Or dans le modèle MK la cible biologique sensible est un sous volume du noyau appelé domaine et ont un rayon compris entre 0.2 et 0.5 pour la majorité des cellules mammifères d'après *Hawkins 2003* [4]. Ainsi, il est intéressant d'évaluer l'influence

de la taille de la cible sur la valeur de la moyenne microdosimétrique de l'énergie linéale dans l'intervalle contenant les rayons de domaines de la majorité de cellules.

Une des méthodes permettant de déduire directement la relation entre la moyenne $\overline{y}_D$ et le rayon des cibles est la relation de *Chmelevsky* [3] donnée dans le chapitre VI (équation (6.6)) Cette relation permet d'établir la variation de la moyenne $\overline{y}_D$ à partir de la fonction $t(x)$, en fonction du rayon des sphères, sans passer par le calcul de la distribution $d(y)$. Nous rappelons la relation de *Chmelevsky* ci-dessous :

$$\overline{y}_D = \frac{1}{\overline{\ell}} \int_0^{2r} t(x) U(x) dx \qquad (7.2)$$

Avec $U(x) = \left(1 - \frac{3x}{4r} + \frac{x^3}{16r^3}\right)$ pour une sphère de rayon r.

- Nous avons calculé la fonction de proximité $t(x)$ pour un segment de trace de chaque particule utilisée dans les expériences du GANIL et du GSI.

- Puis, à l'aide de l'équation (7.2), nous avons représenté la variation de $\overline{y}_D$ en fonction du rayon des cibles. Nous avons évalué l'influence de la taille des cibles entre 0,1 et 1 µm car cet intervalle inclut la taille des domaines de la majorité des cellules mammifères.

Les traces des ions ont été simulées avec l'outil Geant4 en utilisant les processus de « basse énergie » pour les ions incidents et les électrons engendrés à l'exception du processus de diffusion Coulombienne où la nouvelle classe « *G4CoulombMultipleScattering* » modélisant le processus des diffusions coulombienne de Geant4 Standardss a été utilisée ici pour les électrons.

L'énergie des ions considérée dans ce calcul est l'énergie à l'entrée des cellules. En effet, avant d'arriver dans les cellules les ions traversent une fenêtre à vide de 20 µm dans le cas du GSI, et de 10 µm dans le cas du GANIL. En plus il faut ajouter l'épaisseur des flasques contenant les cellules qui est de 0.124 g/cm^3 pour l'expérience du GANIL.

On constate, sur la partie (b) de la figure (7.9), que la valeur moyenne de l'énergie linéale reste sensiblement constante pour des sphères avec un rayon allant de 100 nm à 1 µm, pour les trois types de traces d'ions simulées.

En posant l'hypothèse que les rayons des domaines des lignées SCC61 et SQ20B sont compris dans cet intervalle, nous avons choisis de simuler les spectres microdosimétriques des trois type d'ions utilisés dans les expériences, ainsi que les spectres microdosimétriques des photons dans des sphères de rayon égal à 0.3 µm.

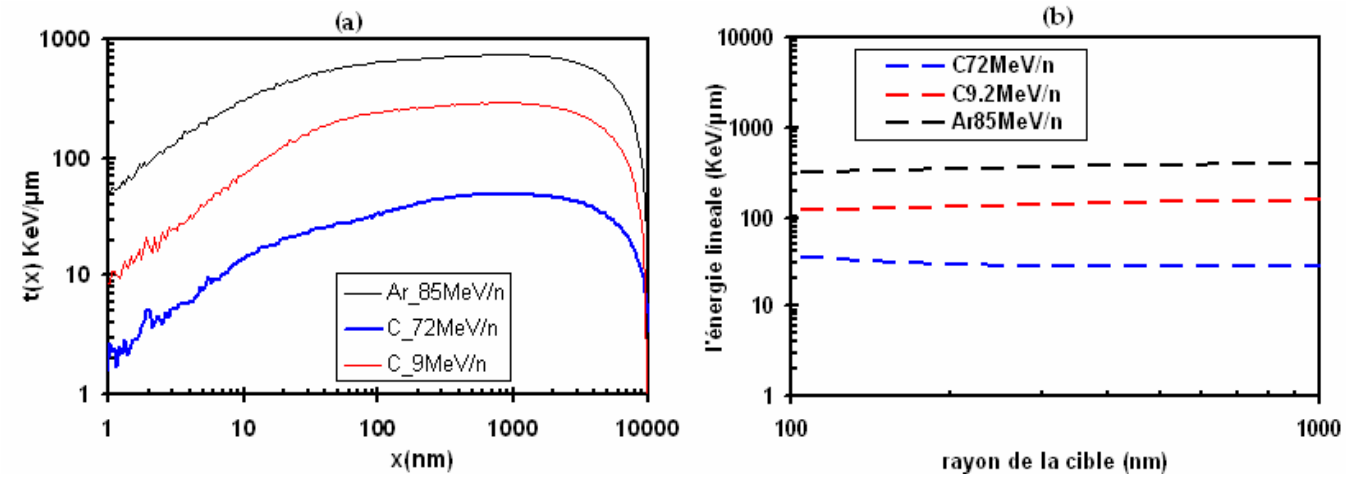


***Figure (7.9)**: Partie(a) : la fonction $t(x)$ d'un segment de trace de 10 µm des ions Carbone de 72 et 9.8 MeV/n et d'Argon de 85 MeV/n. Partie (b) : la moyenne en dose de l'énergie linéale des trois ions en fonction de la taille de la cible.*

La figure (7.10) représente les spectres microdosimétriques des trois types de trace d'ions et de celles des photons:

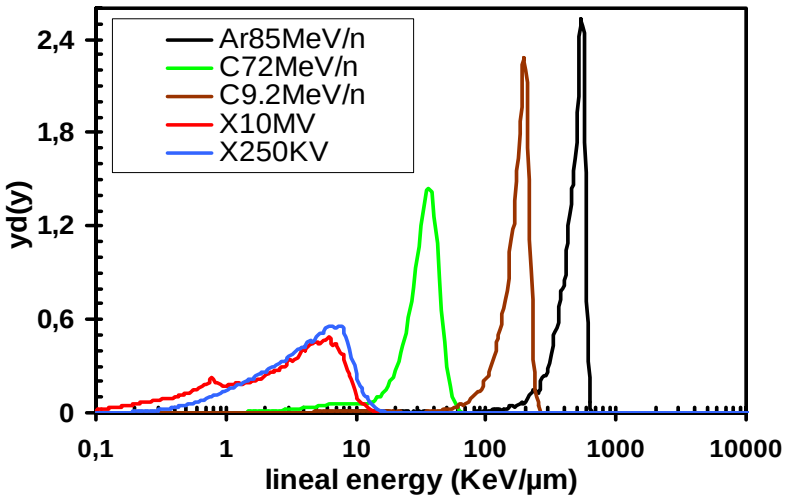


***Figure (7. 10):** Spectres microdosimétriques des ions de Carbone de 9.8 (en marron), 72 MeV/n (en vert) et des d'Argon de 85 MeV/n (en noir) et les rayons X de 10MV (en rouge), 250 KV (en bleu). La taille des cibles est de 300 nm.*

Les valeurs de $\bar{y}_D$ obtenues à partir de ces spectres sont résumées dans le tableau (7.3). On constate que les valeurs moyennes de l'énergie linéale sont proches des valeurs du transfert d'énergie linéique.

Tableau (7. 3) *: Valeurs moyennes de l'énergie linéale des différents types de particules utilisées dans les irradiations cellulaires du GANIL et du GSI.*

Type du rayonnement	**Energie**	$\bar{y}_D$ **(KeV/µm)**	**TEL (KeV/µm)** (SRIM 2008)
Rayons X	10 MV	3.5	-
Rayons X	250 KV	4.3	-
^{13}C	9.8 MeV/n	170	175.
^{13}C	72 MeV/n	33.2	33.4
^{18}Ar	85 MeV/n	275	272,3

4.2. Calcul des paramètres biologiques du modèle MK:

Comme nous l'avons vu dans le chapitre (IV), le premier paramètre du modèle MK que l'on peut extraire des données expérimentales est la dimension des domaines des deux lignées cellulaires étudiées. L'équation (4.6) liant le paramètre α et $\bar{y}_D$ utilisée dans le chapitre (IV) sur les deux lignées cellulaire (V79 et HSG) est rappelée ici par l'équation (7.3) :

$$\alpha = \alpha_0 + \beta \frac{0.2}{d^2} \bar{y}_D \tag{7.3}$$

Elle est appliquée aux cellules de (SCC61 et SQ20B) pour déduire la taille des domaines. Les données expérimentales ajustées par cette équation correspondent aux données obtenues pour les rayons X et pour les ions Carbone de 72 MeV/n. L'énergie linéale de ces deux radiations reste assez faible ; ce qui permet de supposer que la distribution des lésions létales peut être décrite par une distribution de Poisson.

