



HAL
open science

Caractérisation de champs neutroniques rapides et épithermiques pour thérapie par capture neutronique basée sur accélérateurs

Marine Hervé

► **To cite this version:**

Marine Hervé. Caractérisation de champs neutroniques rapides et épithermiques pour thérapie par capture neutronique basée sur accélérateurs. Instrumentations et Détecteurs [physics.ins-det]. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2021. Français. NNT : 2021GRALY010 . tel-03426753

HAL Id: tel-03426753

<https://theses.hal.science/tel-03426753>

Submitted on 12 Nov 2021

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Spécialité : **Physique appliquée**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Marine HERVE

Thèse dirigée par **Daniel Santos, Directeur de Recherche CNRS**

préparée au sein du **Laboratoire de Physique Subatomique et de Cosmologie**
dans l'**École Doctorale de Physique de Grenoble**

**Caractérisation de champs
neutroniques rapides et épithermiques
pour thérapie par capture neutronique
basée sur accélérateur**

**Fast and Epithermal Neutron fields for
Accelerator Based Neutron Capture
Therapies**

Thèse soutenue publiquement le **19 mars 2021**,
devant le jury composé de :

Pr. Pablo RUBIOLLO

Professeur des Universités, Université Grenoble-Alpes, Président

Pr. Joël HÉRAULT

Physicien médical, Centre Antoine Lacassagne Nice, Rapporteur

Dr. Charling TAO

Directrice de Recherche CNRS, Aix-Marseille Université, Rapporteuse

Pr. Ferid HADDAD

Professeur des Universités, Université de Nantes, Examinateur

Dr. Carmen VILAGRASSA

Ingénieure-chercheuse, responsable du laboratoire LDRI, IRSN,
Examinatrice



Résumé — La Radiothérapie par Capture Neutronique du Bore (acronyme BNCT en anglais) repose sur l'utilisation de la capture neutronique sur l'isotope ^{10}B du bore. La BNCT a été utilisée dans des essais cliniques pour le traitement de cancers récurrents du cerveau, de la tête et du cou. Cependant, la nécessité d'une source neutronique viable en environnement hospitalier a engagé le passage de l'utilisation d'un réacteur nucléaire à des sources utilisant des accélérateurs compacts de protons ou deutons. Cette transition s'accompagne d'un besoin de caractériser le champ neutronique au niveau de la cible et après modération. Ce manuscrit présente de nouveaux éléments de définition de cette source neutronique, utilisés pour la conception numérique d'un modérateur ainsi que la méthode permettant de valider expérimentalement la source neutronique avant son utilisation pour un traitement. Une étude par simulation numérique de méthode de Monte-Carlo a permis de démontrer l'intérêt de la diminution de 10 keV à 1 keV de l'énergie épithermique limite du champ neutronique source. Des simulations ont été réalisées pour déterminer les paramètres adaptés au traitement de tumeurs situées à plus de 3 cm dans les tissus. Cette thèse présente aussi une méthode de validation expérimentale de la source neutronique sous forme d'une preuve de concept par l'utilisation d'un détecteur micro-TPC type MIMAC en tant que fantôme actif. La méthode expérimentale exposée appelle à une validation de l'utilisation double du détecteur micro-TPC type MIMAC dans un champ neutronique épithermique de référence.

Mots clés : AB-BNCT, simulation numérique, fantôme actif, énergie limite

Abstract — Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) is based on boron-10 neutron capture, producing an alpha particle and a lithium-7 nucleus. Boron delivery agents target tumoral cells. BNCT has been used in clinical trials as a treatment for recurrent brain, head and neck cancers. However, the need for a sustainable neutron source in a hospital environment leads to the transition of reactor-based BNCT to accelerator-based BNCT, using compact accelerators of proton and deuteron beams coupled to solid or liquid targets. New characterizations of the neutron field are needed at the target level and after moderation. This manuscript details new elements to define an adapted neutron source for non-superficial tumors. Those elements are used in a moderator's numerical design, and an original method is described to validate the neutron source experimentally before clinical use. A numerical study based on Monte-Carlo methods was used to demonstrate the interest in reducing neutron energy, usually considered adapted at 10 keV to treat deep-seated tumors. Simulations were realized to determine the adapted parameters to treat tumors located beyond 3 cm depth. This thesis also introduces a new method to experimentally validate the neutron source characteristics (from a dosimetric point of view) with a proof of concept of using a MIMAC micro-TPC detector as an active phantom. The experimental method presented needs validation of the MIMAC micro-TPC detector's double use using a reference epithermal neutron field.

Keywords : AB-BNCT, numerical simulation, active phantom, energy limit

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier les membres de mon jury. Merci à Joël Héroult et Charling Tao d'avoir accepté d'examiner ce travail de thèse. Merci à Ferid Haddad et Carmen Villagrasa pour leur relecture attentive de ce document. Merci à Pablo Rubiolo d'avoir accepté d'être mon président du jury. Et merci à tous pour les remarques et les discussions très intéressantes à la suite de ma soutenance, qui m'ont toutes permis d'améliorer la qualité de ce document.

Je tiens ici à remercier chaleureusement mon directeur de thèse, sans qui mon parcours aurait été bien différent. Daniel, merci de m'avoir permis de faire mon stage de M2 au sein de l'équipe mais aussi en partie en Argentine et merci d'avoir rendu possible ce projet de thèse. Merci pour toutes les discussions et tous les conseils que tu m'as apportés, pour ton écoute et pour m'avoir guidée tout au long de ces 3 années de thèse. Ce travail de thèse a été passionnant et c'est en grande partie grâce à ton énergie et ta motivation au quotidien, pour cela je te remercie.

Je souhaiterais maintenant remercier la personne de l'équipe avec qui j'ai partagé mon bureau pendant toute la durée de ma thèse. Nadine, merci d'avoir rendu ce bureau chaleureux, merci pour toutes ces discussions, merci d'avoir pris le temps de répondre à chacune de ces questions où je passais la tête à côté de mon écran pour te demander "euh tu as 5 minutes ? j'ai juste une petite question" qui duraient souvent plus longtemps que prévu. C'est un plaisir d'avoir pu travailler avec toi. Merci pour ta bienveillance.

Je souhaite aussi remercier les membres de l'équipe avec qui j'ai pu échanger et manipuler. Merci à Olivier Guillaudin, Jean-François Muraz et Véronique Ghetta. Merci à Sébastien Chabod pour les discussions techniques et les conseils avisés.

Je souhaite le meilleur à Cyprien Beaufort, doctorant dans l'équipe avec qui j'ai pu partager une bonne année de cette thèse. Merci pour l'aide que tu as pu apporter et proposer pour ce travail de thèse et bon courage pour la rédaction de ton manuscrit qui sera très intéressant j'en suis certaine.

Merci aux autres doctorants et post-doctorants au labo qui ont rendu de nombreuses journées sans problèmes résolus supportables. A Toto et Laulau, merci pour ces sorties bloc à l'autre labo. A Nico, merci de m'avoir laissé ta place de bureau pour travailler avec Seb. A Kiki, merci pour toutes les discussions montagne qui m'ont fait rêver le temps d'une pause, à regarder par la fenêtre et à reconnecter un peu avec tout ça et merci pour les séances de motivation dans les cafés avec une part de gâteau. A Ju, merci pour toutes les fois où tu as laissé ta porte de bureau ouverte à mes questions existentielles, à tous mes problèmes de code, à tous les repas dehors pour profiter du soleil et s'éloigner des écrans quelques instants. Merci de m'avoir bougé un peu pour les sorties "sociales" aussi. A Seb, merci pour beaucoup de choses. Tu as fait de la fin de ma thèse un super souvenir, tu as fait des samedis au labo les meilleurs jours de la semaine. Non merci pour le café (cette phrase tu l'as entendue tous les jours, mais tu as continué de m'en proposer alors que tu savais que même la thèse ne

me ferait pas tomber dans le café mais me maintiendrait dans ma tasse de thé). Merci pour encore beaucoup, tes réponses à toutes les questions que j'avais sur tous les sujets possibles et pour ta patience. Seb et Ju, merci tous les deux pour votre aide, votre soutien et votre écoute. Je vous adore sincèrement.

Cette partie s'adresse aux personnes qui n'étaient pas dans le labo mais qui m'ont quand même aidé au cours de cette thèse. Sarah, cette colocation avec toi à Grenoble était absolument géniale et je te remercie de tout le soutien et de toute la bonne humeur que tu as su m'apporter, finalement on se fait plus que des potes à coup de salade! Cette phrase s'adresse maintenant à mon kiné Antoine qui m'a suivi pendant plus d'un an (presque le record du cabinet!) et qui a su réparer ce genou à la noix; merci pour tout le taff que tu as fourni et pour toutes les fois où tu m'as écoutée parler de ma thèse. Charline, merci de m'avoir toujours apporté la déconnexion et la prise de recul nécessaire sur mon quotidien, merci pour tous ces moments où tu m'as mise dans une bulle pour me faire profiter le temps d'une après-midi quand j'étais de retour dans le nord. Merci d'avoir toujours été là pour moi depuis toutes ces années. Merci à ma cousine Élise, merci pour tous les messages et les discussions, merci de m'avoir toujours motivée pour le sport et inspirée pour de nouvelles recettes, j'ai beaucoup de chance de t'avoir. Je tenais aussi à remercier Bayann, si tu passes par là, merci d'avoir relu avec attention une très grande partie de ce document, merci pour ton aide et ta bonne humeur, tu es un mec bien! Merci à Antoine, tu as été un soutien incroyable durant toute cette thèse, tu as été patient, tu as toujours su m'apporter de bons conseils, chaque jour tu m'as motivée et rendu la vie plus belle, mille merci. Finalement je souhaiterais remercier ma famille, mon père pour m'avoir donné goût aux maths, ma mère pour m'avoir donné goût à la physique et mon frère pour m'avoir donné goût à l'idée de douter et de se questionner (fondamental en recherche). Merci pour votre soutien sans faille.

Table des matières

Table des sigles et acronymes	xix
1 État de l'art	5
1.1 La radiothérapie par capture neutronique	5
1.1.1 Les radiothérapies conventionnelles et innovantes : présentation succincte et limitations	6
1.1.2 Principe de la Radiothérapie par Capture Neutronique du Bore (ou BNCT en anglais)	11
1.1.3 Historique de la BNCT	14
1.1.4 Caractéristiques du champ neutronique : paramètres définis par l'IAEA (Agence Internationale de l'Énergie Atomique)	17
1.2 La radiothérapie par capture neutronique du bore avec une source neutronique par accélérateur : l'AB-BNCT	19
1.2.1 Les réactions de production neutronique	20
1.2.2 Les accélérateurs pour les installations et développement de modérateurs adaptés	24
1.3 La dosimétrie pour les radiothérapies par capture neutronique du bore	26
1.3.1 Aspects généraux de la dosimétrie	26
1.3.2 Composantes de la dose en BNCT	27
1.3.3 Méthodes de calcul de dose	31
1.4 Conclusions générales du chapitre et objectifs du travail de cette thèse	33
2 Étude de la diminution de l'énergie épithermique limite	35
2.1 Intérêts de la diminution de l'énergie épithermique neutronique incidente	36
2.2 Conditions de simulation	37
2.2.1 Géométrie du problème	37
2.2.2 Composition et densité des matériaux	38

2.3	Observables étudiées et méthode de calcul	40
2.3.1	Observables estimées par calcul Monte-Carlo	41
2.3.2	Conditions de simulation et méthodologie	41
2.4	Résultats	44
2.4.1	Évaluation de la dose induite par les captures neutroniques sur le ^{10}B D_B , dans la tumeur	44
2.4.2	Évaluation des composantes de la dose totale dans les tissus sains, pour une tumeur située à 4 cm de profondeur	46
2.4.3	Étude de la dose biologique totale dans les tissus sains, pour une tumeur située à 4 cm de profondeur	54
2.4.4	Influence de la position de la tumeur dans le fantôme sur les résultats obtenus dans les tissus sains	56
2.4.5	Étude de la dose biologique totale dans la tumeur	56
2.4.6	Définition de la figure de mérite : le Gain Thérapeutique	58
2.4.7	Influence de la taille de la tumeur sur le Gain Thérapeutique	59
2.5	Bilan et discussion	59
2.6	Conclusion	64
3	Optimisation d'un modérateur adapté à la réaction $^9\text{Be}(d,n)^{10}\text{B}$	65
3.1	Conditions de simulations et composition du modérateur	66
3.1.1	Description du modèle de simulation	66
3.1.2	Présentation de la source neutronique	66
3.1.3	Ralentissement des neutrons et définition du modérateur	68
3.1.4	Composition et géométrie du modérateur	71
3.1.5	Modèle du fantôme et conditions de traitement	75
3.1.6	Champ d'étude et paramètres limites.	77
3.2	Caractérisation neutronique	79
3.2.1	Spectre en sortie de modérateur	79

3.2.2	Répartition de la population neutronique et intensité en sortie de modérateur	82
3.3	Calculs de dose	84
3.3.1	Dose biologique dans les tissus en fonction de la profondeur	84
3.3.2	Gain Thérapeutique	89
3.3.3	Estimation de la dose maximale dans la tumeur et du temps de traitement équivalent	91
3.3.4	Comparaison des principaux résultats obtenus à 0° et à 45°	97
3.4	Bilan et conclusion générale du chapitre	99
4	Étude de la caractérisations d'un champ neutronique en AB-BNCT avec un détecteur μTPC type MIMAC	101
4.1	Présentation du détecteur	102
4.1.1	Généralités	102
4.1.2	Principe de fonctionnement	102
4.1.3	Spécificité : l'anode pixélisée micromegas	105
4.2	Preuve de concept : le fantôme actif	106
4.2.1	Description du fantôme actif	106
4.2.2	Montage expérimental	107
4.3	Méthode d'analyse	111
4.3.1	Détection d'une capture neutronique sur le ^{10}B	112
4.3.2	Discrimination des différentes populations détectées	113
4.4	Conclusions	115
	Bibliographie	123