Puis nous avons aussi appliqué l'équation (4.7) du chapitre (IV), rappelée ici par l'équation (7.4) pour ajuster le paramètre σ grâce aux points expérimentaux.

$$\alpha^* = \sigma \frac{\left(1 - \exp\left(\frac{-0.16(\alpha_0 + \beta \frac{0.2}{d^2} \bar{y}_D)\bar{y}_D}{\sigma}\right)\right)}{0.16\, \bar{y}_D} \tag{7.4}$$

Les paramètres α_0 et le diamètre des domaines d obtenus par l'équation (7.3) sont utilisés dans l'équation (7.4) pour déduire le paramètre σ par l'ajustement de toutes les données expérimentales obtenues avec un faible ou un haut TEL.

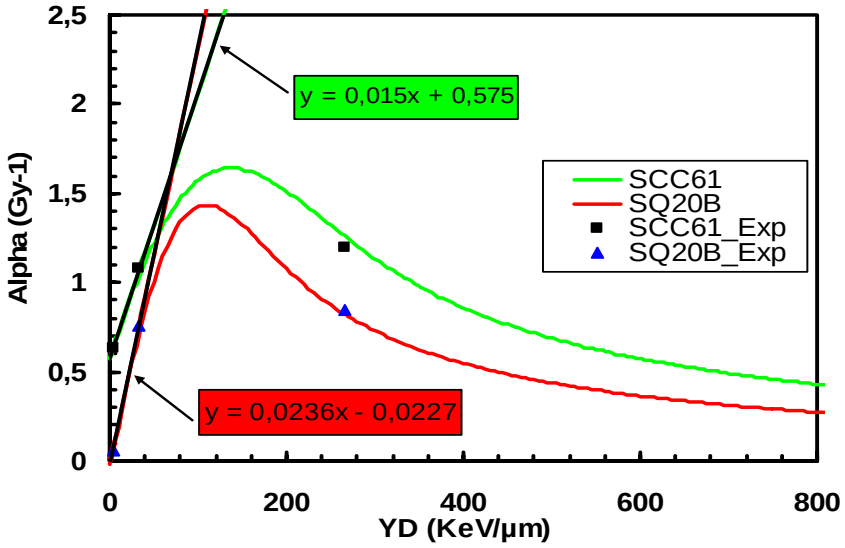


***Figure (7. 11)**: paramètre α tracé en fonction de l'énergie linéale des cellules SQ20B (en rouge) et SCC61 (vert) irradiées avec des ions de Carbone et d'Argon.*

On constate que l'équation (7.4) reproduit les points expérimentaux de manière satisfaisante. Cependant, il est clair que le nombre de points expérimentaux est insuffisant pour confirmer que les paramètres obtenus avec cet ajustement sont exactement les paramètres caractérisant ces lignées. Mais cet ajustement permet de caractériser le comportement des deux lignées cellulaire et d'estimer l'ordre de grandeur des paramètres biologiques définis dans le cadre du modèle MK. . Les paramètres obtenus sont résumés dans le tableau (7.4):

***Tableau (7. 4)** : Paramètres du modèle MK obtenus pour les deux lignées cellulaires sous une irradiation en ions Carbone et Argon.*

Lignée cellulaire	β **(G^{-2})**	α_0 **(G^{-1})**	d **(µm)**	σ **(µm²)**	$\bar{y}_D$ **saturation (KeV/µm)**
SCC61	0 .02	0.57	0.88	55	150
SQ20B	0.0615	0.02	0.67	35	96

Les points expérimentaux de la figure (7.11) ont tous été obtenus dans les mêmes conditions d'irradiation et selon le même protocole biologique

<u>Le paramètre α_0</u> **:**

Le paramètre α_0 déterminé par le point d'intersection de la droite modélisant la relation du RBE1 avec le TEL et l'axe des ordonnées a une valeur plus élevée dans le cas des cellules SCC61 comparé au cas des SQ20B. Ceci est une indication sur l'importance de la contribution des lésions de type 1 ou de la transformation mono-moléculaire des lésions de type 2 (réparation non fidèle de l'ADN ou formation de micronoyaux), dans la létalité de ces cellules. Or la faible valeur de α_0, dans le cas des SQ20B, reflète la faible contribution des lésions de type 1 et de la transformation des lésions de type 2 à l'inactivation de ces cellules.

Donc, on peut émettre l'hypothèse que les cellules SCC61 sont inactivées principalement par la formation de lésions d'ADN d'extrême complexités auxquelles s'ajoute éventuellement des lésions d'ADN à complexité modérée qui se sont transformées en lésions létale par un processus moléculaire du premier ordre.

Le diamètre des domaines d **:**

Les diamètres des domaines des deux lignées cellulaires sont différents mais restent tout de même compatibles. Il n'est donc pas possible de mettre en évidence une influence significative de la taille des domaines sur la radiosensibilité des deux lignées. De plus, le faible nombre de points expérimentaux induit une erreur statistique sur les valeurs de d obtenues pour les deux lignées cellulaires, ce qui minimise la signification de cette différence.

La section effective du noyau σ **:**

Nous avons vu que le volume sensible des cellules ne correspond pas toujours au volume mesuré du noyau cellulaire. Ceci s'explique par le fait que les cibles sensibles de celui-ci (ADN dans ses différentes architectures) ne sont pas forcements distribuées de manière homogène. Il existe donc, dans le noyau, des zones où l'ADN est hautement concentré et d'autres zones où cette concentration est moindre voire nulle. Par conséquent, le paramètre σ donne une idée sur la surface effective moyenne des noyaux.

Si on considère par contre l'ADN est distribué de manière homogène dans le noyau, la section efficace effective de ces noyaux va correspondre à leurs aires calculées par :

$$aire = \pi r^2 \qquad (7.5)$$

En utilisant les valeurs mesurées des rayons des noyaux des deux lignées SCC61 (7.1 µm) et SQ20B (7.9 µm) on obtient une surface effective du noyau de ~158.36 µm² pour les cellules SCC61 et de ~196 µm² pour les cellules SQ20B.

Or les valeurs de σ obtenues avec le modèle MK sont différentes de ces valeurs estimées avec les rayons mesurés expérimentalement, des noyaux. Ainsi, on constate que la surface effective du noyau calculée avec le modèle MK est 3 fois plus petite que celle estimée avec l'équation (7.5) pour le cas des cellules SCC61 et elle est ~ 6 fois plus petites dans le cas des SQ20B.

Donc, la distribution de l'ADN (volumes sensibles) dans les noyaux des deux cellules n'est pas homogène. La différence entre les valeurs de σ des deux lignées reflète une différence entre la répartition de l'ADN dans les deux lignées. Il est possible que l'ADN soit distribué dans le noyau des SCC61 d'une manière qui le rend plus exposé que dans les SQ20B.

L'énergie linéale de saturation $\bar{y}_{DSat}$**:**

L'énergie linéale de saturation représente la valeur de l'énergie linéale (ou de TEL) au-delà de laquelle l'efficacité biologique des ions décroît au lieu d'augmenter. Ce phénomène connu sous le nom d' « Over Killing » engendré par une haute concentration des dépôts d'énergie et une diminution du nombre de

cellules touchées par rapport à une irradiation en rayons X. On observe que la valeur de $\bar{y}_{DSat}$ de la lignée radiosensible SCC61 est plus élevée que celle de la lignée radiorésistante SQ20B.

Lorsqu'on augmente le TEL, le paramètre α augmente du faite de l'augmentation de la létalité due à des dépôts d'énergie plus concentrés qui produisent des dommages plus complexes. Cette augmentation de α avec le TEL reflète une diminution importante de la fraction de cellules survivantes à une dose donnée. Les cellules sont inactivées, soit par l'ion lui-même, soit par ses électrons secondaires. Cette diminution de survie est plus importante dans les cellules radiosensibles. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'un même dépôt d'énergie peut provoquer une lésion létale dans une cellule radiosensible mais une lésion non létale dans une cellule radioresistante. Quand le TEL devient trop élevé, le nombre d'ions nécessaires pour atteindre une dose donnée devient plus faible et l'énergie de ces ions devient de plus en plus concentrée autour de la trajectoire de celui-ci. Le nombre de cellules inactivées par ces ions commence donc à diminuer et par conséquent le paramètre α diminue.

Ce phénomène apparaît dans les cellules radiosensibles à des valeurs de TEL plus élevées que dans le cas de cellules radiorésistantes. Certains dépôts d'énergies produits principalement par les électrons secondaires continuent à provoquer des lésions létales dans les cellules radiosensibles alors qu'ils ne produisent plus de létalité dans les cellules radiorésistantes.