Table des figures

1.1	Distributions de dose obtenues en radiothérapie standard, en radiothérapie conformationnelle 3D et en radiothérapie avec modulation d'intensité sur l'exemple d'un cas de traitement de la prostate (extrait de [1]).	7
1.2	Comparaison du dépôt de dose selon un axe entre rayons X et particules chargées de haute énergie, la présence d'une tumeur est signalée selon un bande de couleur (extrait de [2]).	8
1.3	Comparaison de deux plans de traitement pour un volume cible large situé à la base du crâne : (a) plan de traitement avec faisceaux d'ions carbone impliquant 2 champs d'irradiations, (b) plan de traitement avec la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité impliquant 9 champs d'irradiations (photos mises à disposition par le Dr Oliver Jäckel dans la publication [2]).	8
1.4	Comparaison d'un traitement en radiothérapie avec photons et avec protons : (a) profils de dépôt de dose dans une situation idéale ; (b) effets de l'incertitude sur les profils de dépôt de dose. L'utilisation du pic de Bragg étendu est noté par son acronyme anglais SOBP pour <i>Spread-Out Bragg Peak</i> (extrait de [3]).	9
1.5	Section efficace de capture neutronique sur le ^{10}B , données ENDF/B-VIII.0 .	12
1.6	Schéma représentant les mécanismes de la radiolyse de l'eau, extrait de [4]. .	13
1.7	Schéma représentant la structure moléculaire du BPA et du BSH.	16
1.8	Coefficients de conversion de flux à dose équivalente des publications ICRP 21 (1973) et ICRP 74 (1996), extrait de [A.Weltz-2015]	19
1.9	Niveaux d'énergies du noyau ^{10}B (jusqu'à l'état N8) avec émission de photons, extrait de [5] (les énergies sont inscrites en keV ici).	22
1.10	Flux neutronique obtenu par simulation pour des deutons de 1,45 MeV sur une cible mince (<i>thin</i>) et une cible épaisse (<i>thick</i>), les flèches indiquent les énergies neutroniques maximales associées aux 6 premiers états du ^{10}B	23
1.11	Spectre neutronique à 0° pour une cible fine et une cible épaisse. La ligne pointillée représente les données estimées par simulation. Les données pour la cible épaisse proviennent de [6]. Cette figure est extraite de [7].	23

1.12	Taux de survie cellulaire <i>in vitro</i> suivant l'irradiation des tumeurs <i>in vivo</i> . Les cercles pleins représentent l'irradiation par les rayons X (250 kVp) ; les cercles vides représentent l'irradiation par le flux du BMRR seulement ; les triangles pleins représentent l'irradiation par le flux du BMRR avec administration du BPA et les carrés pleins l'irradiation par le flux du BMRR avec administration du BSSB (les incertitudes sur les valeurs sont données à ± 1 SD, pour <i>Standard Deviation</i>).	29
2.1	Sections efficaces de collision élastique des éléments ^1H , ^{14}N , ^{12}C et ^{16}O , base de données ENDF (changer la langue de la légende)	37
2.2	Plan de coupe en $Y = 0$ du modèle de tête de Snyder avec une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur selon l'axe Z	39
2.3	Vue en 3 dimensions de la source neutronique et de sa direction, ainsi que du modèle de fantôme utilisé : une tête avec une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur	39
2.4	Taux de capture sur le ^{10}B dans la tumeur en fonction de l'énergie cinétique des neutrons, exprimé par neutron source et par unité de masse, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre, en fonction de sa profondeur dans le fantôme et en considérant 52,5 ppm de ^{10}B dans cette tumeur.	45
2.5	Différence relative en % du taux de capture sur le ^{10}B entre les résultats obtenus pour des champs neutroniques monoénergétiques d'énergie comprise dans [10 eV ; 100 eV ; 1 keV] et les résultats obtenus pour un champ neutronique monoénergétique de 10 keV, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre, en fonction de sa profondeur dans le fantôme et en considérant 52,5 ppm de ^{10}B dans cette tumeur	46
2.6	Taux de capture sur le ^{10}B dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par neutron source et par unité de masse, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 52,5 ppm de ^{10}B dans la tumeur, 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.	47
2.7	Taux de capture sur le ^{14}N dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par neutron source et par unité de masse, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.	48
2.8	Sections efficaces de capture neutronique des réactions $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ et $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$, base de données ENDF/B-VIII.0	49

2.9	Taux de réaction de collisions élastiques sur les noyaux d'hydrogène $^1\text{H}(n,n')^1\text{H}$ dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par neutron source et par unité de masse, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.	50
2.10	Projections perpendiculaires à l'axe Y des positions des collisions élastiques sur les noyaux d'hydrogène $^1\text{H}(n,n')^1\text{H}$ dans le fantôme, pour 6811 neutrons sources, en considérant une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.	52
2.11	Dose absorbée induite par les collisions élastiques sur les noyaux d'hydrogène $^1\text{H}(n,n')^1\text{H}$ dans le fantôme en fonction de l'énergie neutronique, exprimée en Gy par neutron source, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.	53
2.12	Taux de capture radiative sur l'hydrogène $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ dans le fantôme, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.	53
2.13	Dose biologique totale dans les tissus sains en fonction de l'énergie neutronique, exprimée en Gy[RBE] par neutron source, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.	55
2.14	Écart relatif de la dose biologique totale dans la tumeur induite par différents champs monoénergétiques par rapport aux valeurs obtenues pour le champ neutronique monoénergétique de 10 keV, en fonction de la position de la tumeur dans le fantôme (pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre, avec 52,5ppm de ^{10}B dans la tumeur, 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).	57
2.15	Ecart relatif du GT des différents champs monoénergétiques par rapport aux valeurs obtenues à 10 keV en fonction de la position de la tumeur dans le fantôme, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.	59
2.16	Ecart relatif du GT des différents champs monoénergétiques par rapport aux valeurs obtenues à 10 keV en fonction de la position de la tumeur dans le fantôme, pour une tumeur sphérique de 3 cm de diamètre avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.	60

3.1	Spectres neutroniques expérimentalement obtenus pour des deutons de 1,45 MeV sur une cible de $9 \pm 1 \mu\text{m}$ d'épaisseur (ligne continue) à 0° (a), 35° (b), 60° (c), 90° (d) et 123° (e) extrait de [7].	67
3.2	Densité de courant neutronique par neutron source en fonction de l'énergie neutronique (distribution en énergie des neutrons) après modération, correspondant au design optimal du modérateur pour la réaction de production neutronique D-T autour de 14 MeV, figure extraite de [8].	72
3.3	Schéma du plan de coupe du modèle général du modérateur étudié, représentant les dimensions de la demi sphère modératrice dans le cas où le rayon principal est de 25 cm.	73
3.4	Zoom dans le schéma du plan de coupe du modèle général du modérateur étudié, avec le détail des dimensions caractéristiques autour du puits de graphite.	74
3.5	Schéma du plan de coupe des trois modèles étudiés pour le modérateur, avec le détail des trois compositions en matériaux (rayon principal du modérateur = 20 cm).	75
3.6	Schéma du plan de coupe du modèle du modérateur étudié avec la présence du fantôme de Snyder modélisé incluant une tumeur sphérique de 1 cm de rayon à 3 cm de profondeur (rayon du modérateur = 25 cm).	76
3.7	Schéma du plan de coupe du modèle du modérateur avec en rouge la surface selon laquelle le calcul du flux est réalisé dans la simulation (rayon du modérateur = 20 cm).	79
3.8	Spectre neutronique représentant le flux neutronique estimé à la surface de sortie du modérateur en fonction du rayon principal du modérateur lorsque celui-ci est composé d'eau lourde (composition 1).	80
3.9	Spectre neutronique représentant le flux neutronique estimé à la surface de sortie du modérateur en fonction du rayon principal du modérateur lorsque celui-ci est composé d'eau lourde et de fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium (composition 2).	80
3.10	Spectre neutronique représentant le flux neutronique estimé à la surface de sortie du modérateur en fonction du rayon principal du modérateur lorsque celui-ci est entièrement composé de la combinaison du fluorure d'aluminium et de l'aluminium (composition 3).	81
3.11	Dose biologique $D_{B,w}$ par neutron source [Gy.n_s^{-1}] induite par les captures sur le ^{10}B dans la tumeur, pour chaque profondeur étudiée, en fonction du rayon du modérateur et de sa composition (composition 1 = eau lourde ; composition 2 = eau lourde et fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium ; composition 3 = fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium).	85

3.12	Dose biologique par neutron source [Gy.n_s^{-1}] dans la tumeur, pour chaque profondeur étudiée, en fonction du rayon du modérateur et de sa composition (composition 1 = eau lourde; composition 2 = eau lourde et fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium; composition 3 = fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium).	87
3.13	Dose biologique par neutron source [Gy.n_s^{-1}] dans les tissus sains en fonction du rayon du modérateur et de sa composition (composition 1 = eau lourde; composition 2 = eau lourde et fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium; composition 3 = fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium), dans le cas ou la tumeur est située à 5 cm de profondeur dans le fantôme.	88
3.14	Gain thérapeutique, défini comme le rapport entre la dose biologique dans la tumeur et la dose biologique dans le cerveau, en fonction du rayon du modérateur et de sa composition (composition 1 = eau lourde; composition 2 = eau lourde et fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium; composition 3 = fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium), pour chaque profondeur de la tumeur étudiée.	90
3.15	Dose dans la tumeur (Gy[RBE]) équivalent à une dose totale dans le cerveau de 6,2 Gy[RBE] , en fonction du rayon du modérateur et de sa composition (composition 1 = eau lourde; composition 2 = eau lourde et fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium; composition 3 = fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium), pour chaque profondeur de la tumeur étudiée. Le temps associé à chaque configuration est affiché en italique sur le point considéré.	92
3.16	Estimation de la dose [Gy.n_s^{-1}] dans 1 cm^3 de tissu (<i>peak dose</i>) en fonction de la profondeur dans le fantôme pour les deux modèles de modérateur retenus : [composition 1; 25 cm] et [composition 2; 30 cm]. Toutes les positions sont comprises dans le cerveau.	95
3.17	Schéma du plan de coupe du modèle du modérateur étudié avec la présence du fantôme de Snyder modélisé incluant une tumeur sphérique de 1 cm de rayon à 5 cm de profondeur (rayon du modérateur = 25 cm) lorsque le fantôme est placé à 45° par rapport à l'origine de la source neutronique (configuration angulaire à 45°).	97
3.18	Dose dans la tumeur équivalent à une dose totale dans le cerveau de 6,2 Gy[RBE] , en fonction du rayon du modérateur et de sa composition (composition 1 = eau lourde; composition 2 = eau lourde et fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium; composition 3 = fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium), pour chaque profondeur de la tumeur étudiée et pour la configuration à 45° . Le temps associé à chaque configuration est affiché en italique sur le point considéré.	98

4.1	Schéma simplifié de la structure d'un détecteur type μ TPC type MIMAC, les champs électriques appliqués sont mis en évidence en gras.	103
4.2	Schéma simplifié du plan de coupe du détecteur LNE-IRSN-MIMAC en tant que fantôme actif dans le cas où l'enceinte est scellée avec un couvercle en PEHD.	108
4.3	Spectre en fonction du canal ADC des particules alpha et des noyaux de lithium produits de la capture neutronique sur le dépôt de B_4C présent dans le détecteur Mimac-FastN lors de l'irradiation par une source neutronique de 3 MeV modérée par 5 cm de PEHD.	108
4.4	Spectre de la source ^{252}Cf présente à l'installation CEZANE de l'IRSN, en unité de léthargie ($B_E = \Delta\Phi(E)/\Delta E$) [9].	110
4.5	Spectre obtenu lorsque la source de ^{252}Cf présente à l'installation CEZANE de l'IRSN est placée au centre d'une sphère d'eau lourde de 150 mm de rayon, en unité de léthargie ($B_E = \Delta\Phi(E)/\Delta E$) [9].	110
4.6	Schéma simplifié du montage expérimental.	111
4.7	Schéma représentant les deux possibilités pour la détection d'une capture neutronique sur le ^{10}B pour l'exemple d'un angle arbitraire dans le référentiel du laboratoire. Le cas 1 représente la situation où la trajectoire de la particule alpha (4He) est comprise dans le volume actif du détecteur et la trajectoire du noyau de lithium (7Li) est orientée en dehors de ce volume. Le cas 2 représente la situation où la trajectoire du noyau de lithium (7Li) est orientée en direction le volume actif du détecteur et la trajectoire de la particule alpha (4He) est orientée en dehors de ce volume. Il est à noter que les flèches pointillées représentent les directions associées à chacune des trajectoires des particules. Le noyau 4He possède un parcours supérieure à celui du noyau de 7Li en raison de leurs énergies et de leurs masses. Ils sont absorbés par le support (1,5 mm d'épaisseur) et le dépôt (de 500 nm d'épaisseur) lorsque qu'ils sont émis en direction de la cathode.	113
4.8	Observables obtenues sur la population obtenus au moyen des coupures décrites dans 4.3.2 : (1) longueur rectiligne en fonction du canal ADC;(2) position du premier pixel de la trace selon le plan de l'anode;(3) longueur curviligne en fonction du canal ADC;(4) longueur rectiligne divisée par la valeur du canal ADC en fonction du canal ADC.	116

Liste des tableaux

1.1	Valeurs recommandées par l'IAEA des caractéristiques d'un champ neutronique adapté pour les thérapies par capture neutronique	18
1.2	Données sur les réactions de production neutronique principalement considérées en tant que source neutronique pour l'AB-BNCT.	20
1.3	Informations sur les différents accélérateurs des différents projets d'installatio d'AB-BNCT à travers le monde, extrait de [10].	25
1.4	Facteurs EBR à 10% de survie cellulaire pour les différents rayonnements asso- ciées aux composantes de la dose lorsque le BPA est considéré comme porteur de bore.	30
2.1	Composition et densité des tissus de la peau, du crâne et du cerveau recom- mandés par le rapport ICRU-46	38
2.2	Rapports des concentrations de ^{10}B entre les différents tissus et la concentra- tion dans le sang. Les concentrations absolues considérées pour le modèle de glioblastome utilisé dans les simulations sont aussi indiquées (valeurs caracté- ristiques du BPA).	40
2.3	Rappel des facteurs EBR pour les différentes composantes de la dose lorsque le BPA est considéré comme porteur de bore, pour chaque tissu.	41
2.4	Taux de capture neutronique sur le ^{10}B dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par unité de masse et par neutron source, et écart relatif en % par rapport aux résultats obtenus à 10 keV (pour une tumeur à 4 cm de profondeur, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).	47
2.5	Taux de capture neutronique sur le ^{14}N dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par unité de masse et par neutron source, et écart relatif en % par rapport aux résultats obtenus à 10 keV (pour une tumeur à 4 cm de profondeur, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).	49
2.6	Taux de collisions élastiques sur les noyaux d'hydrogène ^1H dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par unité de masse et par neutron source, et écart relatif en % par rapport au résultats obtenus à 10 keV (pour une tumeur à 4 cm de profondeur, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).	51