4. 3. Calcul de la survie cellulaire avec les paramètres du modèle MK:

La figure ci-dessous représente les courbes de survie cellulaire reproduites avec le modèle MK en utilisant les paramètres présentés dans le tableau (7.4) pour les deux lignées cellulaires.

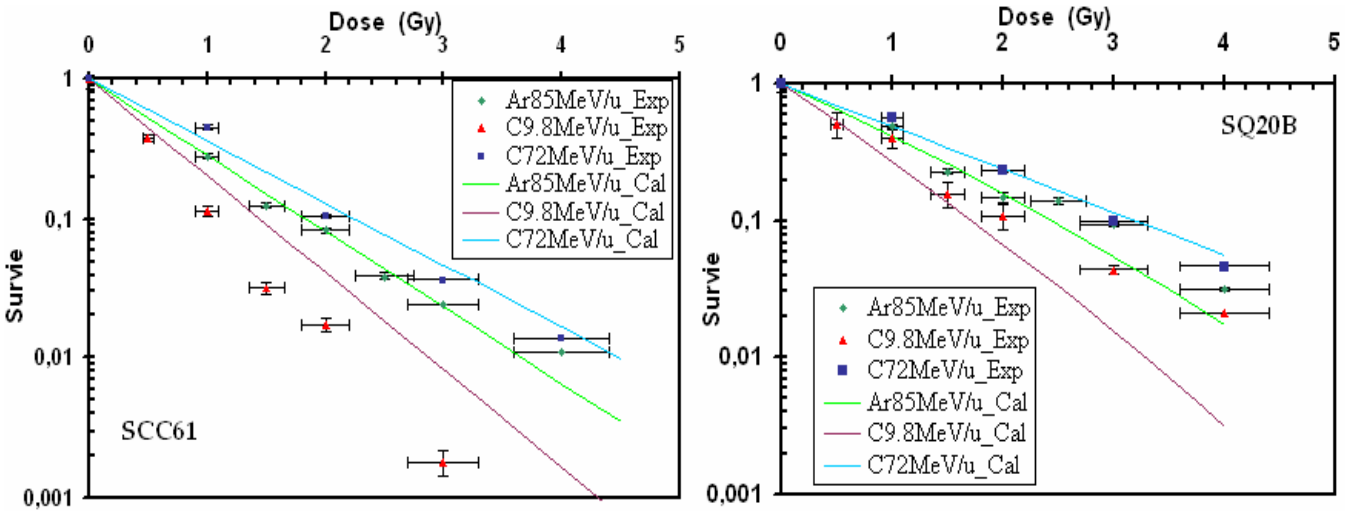


Figure (7.12) : *Courbes de survie cellulaires expérimentales d'irradiation en ions Carbone et Argon reproduites avec le modèle MK pour les cellules SCC61 (à gauche) et les cellules SQ20B (à droite).*

Les barres d'erreurs horizontales représentent l'incertitude estimée sur la mesure expérimentale de la dose. Celle-ci est de l'ordre de 10% pour toutes les mesures. Comme la courbe ajustant la relation α en fonction de $\bar{y}_D$ passe par tous les points expérimentaux, il est évident que les courbes de survie reconstruite avec les paramètres obtenus par cet ajustement reproduisent fidèlement les résultats expérimentaux.

Cependant, nous avons tenté de reproduire les résultats expérimentaux de l'expérience effectuée au GSI sur les mêmes cellules mais selon un protocole biologique différent (Méthode 2). Ces résultats n'ont pas été utilisés dans l'ajustement de la figure (7.10) afin de ne pas biaiser les paramètres calculés avec cet ajustement. Les points expérimentaux de ces résultats sont représentés sur la figure (7.11) par des triangles rouges pour les deux lignées cellulaires et les calculs du modèle MK sont représentés par la ligne en violet dans les deux cas.

On constate, que les résultats du modèle MK appliqué avec les paramètres du tableau (7.4) sont moins bons pour cette expérience. En effet, la différence de protocole biologique induit une différence dans les résultats reproduits par le modèle. On constate que les calculs du modèle ne concordent pas avec les points expérimentaux pour les deux lignées cellulaires. Cet écart et d'autant plus important dans le cas de la lignée radiosensible SCC61. Celle-ci est plus affectée par le changement de milieu de culture après irradiation (passage de biote de Pétri aux flasques) du fait de sa sensibilité. De plus, il est possible que la simulation de la phase physique de l'interaction des ions avec le milieu avec Geant4 ne soit pas très précise à cette échelle d'énergie (inférieure à 10 MeV/n) car les processus de transfert d'énergie commencent à apparaître en dessous de cette énergie.

Par conséquent, il est nécessaire d'effectuer les expériences dans des conditions physiques et biologiques identiques afin de minimiser les erreurs induites par des différences entre l'environnement des cellules, à défaut de supprimer complètement ces différences.

5. <u>Comparaison de la radiosensibilité des deux lignées cellulaire dans le cadre du modèle MK</u>:

Le modèle MK donne la possibilité d'effectuer une comparaison entre la radiosensibilité d'une lignée cellulaire par rapport à une lignée de référence. On définit un paramètre R_{AB} qui va correspondre au ratio des valeur de alpha d'une lignée cellulaire A et d'une autre lignée B. Ce paramètre est donc calculé par :

$$R_{AB} = \frac{\alpha_A}{\alpha_B} \tag{7.7}$$

L'expression finale du paramètre α avec la correction de l'effet de saturation a été donnée dans le chapitre (III) par l'équation (3.148) que nous rappelons ci-dessous :

$$\alpha = \frac{\left(1 - e^{\left(-\left\langle w_n \mid \bar{z}_{1Dn} \right\rangle\right)}\right)}{\left\langle w_n \mid \bar{z}_{1Dn} \right\rangle} \alpha_p \tag{7.8}$$

Où α_p est le paramètre de la courbe de survie lorsque le TEL est inférieur au TEL de saturation et donc lorsque la distribution du nombre de lésions létales dans le noyau est considérée comme une distribution de Poisson. Le terme $\left\langle w_n \mid \bar{z}_{1Dn} \right\rangle$ est le nombre moyen de lésions létales dans un noyau qui a reçu une dose $\bar{z}_{1Dn}$

En remplaçant l'expression de α donnée par l'équation (7.8) dans l'équation (7.7) on obtient :

$$R_{AB} = \frac{\alpha_{AP} < w_{Bn} \mid \bar{z}_{1DnB} > \left(1 - e^{-<w_{An}|\bar{z}_{1DnA}>}\right)}{\alpha_{BP} < w_{An} \mid \bar{z}_{1DnA} > \left(1 - e^{-<w_{Bn}|\bar{z}_{1DnB}>}\right)} \tag{7.9}$$

En remplaçant $< w_{An} \mid \bar{z}_{1DnA} >$ par son expression donnée dans le chapitre (III) par l'équation (3.143) et la valeur de $\bar{z}_{1Dn}$ par son expression de l'équation (3.144) on obtient le paramètre R_{AB} :

$$R_{AB} = \frac{\alpha_{AP}\alpha_{BP}\left(0.16\frac{L}{\sigma_B}\right)\left(1 - e^{-\alpha_{AP}\bar{z}_{1DnA}}\right)}{\alpha_{BP}\alpha_{AP}\left(0.16\frac{L}{\sigma_A}\right)\left(1 - e^{-\alpha_{BP}\bar{z}_{1DnB}}\right)} \tag{7.10}$$

Après simplification cette équation devient :

$$R_{AB} = \frac{\sigma_A\left(1 - e^{-\left[\alpha_{0A} + \bar{z}_{1DA}\beta_A\right]\bar{z}_{1DnA}}\right)}{\sigma_B\left(1 - e^{-\left[\alpha_{0B} + \bar{z}_{1DB}\beta_B\right]\bar{z}_{1DnB}}\right)} \tag{7.11}$$

Où $\bar{z}_{1DA}$ et $\bar{z}_{1DB}$ sont les moyennes des énergies spécifiques dans les domaines, des deux lignées cellulaires A et B respectivement.