2.7	Taux de capture radiative sur les noyaux d'hydrogène ^1H dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par unité de masse et par neutron source, et écart relatif en % par rapport aux résultats obtenus à 10 keV (pour une tumeur à 4 cm de profondeur, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).	54
2.8	Dose biologique totale dans les tissus sains exprimée en Gy[RBE] par neutron source obtenue pour les différents champs neutroniques monoénergétiques étudiés et écart relatif en % par rapport au résultats obtenus à 10 keV (pour une tumeur à 4 cm de profondeur, avec 22,5 pm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).	55
2.9	Écart relatif en % de la dose biologique totale dans les tissus sains, entre les résultats obtenus pour une tumeur à 4 cm de profondeur et les résultats obtenus pour une tumeur située à 8 cm de profondeur dans les tissus (pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre avec 52,5 ppm de concentration de ^{10}B , 22,5 pm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).	56
2.10	Dose biologique dans la tumeur en fonction de sa profondeur dans le fantôme, exprimée en Gy par neutron source, pour différents champs monoénergétiques et écart relatif en % par rapport au résultats obtenus à 10 keV (pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre, avec 52,5ppm de ^{10}B dans la tumeur, 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).	57
3.1	Paramètres du ralentissement des neutrons pour différents éléments, dont la perte logarithmique d'énergie ξ et le nombre n de collisions pour modérer un neutron de 1 MeV à 0,0253 eV.	70
3.2	Densité, pouvoir de ralentissement et rapport de modération pour différents matériaux, extrait de [11].	70
3.3	Rappel des concentrations de ^{10}B dans les différents tissus et la concentration dans le sang pour le modèle de glioblastome utilisé dans les simulations (valeurs caractéristiques du BPA).	77
3.4	Rappel des facteurs EBR pour les différentes composantes de la dose lorsque le BPA est considéré comme porteur de bore.	78
3.5	Répartition de la population neutronique en % en fonction du rayon du modérateur lorsque le modérateur est composé d'eau lourde (composition 1).	82
3.6	Répartition de la population neutronique en % en fonction du rayon du modérateur lorsque le modérateur est composé d'eau lourde et de fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium (composition 2).	82

3.7	Répartition de la population neutronique en % en fonction du rayon du modérateur lorsque le modérateur est composé de fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium (composition 3).	83
3.8	Nombre de neutrons par neutron source estimé en sortie de modérateur, pour chaque composition et chaque rayon étudiés.	84
3.9	Dose maximale (Gy[RBE]) dans la tumeur lorsque la <i>peak dose</i> dans le cerveau atteinte $14,1 \pm 1,8$ Gy[RBE] pour les deux configurations : modèle de modérateur avec la composition 1 (D_2O) et un rayon de 25 cm ; modèle de modérateur avec la composition 2 ($Al/AlF_3 + D_2O$) et un rayon de 30 cm.	95
3.10	Valeurs obtenues pour notre modérateur comparées aux valeurs recommandées par l'IAEA des caractéristiques d'un champ neutronique adapté pour les thérapies par capture neutronique	96

Table des sigles et acronymes

AIEA	Agence Internationale de l'Énergie Atomique
AB-BNCT	<i>Accelerator-Based Boron Neutron Capture Therapy</i>
BGRR	<i>Brookhaven Graphite Research Reactor</i>
BMRR	<i>Brookhaven Medical Research Reactor</i>
BNCT	<i>Boron Neutron Capture Therapy</i>
BPA	<i>BoronoPhenylAlanine</i>
CIPR	<i>Commission Internationale de Protection Radiologique</i>
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
CBE	<i>Compound Biological Effectiveness</i>
EBR	Efficacité Biologique Relative
ENDF	<i>Evaluated Nuclear Data File</i>
FiR-1	<i>Finland Reactor 1</i>
GT	Gain Thérapeutique
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
IAEA	<i>International Atomic Energy Agency</i>
ICRP	International Commission on Radiological Protection
INC	Institut National du Cancer
MCNP	<i>Monte Carlo N-Particle transport</i>
OAR	<i>Organ At Risk</i>
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
RBE	<i>Relative Biological Effectiveness</i>
RCN	Radiothérapie par Capture Neutronique
RIV	Radiothérapie Interne Vectorisée
RMCI	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
TCN	Thérapies par Capture Neutronique
TEL	Transfert Linéique d'Énergie
THOR	<i>Tsing-Hua Open Pool Reactor</i>
TPC	<i>Time Projection Chamber</i> (chambre à dérive)

Introduction

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer est l'une des causes principales de décès dans le monde. Cette maladie est caractérisée par le développement soudain de cellules anormales qui se multiplient jusqu'à se répandre dans différentes zones de l'organisme, atteignant d'autres organes. En France, l'Institut National du Cancer (INC) estime à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cancer sur l'année 2018. En 2019, près de 150 000 personnes sont décédées des suites d'un cancer en France. Ce chiffre est de 1,4 millions à l'échelle de l'Europe. La prévention et le dépistage précoce ont pour objectif de diminuer ces incidences, en prenant en compte le rôle de certains facteurs de risque dans la survenue des cancers. Différents traitements sont considérés lorsque le diagnostic du cancer est établi. Généralement, la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie sont envisagés. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés entre eux. Parmi eux, la radiothérapie utilise un rayonnement externe pour cibler et détruire les cellules cancéreuses. En 2017, 196 000 patients ont reçu un traitement de radiothérapie d'après les données publiées par l'INC.

Malgré la mise en place en France de centres spécialisés en radiothérapies et l'amélioration des conditions de traitements, les moyens utilisés aujourd'hui apportent des solutions limitées pour le traitement des cancers radiorésistants et des cancers diffus ou métastasés (tel le glioblastome multiforme, tumeur du cerveau la plus fréquente et la plus agressive). Le développement de nouvelles méthodes de traitement est nécessaire. La Radiothérapie par Capture Neutronique du Bore (BNCT selon l'acronyme anglais) est une radiothérapie qui permet d'augmenter l'impact radiobiologique du traitement et de s'assurer de la localisation spécifique ainsi que de l'accumulation de l'élément radiosensibilisant sur l'ensemble des tissus tumoraux à traiter. Cette radiothérapie binaire utilise la combinaison d'une fixation sur les cellules cancéreuses d'agents porteurs de l'isotope du bore ^{10}B à l'irradiation d'un champ neutronique modéré. Cette combinaison entraîne la formation d'une réaction de capture neutronique dans les cellules ciblées. Cette réaction de capture est associée à un rayonnement lourd. Les particules générées possèdent un parcours dans les tissus de l'ordre du diamètre d'une cellule permettant de cibler de manière cellulaire les tissus cancéreux et ainsi de traiter les tumeurs diffuses ou métastasées. De plus le dépôt d'énergie le long du parcours de ces particules (associé à une mortalité cellulaire plus élevée que pour un rayonnement X) permet le traitement des tumeurs radiorésistantes. Ces caractéristiques permettent de répondre aux besoins de traitements non couverts par les radiothérapies les plus répandues pour le traitement du cancer, apportant ainsi une solution complémentaire.

Cette radiothérapie a été utilisée dans des essais cliniques réalisés à travers le monde (États-Unis, Japon, Finlande, Argentine, Pays-Bas...) en raison de ses spécificités. Des champs neutroniques thermiques ont été utilisés pour irradier directement des tumeurs. De plus, la nécessité d'obtenir une source neutronique viable en environnement hospitalier a motivé le passage de l'utilisation de réacteurs nucléaires à l'utilisation d'accélérateurs compacts. Cette transition s'accompagne d'un besoin d'adaptation des caractéristiques établies pour les traitements utilisant des réacteurs en tant que source neutronique, afin de contrôler les

nouvelles incertitudes des différentes étapes du traitement. La probabilité de capture étant la plus élevée pour des neutrons thermiques (énergie autour de 0,025 eV), des irradiations directes du site des tumeurs (exposé par chirurgie) ont été réalisées avec des champs neutroniques thermiques. En raison de la diminution en énergie des neutrons lors de leur traversée des tissus, le traitement de tumeurs dont le site n'est pas directement exposé nécessite l'utilisation de champs neutroniques épithermiques (énergie comprise entre 0,05 eV et 10 keV) pour obtenir au niveau de la tumeur des neutrons d'énergie thermique. Cette technique vise à adapter la BNCT au traitement de tumeurs situées en profondeurs dans les tissus sans avoir besoin de recourir à une chirurgie pour exposer les tissus tumoraux durant l'irradiation.