Nous avons appliqué l'équation (7.11) pour comparer la radiosensibilité des lignées SCC61 et SQ20B en fonction du TEL des ions incidents. On a remplacé la lignée A par les paramètres de la lignée SCC61 et la lignée B par ceux de SQ20B, les résultats obtenus sont présentés sur la figure ci-dessous :

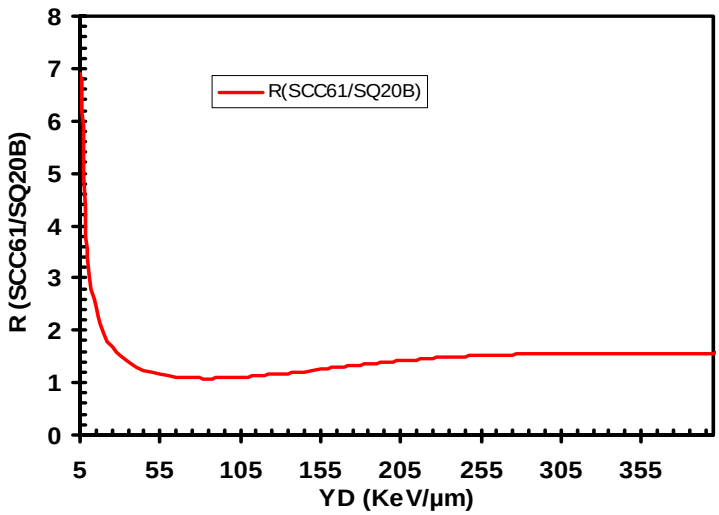


Figure (7.23) *: Le rapport R de la radiosensibilité relative des cellules SCC61 par rapport aux cellules SQ20B.*

On constate que la variation de la radiosensibilité des cellules SCC61 par rapport à celle des SQ20B en fonction du TEL peut être décomposée en deux phases. Une première phase se situant entre 5 KeV/µm et ~ 60 KeV/µm et une deuxième phase au-delà de 60 KeV/µm.

La gamme entre 5 et 60 KeV/µm :

On remarque que dans la première phase (entre 5 et 50 KeV/µm), le rapport R (SCC61/SQ20B) décroît rapidement jusqu'à se rapprocher de 1. Cela reflète une diminution de la différence de radiosensibilité entre les deux lignées. En effet, cela s'explique par une augmentation rapide de l'EBR_1 des cellules SQ20B dans cette gamme de TEL. La figure (7.14) représente la variation de l'EBR_1 en fonction de $\bar{y}_D$ des deux lignées cellulaires (SCC61 en vert et SQ20B en rouge). On remarque que l'efficacité biologique des cellules SQ20B augmente plus rapidement que celle des SCC61 jusqu'à atteindre un EBR_1 maximum plus élevés que celui des SCC61. Cette analyse met en évidence le bénéfice thérapeutique important que peut apporter un traitement de cellules radiorésistantes (SQ20B) avec des particules de TEL entre 5 et 50 KeV/µm par rapport à un traitement classique par photons. Ce bénéfice est moins important pour le traitement de cellules radiosensibles. L'efficacité du traitement de tumeurs avec les photons dépend de la différence de radiosensibilité entre la tumeur et les tissus sains qui l'entourent. Les tumeurs sont souvent plus radiosensibles que les tissus sains. Cet effet différentiel favorable pour les tissus sains permet d'induire plus de dégâts dans la tumeur que dans les tissus sains. Or, lorsqu'une tumeur est radiorésistante, l'effet différentiel devient défavorable pour les tissus sains et le traitement avec les photons est inefficace car il nuit aux tissus sains sans apporter de bénéfice au traitement de la tumeur.

Donc, dans le cas de tumeur radiorésistante, où l'effet différentiel est défavorable pour les tissus sains, L'utilisation des particules de haut TEL permet de réduire voir supprimer cet effet en augmentant l'efficacité de destruction sur la tumeur. De plus, la balistique physique intéressante (pic de Bragg) de ces particules, permet de déposer plus de dose dans la tumeur que dans les tissus sains. C'est donc sur le traitement de tumeurs radiorésistantes que l'hadronthérapie joue un rôle important.

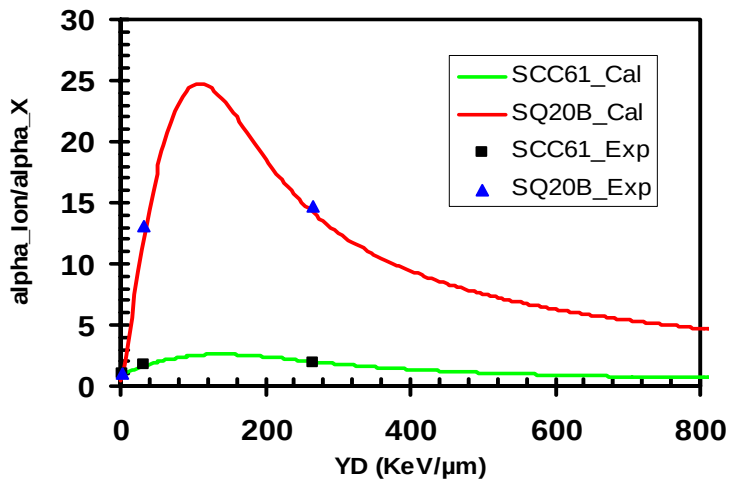


Figure (7.14): *Variation de EBR_1 en fonction de $\bar{y}_D$ pour les deux lignées cellulaires SCC61 en vert et SQ20B en rouge.*

La gamme au-delà de 60 KeV/µm :

On remarque qu'au-delà de 60 KeV/µm le paramètre R (SCC61/SQ20B) présente une légère augmentation jusqu'à une valeur autour de 200 KeV/µm au-delà de laquelle R (SCC61/SQ20B) devient constant.

La légère augmentation de R (SCC61/SQ20B) s'explique par le fait que dans cette gamme de valeurs de $\bar{y}_D$, les cellules SQ20B sont proches de la saturation et l'efficacité biologique sur ces cellules va décroître alors que celle des cellules SCC61 continue à augmenter.

Au-delà des 200 KeV/µm, on remarque que la différence de radiosensibilité entre les deux lignées devient constante. En effet, pour des valeurs de $\bar{y}_D$ aussi élevées, les expressions $\left[\alpha_{0A}+\bar{z}_{1DA}\,\beta_A\right]\bar{z}_{1DnA}$ et $\left[\alpha_{0B}+\bar{z}_{1DB}\,\beta_B\right]\bar{z}_{1DnB}$ deviennent suffisamment grandes pour simplifier l'équation (7.9) en :

$$R_{AB} = \frac{\sigma_A}{\sigma_B} \tag{7.12}$$

Donc pour des valeurs de TEL très élevées la différence de radiosensibilité entre les deux lignées cellulaires est déterminée par le rapport de leurs paramètres σ, reflétant l'aire effective du volume sensible de chaque lignée. Dans le cas des cellules SCC61 et SQ20B le rapport est calculé par :

$$R_{SCC61/SQ20B} = \frac{55}{35} = 1.714 \tag{7.13}$$

Ce résultat est observé sur la figure (7.12) qui montre bien que le rapport entre la radiosensibilité des deux lignées est constant au-delà de 250 KeV/µm et égal au rapport de leurs σ respectifs.

6. Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons exploré l'aspect expérimental des irradiations cellulaires pour la radiobiologie. Nous avons constaté que l'établissement de courbes de survie cellulaire dépend de la procédure expérimentale adoptée pour préparer, irradier et exploiter les échantillons. Cette influence est d'autant plus visible lorsque la lignée cellulaire a déjà une radiosensibilité un peu élevée comme on l'a vu avec la lignée SCC61 irradiée avec des rayons X.

Puis ces lignées cellulaires ont été caractérisées à travers les paramètres du modèle MK. Les données expérimentales utilisées pour caractériser ces lignées ont toutes été obtenues dans les mêmes conditions physiques et biologiques afin d'éviter toute influence de ces conditions sur les résultats.

Nous avons vu que les paramètres du modèle MK reflètent bien la différence de radiosensibilité entre les deux lignées cellulaires. De plus le modèle donne la possibilité de comparer et d'analyser la radiosensibilité des cellules à travers ses paramètres. Cette démarche peut s'avérer d'un intérêt très important dans les applications cliniques pour l'optimisation des traitements.

Références :

[1] : M.Beuve et al."Parameters and Local Effect Model predictions for head and neck squamous cell carcinomas exposed to High Linear Energy Transfer ions"; *International Journal Radiation* Oncology *Biology Physics* 71(2):635-642,(2008).

[2] : P. Jalade, Thèse de doctorat. " Mesures et modélisation des effets radiobiologiques sur des cellules tumorales humaines : Application en hadronthérapie. » Soutenue le 10 novembre 2005. Université Claude Bernard,Lyon 1.

[3] : D. Chmelevsky, Rapport CEA-R-4785. "Distribution et moyennes des grandeurs microdosimetriques à l'échelle du nanomètre- Méthodes de calcul et résultats ».

[4]: Roland B. Hawkins ; "A Microdosimetric Kinetic Model for Effect of Non Poisson Distribution of Lethal Lesions on the Variation of RBE with LET."; *Rad Research*, 160, 61-69; (2003).

Conclusion générale.

L'interaction des radiations ionisantes avec les cellules biologiques est un domaine assez vaste et assez complexe. Ceci est dû aux différents types de processus mis en jeu lors de cette interaction. En effet, lorsque les particules ionisantes traversent la matière biologique, elles produisent des transferts d'énergie à travers des processus physiques (excitations, ionisations, diffusions…). Ce transfert d'énergie ne constitue qu'une première partie d'un enchaînement de processus physico-chimiques (radiolyse de l'eau) puis biologiques qui vont aboutir à l'effet final sur des échelles de temps très large, allant de quelques minutes à quelques années.

Nous avons vu dans cette thèse la complexité de construire un modèle complet et cohérent pouvant regrouper toutes les étapes de l'interaction de particules avec les cellules et leurs conséquences. A ce jour, un tel modèle n'existe pas, pour la simple raison que la complexité de tous les processus impliqués dans la réponse biologique des cellules dépend de beaucoup de paramètres différents. De plus, ces processus interviennent à des échelles de temps très différents, ce qui rend l'association de tous ces processus dans un seul modèle extrêmement complexe.

Cependant, il existe certains modèles qui tentent de reproduire la relation dose-effet en posant des hypothèses et des approximations permettant de simplifier les concepts du modèle et de synthétiser les mécanismes conduisant aux observables biologiques finales. Certains modèles sont plus sophistiqués que d'autres. Ils essaient de donner une description détaillée des phénomènes radiobiologiques induits par les radiations, en se basant sur des résultats expérimentaux.

Un de ces modèles est le modèle MK, que nous avons largement discuté dans ce travail. Ce modèle se présente comme une amélioration très conséquente des modèles développés sur la base de la microdosimétrie (TDRA, CDRA). Il inclut les différentes possibilités de formation des lésions létales. Il tient aussi compte de l'évolution cinétique de ces lésions en tenant compte du processus de réparation et du facteur temps.

Nous avons constaté que le modèle MK caractérise la réponse d'une lignée cellulaire donnée à une irradiation en se basant sur cinq paramètres de base.

Le premier est un paramètre physique caractérisant le type de radiation. Ce paramètre est la moyenne en dose de l'énergie linéale y_D. Cette dernière est une grandeur microdosimétrique qui peut être calculée à partir de traces simulées par le code de simulation « Geant4 » de l'interaction des particules avec la matière. Ceci démontre l'importance de disposer d'un outil de simulation performant adapté aux exigences imposées par l'objectif de la simulation. Dans notre cas, nous avons mené une analyse microdosimétrique des trois types de processus électromagnétiques de Geant4. Cette analyse nous a conduits à conclure que les processus les plus adaptés à la simulation dans le cadre de la radiobiologie sont les processus de type « ADN » de Geant4. Cependant, nous avons constaté que les processus « basse énergie » et « Standardss » peuvent produire des simulations correct jusqu'à des tailles de cible de ~ 30 nm avec un réglage bien adapté des paramètres de ces processus. Cela s'avère d'un grand intérêt car les

processus « ADN » de Geant4 couvrent une faible gamme d'énergie et de particules (proton, électrons et alpha) et implique un temps de simulation important.

Les autres paramètres du modèle MK sont des paramètres biologiques qui caractérisent la lignée cellulaire irradiée (α_0, β, d et σ). Ces paramètres peuvent être déduits à partir des résultats expérimentaux.

Nous avons aussi mis en évidence les contraintes qu'on peut rencontrer lors des expériences d'irradiations cellulaires. Nous avons constaté l'importance du protocole biologique utilisé pour préparer, irradier et traiter les cellules.

Nous avons tenté de caractériser, dans le cadre du modèles MK, les deux lignées cellulaires (la radiosensible SCC61, et la radiorésistante SQ20B, qui ont été irradiées aux GANIL avec des ions Carbone et Argon. Nous avons réussi à déterminer les paramètres du modèle correspondant à chaque lignée. Puis ces paramètres ont été utilisés pour comparer et analyser la radiosensibilité des deux lignées.

Cette analyse a bien montré l'efficacité importante apportée par les particules de haut TEL sur les tumeurs radiorésistantes par rapport à un traitement en photons.

Néanmoins, le modèle MK utilisé dans ce travail reste basé sur certaines hypothèses qui méritent d'être évaluées plus précisément. L'une de ces hypothèses est de considérer que les paramètres α_0 et β sont indépendants du TEL. Or ces paramètre sont exprimés, dans le modèle MK, en fonction du taux de formation de lésions initialement létales (type I), du taux de formation de lésions initialement non létales mais qui peuvent le devenir (type II), du taux de réparation, du taux de transformations de lésions de type 2. Tous ces paramètres peuvent, cependant dépendre du TEL des particules, ce qui reste nécessaire de confirmer ou infirmer.

En perspective, il serait intéressant d'investiguer l'influence du TEL sur chacun des paramètres du modèle MK. Comme les lésions de type 2 sont assimilées à des DSB, il est possible de vérifier expérimentalement si le nombre de DSB varie en variant le TEL, en particulier grâce à la technique d'immunofluorescence, qui permet de visualiser ces lésions. Il est possible d'évaluer la variation de la cinétique de réparations de ces lésions en fonction du TEL.

Les travaux effectués sur ce modèle doivent donc se poursuivre pour chercher à introduire le paramètre TEL dans l'expression de certains paramètres du modèle qui en réalité ne peuvent pas être complètement insensibles au TEL.

Enfin, une autre perspective de travail serait d'effectuer des expériences d'irradiation avec les lignées SQ20B et SCC61 avec les mêmes ions mais pour des TEL différents et aussi avec d'autres particules (protons et neutrons). Ceci permettrait de mieux caractériser ces lignées et de mieux appréhender leurs comportements.

Annexe I : Calcul des cumulants du premier et du deuxième ordre de f(z ;D).

1. La fonction caractéristique:

Une fonction caractéristique $\phi(x)$ est une représentation alternative d'une fonction $f(x)$ de densité de probabilité :

$$\phi(t) = \int_0^\infty e^{ux} f(x)dx \tag{I. 1}$$

La fonction caractéristique est le complexe conjugué de la transformée de Fourrier. Cette représentation simplifie les calculs reliés aux variables aléatoires et est très utilisée en théorie des probabilités.

2. Les cumulants:

Ce sont des quantités associées à une distribution de probabilité et calculées à partir de celle-ci. A la différence des moments, les cumulants ont la propriété de s'additionner lors de la convolution de deux distributions.

En développant en série de Taylor l'exponentielle de l'équation (A-I.1), on obtient :

$$\begin{aligned} \phi(t) &= \int_0^\infty e^{tx} f(x)dx \\ &= \sum_{\lambda=0}^{\infty} \int_0^\infty \frac{(t)^\lambda}{\lambda\,!} . x^\lambda . f(x)dx \end{aligned} \tag{I. 2}$$

En remplaçant $(\int_0^\infty x^\lambda . f(x)dx)$ par m_λ, on obtient :

$$\phi(t) = \sum_{\lambda=0}^{\infty} m_\lambda \frac{(t)^\lambda}{\lambda\,!} \tag{I. 3}$$

Avec m_λ est le λ^{eme} moment de la distribution.

3. Relation entre cumulants et moments:

La fonction caractéristique s'exprime donc en fonction des moments par l'équation (A-I.3). Cette fonction s'exprime en fonction des cumulants par :

$$\phi(t) = \exp\left[\sum_{\lambda=0}^{\infty} k_\lambda \frac{(t)^\lambda}{\lambda\,!}\right] \tag{I. 4}$$

Où k_λ est le λ^{em} cumulant de la distribution.
En comparant les deux équations (A-I.3) et (A-I.4) on obtient :

$$\sum_{\lambda=0}^{\infty} m_\lambda \frac{(t)^\lambda}{\lambda\,!} = \exp\left[\sum_{j=0}^{\infty} k_j \frac{(t)^j}{j\,!}\right] \tag{I. 5}$$

En développant en série de Taylor l'exponentielle de l'équation (A-I.5) :

$$\sum_{\lambda=0}^{\infty} m_\lambda \frac{(t)^\lambda}{\lambda\,!} = \sum_{\mu=0}^{\infty} \frac{\left[\sum_{j=1}^{\infty} k_j \frac{(t)^j}{j\,!}\right]^\mu}{\mu\,!} \tag{I. 6}$$

En développant la double somme et en regroupant les puissance du facteur (t), on obtient :

$$\sum_{\lambda=0}^{\infty} m_\lambda \frac{(t)^\lambda}{\lambda\,!} = 1 + k_1(t) + (k_2 + k_1^2)\frac{(t)^2}{2\,!} + (k_3 + 3k_1k_2 + k_1^3)\frac{(t)^3}{3\,!} + \ldots \tag{I. 7}$$

Par identification et réarrangement des termes, on obtient les expressions pour les cumulants. Les expressions pour les trois premiers cumulants sont :

$$\begin{aligned} k_1 &= m_1 \\ k_2 &= m_2 - m_1^2 = \sigma^2 \\ k_3 &= m_3 - 3m_1m_2 + 2m_1^3 \end{aligned} \tag{I. 8}$$

Donc le cumulant d'ordre 1 est identique au moment d'ordre 1 et le cumulant d'ordre 2 correspond à la variance de la distribution. Ce sont les deux grandeurs communément utilisées pour caractériser une distribution en probabilité.