L'impact de cette modération par les tissus est donc à prendre en compte lors de la définition du spectre neutronique adapté à l'irradiation de tumeurs non superficielles. L'enjeu est de limiter la dose induite par le dépôt d'énergie lié à cette modération du champ neutronique dans les tissus tout en assurant une dose dans la tumeur (majoritairement originaire de la capture neutronique) suffisante pour le traitement. Cette thèse s'intéresse particulièrement à la définition des caractéristiques de la source neutronique pour optimiser la dose dans la tumeur en fonction de sa profondeur dans les tissus. L'énergie neutronique idéale usuellement considérée pour ce type de traitement est 10 keV. L'objectif est de comparer différents champs neutroniques monoénergétiques (dont les 10 keV recommandés) et de déterminer l'énergie permettant d'améliorer le contraste entre la dose dans les tissus sains et la dose dans la tumeur selon la profondeur de la tumeur. À partir de cette caractérisation, l'objectif est de concevoir un modérateur adapté au traitement de tumeurs non superficielles, allant de 1 cm à plusieurs cm de profondeur. Un autre objectif de ce travail de thèse consiste à démontrer la possibilité de caractériser un champ neutronique en déterminant expérimentalement la dose induite par la capture neutronique sur le ^{10}B dans la tumeur, à partir de la concentration de ^{10}B dans la tumeur.

Le présent document fait état du travail réalisé au cours de cette thèse. Le chapitre 1 dresse l'état de l'art regroupant la définition de la radiothérapie, les implications du changement du moyen de production de la source neutronique, les aspects dosimétriques généraux et spécifiques de cette radiothérapie ainsi que les recommandations de référence. Le chapitre 2 présente l'étude réalisée pour déterminer l'énergie neutronique adaptée au traitement de tumeurs non-superficielles en fonction de leur profondeur avec des simulations de type Monte-Carlo. La conception d'un modérateur effectuée par une étude paramétrique est présentée dans le chapitre 3. Cette étude paramétrique inclut l'influence de la composition en terme de matériaux du modèle, sa dimension caractéristique ainsi que l'impact de la position de la tumeur sur les paramètres les plus adaptés. Le chapitre 4 présente l'étude exploratoire réalisée pour caractériser expérimentalement un champ neutronique de référence modéré avec un détecteur μTPC de type MIMAC (mode fantôme actif). Ce chapitre contient une description de la méthode à employer afin de mesurer la dose induite par une concentration de ^{10}B fixée et pour une profondeur donnée, dans un montage expérimental reprenant les effets physiques liées à la présence des tissus en amont de la tumeur. Ce manuscrit se termine par une conclusion générale résumant l'ensemble des résultats obtenus au cours de cette thèse, détaillés dans les différents chapitres cités. Les perspectives regroupent les limites des travaux de cette thèse qu'il est possible d'explorer à l'aide d'études complémentaires, dont notamment

la caractérisation du spectre du champ neutronique épithermique de référence et la mesure de la dose induite par une concentration de ^{10}B par le détecteur μTPC de type MIMAC dans une seule et même configuration.

État de l'art

Sommaire

1.1	La radiothérapie par capture neutronique	5
1.1.1	Les radiothérapies conventionnelles et innovantes : présentation succincte et limitations	6
1.1.2	Principe de la Radiothérapie par Capture Neutronique du Bore (ou BNCT en anglais)	11
1.1.3	Historique de la BNCT	14
1.1.4	Caractéristiques du champ neutronique : paramètres définis par l'IAEA (Agence Internationale de l'Énergie Atomique)	17
1.2	La radiothérapie par capture neutronique du bore avec une source neutronique par accélérateur : l'AB-BNCT	19
1.2.1	Les réactions de production neutronique	20
1.2.2	Les accélérateurs pour les installations et développement de modérateurs adaptés	24
1.3	La dosimétrie pour les radiothérapies par capture neutronique du bore	26
1.3.1	Aspects généraux de la dosimétrie	26
1.3.2	Composantes de la dose en BNCT	27
1.3.3	Méthodes de calcul de dose	31
1.4	Conclusions générales du chapitre et objectifs du travail de cette thèse	33

Ce chapitre présente le contexte dans lequel s'inscrit le travail réalisé durant cette thèse. L'évolution de la BNCT est décrite depuis la formulation des premiers concepts de radiothérapie par capture neutronique jusqu'au passage ces dernières années à des sources utilisant des accélérateurs compacts. Les concepts dosimétriques nécessaires à la compréhension du document sont aussi introduits ici. Ce chapitre se conclut sur la présentation des objectifs du travail de cette thèse.

1.1 La radiothérapie par capture neutronique

Dans cette section, une présentation est dressée des radiothérapies conventionnelles et innovantes ainsi que de leurs limitations. Puis une description du principe de fonctionnement de la BNCT est réalisée, afin de montrer que cette radiothérapie est complémentaire par

rapport aux radiothérapies présentées. Enfin les concepts de dosimétrie appliqués à la BNCT sont détaillés, ainsi que les recommandations publiées par l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique et établies lors d'une réunion du Comité Technique sur les enjeux liés à la Thérapie par Capture Neutronique.

1.1.1 Les radiothérapies conventionnelles et innovantes : présentation succincte et limitations

La radiothérapie se définit par l'exposition des cellules cancéreuses à des radiations. L'objectif est de déposer une dose (principalement une énergie d'ionisation, dissipée dans le milieu par unité de masse) suffisante dans la tumeur afin de provoquer la mort cellulaire des cellules qui la composent, tout en affectant le moins possibles les tissus sains. Les radiothérapies peuvent être regroupées selon deux catégories : les radiothérapies dites externes (la source de rayonnement étant située à l'extérieur du patient) et les radiothérapies internes (la source radioactive étant implantée dans le corps du patient).

Parmi les radiothérapies externes, la radiothérapie utilisant des photons est la plus répandue. Cette radiothérapie se compose de trois techniques majeures :

- la technique de radiothérapie dite standard, qui utilise plusieurs irradiations par des champs d'irradiations carrés (et plusieurs énergies) ;
- la Radiothérapie Conformationnelle 3D qui emploie un collimateur multi-lames afin d'adapter au mieux la forme du champ au volume ciblé, cette forme de champ est identique pour toutes les positions de la source lors des irradiations ;
- la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RMCI) qui reprend la technique de la radiothérapie conformationnelle 3D avec cette fois l'adaptation du collimateur multi-lames à l'image du volume ciblé selon la position de la source pour l'irradiation.

La figure 1.1 représente les distributions de doses obtenues pour les différentes techniques de radiothérapies citées utilisant des photons. L'adaptation du champ d'irradiation au volume ciblé permet d'améliorer le dépôt de dose en le conformant au mieux à la forme de la tumeur. Malgré cette amélioration du traitement, les tissus sains reçoivent des doses non nulles et le risque de complication est directement lié à la dose délivrée dans les tissus sains [1]. D'autres radiothérapies sont développées dans l'objectif d'améliorer les conditions de traitements et de limiter les risques associés.