4. <u>Les deux premiers cumulants de la distribution en dose</u> $f(z;D)$ <u>:</u>

La distribution en dose de z pour ν événements est donnée dans l'équation (3.50) par :

$$f(z;D) = \sum_{\nu=0}^{\infty} e^{-n} \frac{n^\nu}{\nu\,!} \cdot f_1^{*\nu}(z) \tag{I. 9}$$

Où n est le nombre moyen événements, avec : $n = \overline{\nu} = \dfrac{D}{\overline{z}}$. D est la dose totale déposée par les n événements. On peut calculer la fonction caractéristique de cette distribution par :

$$\phi(t;D) = \int_0^{\infty} e^{tz} f(z;D)\,dz \tag{I. 10}$$

$$\phi(t;D) = \int_0^{\infty} e^{tz} \left[\sum_{\nu=0}^{\infty} e^{-n} \frac{n^\nu}{\nu\,!} \cdot f_1^{*\nu}(z)\right] dz$$

$$\phi(t;D) = e^{-n}\sum_{\nu=0}^{\infty}\frac{n^{\nu}}{\nu!}\cdot\int_{0}^{\infty} e^{tz}.f_1^{*\nu}(z)dz \tag{I. 11}$$

$$\phi(t;D) = e^{-n}\sum_{\nu=0}^{\infty}\frac{n^{\nu}}{\nu!}\cdot\phi_1^{\nu} \tag{I.12}$$

Le terme $\sum_{\nu=0}^{\infty}\frac{n^{\nu}}{\nu!}\phi_1^{\nu}$ correspond au développement en série de Taylor de l'exponentielle de $n\phi_1$, en remplaçant cela dans l'équation (I .12) on obtient :

$$\phi(t;D) = e^{-n}.e^{-n\phi_1} = e^{-n(\phi_1-1)} \tag{I. 13}$$

D'après l'équation (A-I.3), l'expression de ϕ_1 est donnée par :

$$\phi_1(t) = \sum_{\lambda=0}^{\infty}\overline{z_1^{\lambda}}\frac{(t)^{\lambda}}{\lambda!} = 1+\sum_{\lambda=1}^{\infty}\overline{z_1^{\lambda}}\frac{(t)^{\lambda}}{\lambda!} \tag{I. 14}$$

En remplaçant dans l'équation (A-I.13), on obtient :

$$\phi_1(t) = \exp\left[\sum_{\lambda=1}^{\infty} n.\overline{z_1^{\lambda}}\frac{(t)^{\lambda}}{\lambda!}\right] \tag{I. 15}$$

En comparant l'équation (A-I.15) avec l'équation (A-I.4) et par identification, on obtient :

$$k_{\lambda} = n.\overline{z_1^{\lambda}} \tag{I. 16}$$

Or nous savons que le nombre moyen d'événements est donné par $n = \frac{D}{\overline{z}}$, en remplaçant cette expression dans l'équation (A-I.16) on obtient :

$$k_{\lambda} = \frac{\overline{z_1^{\lambda}}}{\overline{z}}D \tag{I. 17}$$

L'équation (A-I.17) permet de déduire les cumulants de d'ordre 1 et 2 de la distribution $f(z;D)$ et qui correspondent au moment d'ordre 1 (Espérance mathématique) et à la variance, respectivement :

$$k_1 = m_1 = E(z) = \frac{\overline{z_1^{1}}}{\overline{z}}D = D \tag{I. 18}$$

$$k_2 = m_2 - m_1^2 = Var(z) = \frac{\overline{z_1^{2}}}{\overline{z}}D \tag{I. 19}$$

En remplaçant dans l'équation (A-I.19), le terme $\frac{\overline{z_1^{2}}}{\overline{z}}$ par sa valeur donnée par l'équation (3.36), dans le chapitre III, on obtient :

$$Var(z) = \frac{\overline{z_1^{2}}}{\overline{z}}D = \overline{z_{1D}}D \tag{I. 20}$$

Annexe II: Equation de Kellerer-Chmelevsky

1. Définition du volume associé:

Le volume A associé de la trajectoire est le volume calculé à partir des points de transfert d'énergie du volume du site considéré. D'un point de vu mathématique, le volume associé est l'union des volumes des sphères (sites) centrées sur chacun des points de transfert :

$$A = T \oplus S \tag{II. 1}$$

C'est l'opération de dilatation de la trajectoire T par le noyau S.

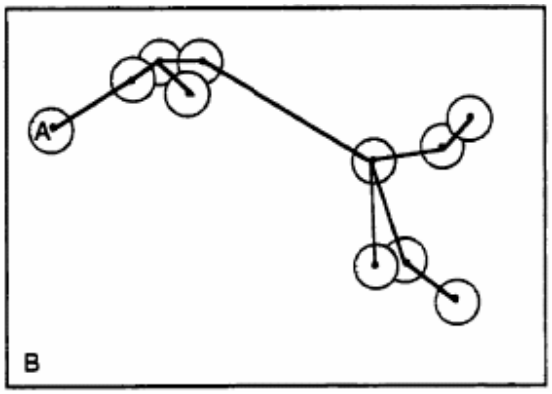


Figure (II. 1): *le volume associé A dans l'espace B.*

Un site placé au hasard dans l'espace B contenant la trajectoire, contiendra au moins un point de transfert d'énergie si et seulement si son centre est situé à l'intérieur du volume associé de la trajectoire. La dose déposée dans le volume irradié est le ratio de l'énergie E sur la masse du volume. Une approximation de ce volume irradié est obtenue par le volume A. La dose déposée est calculée par :

$$\bar{z} = \frac{E}{\rho A} \tag{II. 2}$$

Donc, la connaissance du volume associé permet de calculer $\bar{z}$. Ce volume ne peut pas être calculé analytiquement. Il est obtenu par l'échantillonnage du volume irradié.

2. Calcul de $\bar{z}_{1D}$:

Considérons un site sphérique S_i de diamètre d dont le centre est identifié par un vecteur $\bar{x}_i$. Soit ε_k les transferts d'énergie à l'intérieur du volume S_1. Alors, l'énergie spécifique z_i déposée dans le site S_i est :

$$\overline{z}_i = z(\overline{x}_i) = \frac{1}{m} \cdot \sum_{k=1}^{n} \varepsilon_k \tag{II. 3}$$

Où m est la masse du site.

Pour calculer la moyenne en dose $\overline{z}_{1D}$, on pourrait procéder en plaçant n événements de différentes façons sur un site. Ainsi, en exprimant $\overline{z}_{1D}$ par l'équation (3.36) du chapitre III on obtient :

$$\overline{z}_{1D} = \frac{\overline{z_1^2}}{\overline{z_1}} = \frac{1/n \sum_{i=1}^{n} z_i^2}{1/n \sum_{i=1}^{n} z_i} = \frac{\sum_{i=1}^{n} z_i^2}{\sum_{i=1}^{n} z_i} \tag{II. 4}$$

L'autre méthode consisterait à simuler une seule trajectoire et de placer n sphères (sites) de manière aléatoire. Les sphères sont placées à l'intérieur du volume associé de la trajectoire. Dans ce cas, n ne correspond plus au nombre d'événements mais au nombre de sphères d'échantillonnages placées sur la trajectoire. Ainsi l'équation (II.4) peut se réécrire en remplaçant la grandeur z_i par son expression donnée dans l'équation (II.3) :

$$\overline{z}_{1D} = \frac{\overline{z_1^2}}{\overline{z_1}} = \frac{\sum_{i=1}^{N} z_i^2}{\sum_{i=1}^{N} z_i} = \frac{1}{m} \frac{\sum_{i=1}^{N} \left[\sum_{j=1}^{N_i} \varepsilon_j \sum_{k=1}^{N_i} \varepsilon_k \right]}{\sum_{i=1}^{N} \left[\sum_{l=1}^{N_i} \varepsilon_i \right]} \tag{II. 5}$$

Avec N est le nombre de sphères d'échantillonnage et N_i est le nombre de points de transfert d'énergie à l'intérieur de chacune des sphères.

Comme les sphères d'échantillonnage sont disposées de façon aléatoire dans la trajectoire, elles peuvent de recouper et par conséquent un point de transfert donné peut se retrouver à l'intérieur de plusieurs sphères. Si on considère que chaque sphère a un volume V_S, alors le volume total d'échantillonnage est NV_S. On note que ce volume est plus grand que le volume associé V de la trajectoire (à cause du recoupement des sphères). On estime le nombre moyen de sphères dans lequel un point de transfert apparaîtra par le ratio des deux volumes :

$$N \frac{V_S}{V} \tag{II. 6}$$

Si on tient compte de cet effet dans le dénominateur de l'équation (II.5), on obtient :

$$\sum_{i=1}^{N} \left[\sum_{l=1}^{N_i} \varepsilon_i \right] = \sum_{k=1}^{N_t} \left[N \frac{V_S}{V} \varepsilon_k \right] \tag{II. 7}$$

Où N_t est le nombre total de points de transfert d'énergie dans la trajectoire. Cette approximation a permis de passer d'une double sommation du nombre de sphères d'échantillonnage et des points de

transfert contenus dans chaque sphère à une simple sommation sur l'ensemble des points de transfert de la trajectoire en pondérant chacune des énergies par un taux réel d'apparition ($N\frac{V_S}{V}$).

La figure (A-I.1) représente une sphère d'échantillonnage (en pointillé) dont le centre est placé dans le volume formé par l'intersection de deux sphères centrées sur les points de transfert d'énergie ε_i et ε_k. Dans ce cas, le couple de points ε_i et ε_k, sera considéré dans le produit croisé du numérateur. La probabilité que deux points de transfert d'énergie puissent se retrouver dans une même sphère est dépendante de la distance qui les sépare.

En se basant sur le même raisonnement adopté 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 :

$$\sum_{i=1}^{N}\left[\sum_{j=1}^{N_i}\varepsilon_j\sum_{k=1}^{N_i}\varepsilon_k\right]=\sum_{j=1}^{N_t}\sum_{k=1}^{N_t}\varepsilon_j\varepsilon_k.f_{jk} \qquad \text{(II. 8)}$$

Où N_t est le nombre total de points de transfert d'énergie dans la trajectoire.

Pour calculer la fréquence d'apparition f_{jk}, on utilise le volume d'intersection V_1 entre les deux sphères séparées par une distance x (distance entre ε_i et ε_k). On peut montrer que ce volume est donné par :

$$V_1=V_S.\left(1-\frac{3x}{2d}+\frac{x^3}{2d^3}\right) \qquad \text{(II. 9)}$$

En posant l'hypothèse qu'en moyenne, chaque couple de points de transfert ε_i et ε_k apparaîtra dans un nombre ($N.V_1/V$) sphères d'échantillonnage. Donc, la fréquence d'apparition f_{jk} est égale à ($N.V_1/V$). En remplaçant l'expression de V_1 donnée par l'équation (II.9):

$$f_{jk}=N\frac{V_1}{V}=N\frac{V_S}{V}\left(1-\frac{3x}{2d}+\frac{x^3}{2d^3}\right) \qquad \text{(II. 10)}$$

En remplaçant cette expression de f_{jk} dans l'équation (II .8) :

$$\sum_{j=1}^{N_t}\sum_{k=1}^{N_t}\varepsilon_j\varepsilon_k.f_{jk}=\sum_{j=1}^{N_t}\sum_{k=1}^{N_t}\varepsilon_j\varepsilon_k N\frac{V_S}{V}\left(1-\frac{3x}{2d}+\frac{x^3}{2d^3}\right) \qquad \text{(II. 11)}$$

En réécrivant l'équation (II.5) en remplaçant le numérateur par l'équation (II.11) et le dénominateur par (II.7), on obtient :

$$\bar{z}_{1D} = \frac{1}{m} \frac{\sum_{j=1}^{N_t} \sum_{k=1}^{N_t} \varepsilon_j \varepsilon_k . \left(1 - \frac{3x}{2d} + \frac{x^3}{2d^3}\right)}{\sum_{k=1}^{N_t} \varepsilon_k} \tag{II. 12}$$

On peut écrire le numérateur de l'équation (II.12), sous la forme d'une sommation en fonction de la distance qui sépare deux points de transfert d'énergie :

$$\bar{z}_{1D} = \frac{1}{m} \sum_{x} u(x) \left[\frac{\sum_{(j,k)\in[x,x+dx]}^{N_t} \varepsilon_j \varepsilon_k}{\sum_{k=1}^{N_t} \varepsilon_k} \right] \tag{II. 13}$$

Avec: $u(x) = \left(1 - \frac{3x}{2d} + \frac{x^3}{2d^3}\right)$.

Enfin, si on définit le terme entre les crochets par une fonction t (x) et en passant de discret à continu, on obtient :

$$\bar{z}_{1D} = \frac{1}{m} \int_{x=0}^{d} u(x).t(x).dx \tag{II. 14}$$

La fonction $t(x)$ est la fonction de proximité de la radiation, spécifiant les propriétés spatiales du dépôt de l'énergie de rayonnement. Elle peut être calculée à partir d'un calcul Monte-Carlo.

L'autre fonction $u(x)$ donnant la fraction du volume de l'intersection de deux objets (sphères) géométriques en fonction de la distance qui les sépare.

Annexe III: Analyse des traces avec les fonctions de proximité.

1. Distribution des dépôts d'énergie :

Conformément à la définition de la trace d'une particule, les dépôts locaux d'énergie de celle ci sont localisés par des points dans l'espace. A chaque point est associée une énergie locale qui est l'énergie transférée ε_i.

Si on effectue un tirage aléatoire de sphère centrée sur un ensemble de point T_i parmi l'ensemble de ces points de transfert et si chaque point est tiré avec un cœfficient de pondération égal à la valeur de ε_i, on obtient une distribution notée par $c(\varepsilon)$.

La fonction de répartition $C(\varepsilon)$ associée à la distribution $c(\varepsilon)$ est calculée par:

$$C(\varepsilon) = \frac{\sum_{\bar{\varepsilon} \geq \varepsilon} \varepsilon_j}{\sum \varepsilon_j} \qquad \text{(III. 1)}$$

La somme au numérateur est faite sur tous les points de transfert pour lesquels l'énergie communiquée dans les sphères dont ils sont les centres est supérieure ou égale à ε.
La somme au dénominateur est faite sur tous les points de transfert. La densité de probabilité $c(\varepsilon)$ est déduite de $C(\varepsilon)$ par :

$$c(\varepsilon) = \frac{dC(\varepsilon)}{d\varepsilon} \qquad \text{(III. 2)}$$

La moyenne de la distribution $c(\varepsilon)$ est notée par $\bar{\varepsilon}_c$ et s'écrit :

$$\bar{\varepsilon}_c = \int_0^\infty \varepsilon c(\varepsilon) d\varepsilon \qquad \text{(III. 3)}$$

2. Calcul de la fonction $T(x)$:

L'équation (III.3) est équivalente à l'équation (III.4), en passant de l'intégrale à la somme :

$$\bar{\varepsilon}_c = \frac{\sum_{i,k} \varepsilon_i \varepsilon_k}{\sum_i \varepsilon_i} \qquad \text{(III. 4)}$$

La somme au numérateur est faite sur toutes les paires de points T_i, T_k pour lesquelles les distances entre T_i et T_k sont inférieures au rayon de la sphère r. Dans le cas le plus général la formule peut s'écrire :

$$\bar{\varepsilon}_c = \frac{\sum_{i,k} \varepsilon_i \varepsilon_k h(|X_i - X_k|)}{\sum_i \varepsilon_i} \qquad \text{(III. 5)}$$

Avec : $h(|X_i - X_k|) = \begin{cases} 1 & si \quad |X_i - X_k| \leq r \\ 0 & si \quad |X_i - X_k| > r \end{cases}$ et $|X_i - X_k|$ est la distance entre ε_i et ε_k

Les indices i et k sont les indices des points de transfert. La notation $\bar{\varepsilon}_c(x)$ a été remplacée par $T(x)$. La grandeur $T(x)$ est la valeur moyenne de l'énergie déposée dans une sphère de rayon x centrée en un point de transfert choisi au hasard :

$$T(x) = \frac{\sum_{i,k} \varepsilon_i \varepsilon_k}{\sum_i \varepsilon_i} \qquad \text{(III. 6)}$$

La somme se fait sur tous les points i et k avec : $s_{i,k} \leq x$, $s_{i,k}$ est la distance entre le point T_i et le point T_k. La version différentielle de la fonction $T(x)$ est notée par $t(x)$ avec :

$$t(x) = \frac{dT(x)}{dx} \qquad \text{(III. 7)}$$

La quantité *t(x)dx* représente l'énergie moyenne déposée entre deux sphères concentriques de rayon x et $x + dx$, centrées sur un point T_i et T_k choisis au hasard.