En hadronthérapie, des faisceaux d'ions légers sont utilisés pour irradier les tumeurs. Entre autres, le développement de cette radiothérapie est motivée par les profils de dépôt de dose plus avantageux que ceux obtenus en radiothérapie conventionnelle. Cet avantage est directement lié à la nature des particules utilisées lors de l'irradiation.

Les rayons X de la radiothérapie conventionnelle (produits par le rayonnement de freinage d'électrons accélérés et dirigés sur des cibles) sont émis à des énergies allant de l'ordre du keV à la dizaine de MeV. À ces énergies, la diffusion Compton représente le mode d'interaction prédominant : une partie de l'énergie du photon est transférée à un électron lors de cette

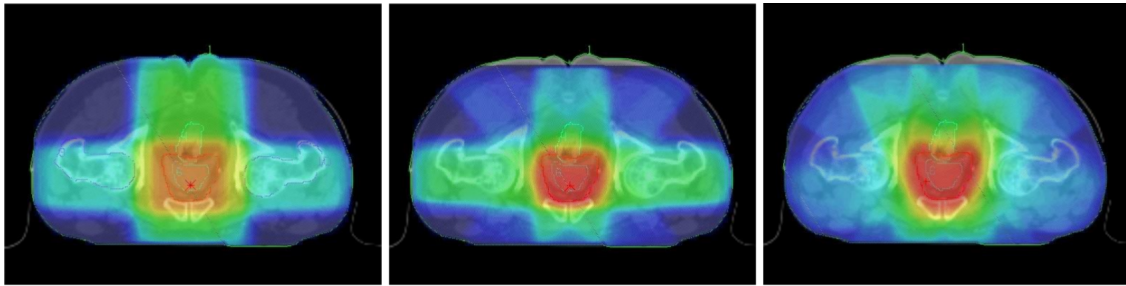


FIGURE 1.1 – Distributions de dose obtenues en radiothérapie standard, en radiothérapie conformationnelle 3D et en radiothérapie avec modulation d'intensité sur l'exemple d'un cas de traitement de la prostate (extrait de [1]).

interaction dans les tissus et le photon (avec le reste d'énergie) est diffusé, sa trajectoire est déviée. L'électron mis en mouvement va dissiper dans le milieu l'énergie cinétique qu'il a ainsi acquis. Le profil type du dépôt de dose pour la radiothérapie conventionnelle dépend donc du déplacement des électrons issus de la diffusion Compton des photons du faisceau incident. D'abord croissant en raison de l'augmentation du nombre d'électrons mis en mouvement par diffusion Compton, le dépôt de dose atteint une valeur maximale puis diminue en raison de l'atténuation du faisceau de rayons X à la traversée des tissus.

Les ions légers (usuellement protons ou ions carbone) utilisés en hadronthérapie possèdent un profil de dépôt de charge différent. Ces particules chargées vont interagir tout au long de leur parcours dans la matière, déposant de plus en plus d'énergie jusqu'à ce que le ralentissement de l'ion soit suffisamment grand pour induire un dépôt de dose élevé en fin de parcours. Ce dépôt élevé d'énergie en fin de parcours est appelé pic de Bragg, sa profondeur dans le tissu dépend de l'énergie initiale du proton (plus l'énergie est élevée plus le pic de Bragg se situe en profondeur dans la matière).

La figure 1.2 représente de manière schématique le dépôt de dose (selon un axe) dans les tissus, associés à des rayons X et le dépôt de dose associé à un faisceau d'ions. La présence d'une tumeur est signalée selon une bande de couleur. La présence du pic de Bragg en fin de parcours des ions est mis en évidence sur cette figure.

Lors d'un traitement en hadronthérapie, des faisceaux d'ions de différentes énergies sont utilisés pour obtenir un pic de Bragg étendu à la largeur de la tumeur selon l'axe de traitement. Ce pic de Bragg étendu résulte de la somme des profils du dépôt de dose propre à chaque énergie. Les bénéfices apportés par l'hadronthérapie sont mis en évidence dans la figure 1.3 : la dose totale reçue par les tissus sains est réduite et les structures sensibles sont préservées comparé au traitement par RCMI.

Les principales limitations associées à l'hadronthérapies sont liées aux incertitudes sur le parcours des ions dans le patient [3]. La figure 1.4 représente un cas schématisé du traitement d'une tumeur située dans les poumons, au moyen de rayons X et de faisceaux de protons. Le cœur est représenté au centre du schéma, c'est un organe à risque (acronyme anglais OAR pour *Organ At Risk*) ce qui signifie que la dose déposée dans ce tissu doit être minimale et contrôlée. La sous-figure (a) de la figure 1.4 représente le cas idéal où la position des pics de

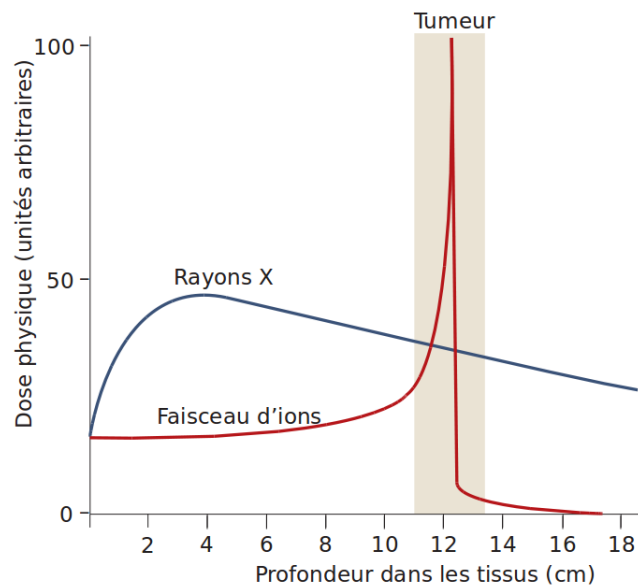


FIGURE 1.2 – Comparaison du dépôt de dose selon un axe entre rayons X et particules chargées de haute énergie, la présence d'une tumeur est signalée selon un bande de couleur (extrait de [2]).

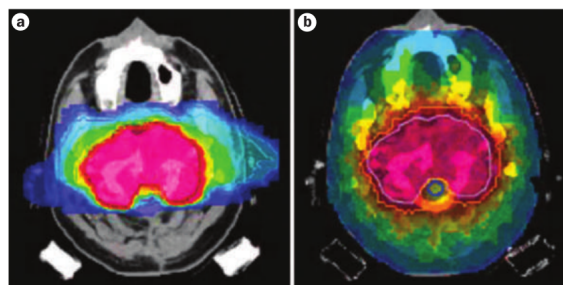


FIGURE 1.3 – Comparaison de deux plans de traitement pour un volume cible large situé à la base du crâne : (a) plan de traitement avec faisceaux d'ions carbone impliquant 2 champs d'irradiations, (b) plan de traitement avec la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité impliquant 9 champs d'irradiations (photos mises à disposition par le Dr Oliver Jäckel dans la publication [2]).