La figure (III.1) ci-dessous représente des exemples de $T(x)$ pour des électrons de 5, 15 et 40 KeV. On constate que les sphères ayant un rayon égal à la moitié du parcours de l'électron ou plus, contiennent l'énergie totale de l'électron incident.

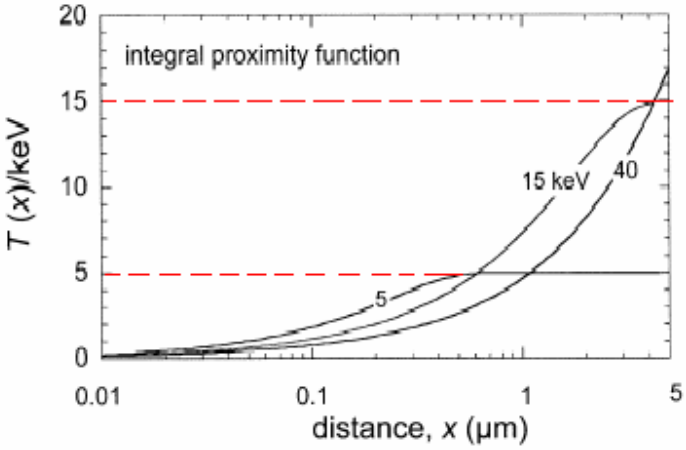


Figure (III. 1): *Fonction de proximité intégrale des dépôts d'énergie d'électrons de 5, 15 et 40 keV. Pour la fonction totale T(x), la distribution est multipliée par la distance* x.

2. **Le cas des particules lourdes chargées** :

Dans ce qui suit, nous appelons un électron delta tout électron produit par l'interaction de la particule incidente avec le milieu, quelque soit l'énergie de cet électron (énergétique ou pas). Donc la trace d'une particule est une succession de trace de deltas.

La fonction $T(x)$ représente l'énergie moyenne déposée dans une sphère tirée aléatoirement dans le volume associé de la trace. Cette énergie peut être divisée en deux contributions.

- Une contribution des dépôts d'énergie provenant du même électron delta, $T_\delta(x)$
- Une contribution des dépôts d'énergie provenant d'électrons deltas indépendants $T_a(x)$.

$$T(x) = T_\delta(x) + T_a(x) \tag{III.8}$$

Le but de cette décomposition est d'estimer l'importance de la structure delta des traces des particules par rapport à la structure rectiligne sans extension radiale de la particule.

La composante $T_\delta(x)$:

Cette fonction représente la contribution de chaque delta à l'énergie moyenne déposée dans la sphère tirée. Elle est calculée en ne considérant que les points de transfert d'énergie appartenant à un même delta. Elle ne dépend donc que du spectre en électrons deltas de la particule incidente. En connaissant ce spectre des électrons il est possible de calculer $T_\delta(x)$ associé à cette particule par :

$$T_\delta(x) = \frac{\int T_\delta(x;E)E\left[\frac{d\sigma(E)}{dE}\right]dE}{\int E\left[\frac{d\sigma(E)}{dE}\right]dE} \tag{III.9}$$

Avec, $\left[\frac{d\sigma(E)}{dE}\right]$ est la section efficace différentielle d'éjection d'un électron d'énergie E et $T_\delta(x;E)$ est la fonction de proximité de chaque électron éjecté par la particule.

Donc, deux particules ayant la même vitesse (même spectre de deltas) auront la même composante $T_\delta(x)$.

Si on définit une trace fictive équivalente à la trace réelle de la particule, dans laquelle on sépare les deltas entre eux avec des distances élevées (cela revient à dilater la trace) de façon à avoir une probabilité nulle d'avoir deux dépôt d'énergie provenant de deux deltas différents, dans une même sphère de taille des cibles biologique (quelques micromètres), la fonction $T(x)$ de cette trace fictive va être égale à la fonction $T_\delta(x)$.

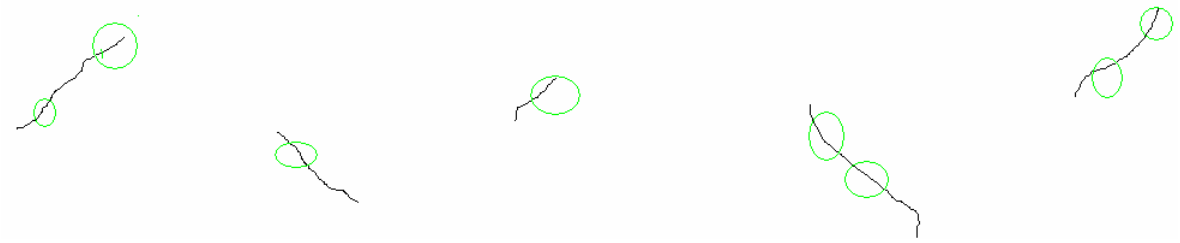


Figure (III. 2): *Trace fictive ayant comme fonction de proximité T(x) la composante* $T_\delta(x)$ *de la trace réelle.*

Dans le cas des rayons X ou gamma et pour les faibles doses, il est souvent raisonnable, de considérer que la fonction totale $T(x)$ est égale à la composante $T_\delta(x)$, car la probabilité que deux deltas indépendants puissent contribuer à un dépôt d'énergie dans une même sphère est négligeable. Ceci n'est pas le cas pour les ions, car la structure de trace de ce type de particules ne permet pas de faire cette approximation.

<u>La composante</u> $T_a(x)$ **:**

Cette composante traduit la contribution des dépôts d'énergie provenant des électrons deltas indépendants les uns des autres, au dépôt total dans la sphère tirée. Cette composante dépend donc de la distance qui sépare les électrons deltas entre eux. Par conséquent, elle dépend du TEL de la particule. Plus le TEL est élevé, plus la probabilité de rencontrer deux ou plusieurs dépôts d'énergie provenant de différents deltas dans une même sphère est élevée.

Cette composante est indépendante de la structure en delta de la trace. Elle est liée à l'énergie moyenne déposée à une distance radiale b de l'axe de la trajectoire de la particule.

Donc, si on définit une trace fictive équivalente à la trace réelle de la particule et ayant les mêmes dépôt d'énergie mais distribués de manière uniforme dans un cylindre ayant le même rayon que le cylindre qui contient la trace réelle et en gardant la même distribution radiale de l'énergie que la trace réelle on aura une fonction de proximité totale de cette trace fictive identique à la composante $T_a(x)$ de la trace réelle.

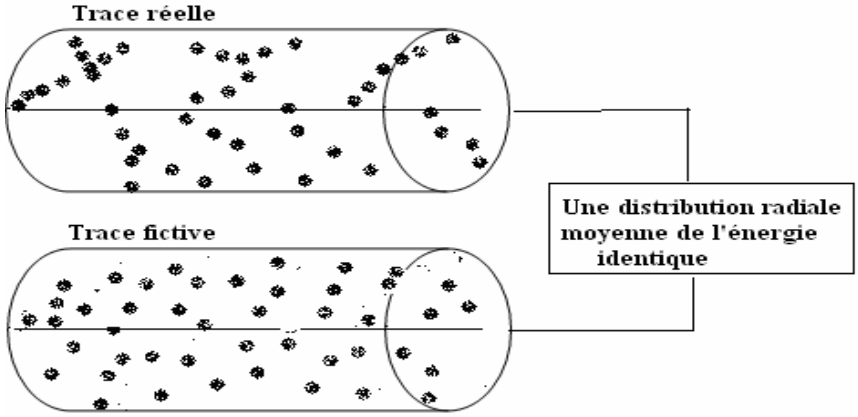


Figure (III. 3): *Trace fictive ayant comme fonction de proximité T(x) la composante* $T_a(x)$ *de la trace réelle.*

Cette opération revient à supprimer la structure en delta de la trace tout en gardant la distribution moyenne de l'énergie radiale.

En pratique, le code Geant4 donne la possibilité d'identifier l'origine de chaque dépôt d'énergie. Il est donc possible de distinguer au sein d'une même trace, les dépôts appartenant à chaque delta et ainsi calculer la composante $T_\delta(x)$ en tenant compte que des distances séparant les dépôts du même delta. De la même façon on calcule $T_a(x)$ en considérant uniquement les paires de points de transfert appartenant à différents deltas. Cependant, nous avons testé aussi le calcul selon la configuration de la figure (III.3) pour le calcul de $T_a(x)$.