Bragg est située dans le volume ciblé de la tumeur pour les traitements utilisant des faisceaux d'ions. Dans la sous-figure (b) de la figure 1.4, une incertitude est introduite sur le profil de dépôt de dose sur chacun des traitements. Pour les faisceaux de protons, une erreur sur le profil du dépôt de dose peut entraîner un positionnement du pic de Bragg dans les tissus sains et à risque. Dans ce cas, le volume tumoral ne reçoit pas la dose prescrite et les tissus sains et les organes à risques reçoivent une dose supérieure à la dose initialement attendue. Cette irradiation des tissus sains entraîne une augmentation des risques liés au traitement pour le patient. Certains plans de traitement peuvent être adaptés afin de trouver un compromis limitant les risques. Sur l'exemple de la figure 1.4, un compromis serait d'irradier dans une direction perpendiculaire à la direction présentée, pour limiter le risque d'irradiation du cœur tout en évitant l'irradiation multiple de tissus sains. La comparaison de différentes stratégies de traitement pour l'exemple abordé est présentée [3]. L'incertitude sur le parcours des ions dans le patient est aussi liée à la qualité de l'image utilisée lors du plan de traitement et à la composition des matériaux considérés. Les incertitudes liées à la construction d'un compensateur^a adapté à chaque patient sont aussi génératrices d'incertitudes sur le parcours des ions dans les tissus. L'incertitude sur le profil du dépôt de dose affecte aussi les radiothérapies utilisant des rayons X. Ces incertitudes sont présentes dès la planification du traitement.

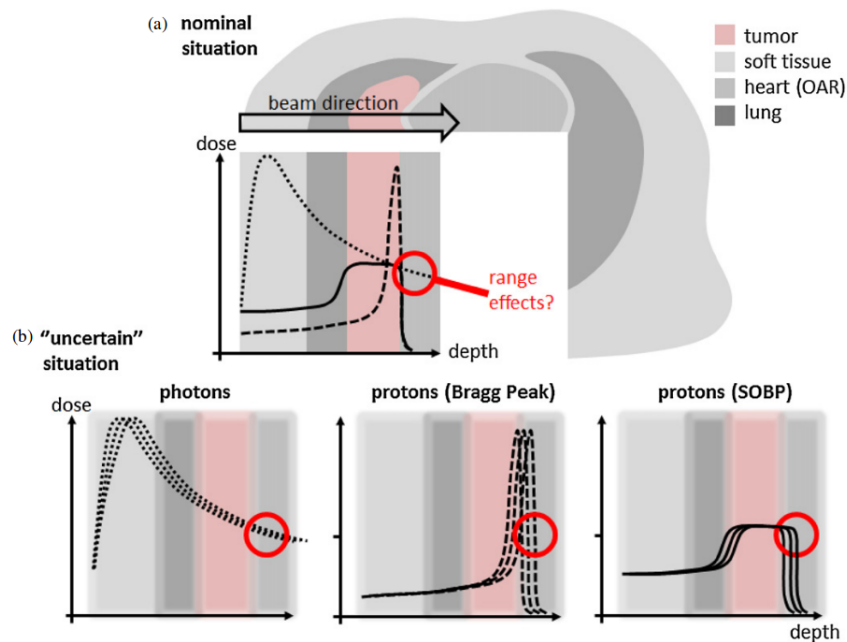


FIGURE 1.4 – Comparaison d'un traitement en radiothérapie avec photons et avec protons : (a) profils de dépôt de dose dans une situation idéale ; (b) effets de l'incertitude sur les profils de dépôt de dose. L'utilisation du pic de Bragg étendu est noté par son acronyme anglais SOBP pour *Spread-Out Bragg Peak* (extrait de [3]).

Les mouvements du patient, les variations de volume de certains organes (vessie, estomac...), le positionnement du patient et le changement potentiel de morphologie (perte de

^a. alliage de matériaux utilisé pour adapter le champ d'irradiation aux hétérogénéités rencontrées à la traversée des tissus et obtenir le dépôt de dose souhaité dans les volume ciblé

poids) ajoutent des incertitudes lors de ces traitements de radiothérapie externe [12]. De plus les traitements en radiothérapies sont fractionnés en plusieurs séances et la variation du volume de la tumeur introduit une incertitude supplémentaire dans le traitement.

Différents volumes sont à définir pour le traitement, ils peuvent être résumés ainsi [13] :

- le GTV (acronyme anglais pour *Gross Tumor Volume*) représente le volume tumoral macroscopique associé à la masse principale de la tumeur ;
- le CTV (acronyme anglais pour *Clinical Target Volume*) représente le volume cible clinique contenant le GTV et des lésions malignes potentiellement présentes autour ;
- le PTV (acronyme anglais pour *Planning Target Volume*) contient le CTV et représente le volume délimité par un contour isodose, le long duquel la valeur du dépôt de dose est constante.

La définition de ces volumes représente l'une des sources d'incertitudes les plus importantes en radiothérapie externe [14] et cette définition dépend de l'observateur. La mise en place de méthodes pour diminuer ces variations intra-observateurs [14], l'établissement de marge de sécurité sur la délimitation du volume à traiter et la recherche sur la mise en place de techniques de contrôle en ligne en hadronthérapie [15] sont d'autant de techniques pour améliorer le traitement de ces radiothérapies externes.

Cependant malgré le développement et l'optimisation des traitements de radiothérapies, de chirurgie ainsi que de chimiothérapie, les tumeurs diffuses, métastasées et/ou radiorésistantes restent difficiles à traiter. Les tumeurs radiorésistantes présentent une sensibilité réduite aux radiations conventionnellement utilisées en radiothérapie (rayons X ou protons) et nécessitent l'utilisation de rayonnements ayant une efficacité biologique plus importante (comme les ions carbonés ou les particules alpha par exemple). Les tumeurs diffuses et/ou métastasées présentent des volumes difficiles à délimiter lors des plans de traitements. Dans ces cas là, les cellules tumorales peuvent être présentes en profondeur par rapport au site primaire de la tumeur.

Ce besoin a suscité le développement de nouvelles techniques de radiothérapies utilisant un ciblage biologique de la tumeur, telles la Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) et la Radiothérapie par Capture Neutronique (RCN). Ces deux radiothérapies utilisent des vecteurs biologiques se fixant sur les cellules tumorales pour cibler le volume à traiter. Ce ciblage biologique permet de répondre aux problématiques posées par le ciblage réalisé en radiothérapie externe conventionnelle, dépendant du physicien en charge du plan de traitement et donc du dépôt de dose (la planification de traitement étant soumise au jugement du physicien médical). Cependant la RIV utilise des vecteurs présentant des émetteurs radioactifs alors que la RCN utilise des vecteurs stables, présentant un atome dont l'irradiation par un champ neutronique engendre une réaction de capture neutronique.

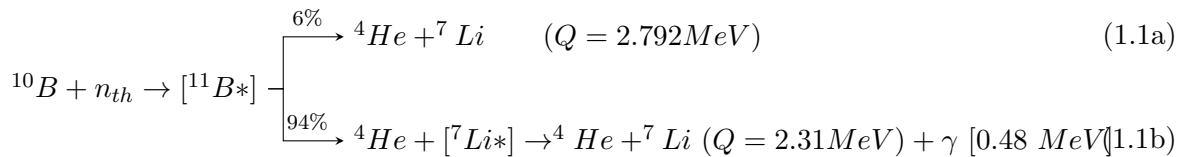
En particulier, la Radiothérapie par Capture Neutronique sur le Bore présente de nombreux avantages permettant une approche complémentaire aux radiothérapies externes déjà utilisées pour le traitement des cancers. Elle a notamment été développée autour du traitement des glioblastomes multiformes, cancers du cerveau agressifs (présentant un faible taux de survie à 5 ans). La section suivante présente avec plus de détails le principe de cette radiothérapie.

1.1.2 Principe de la Radiothérapie par Capture Neutronique du Bore (ou BNCT en anglais)

La réaction de capture neutronique sur le ^{10}B

La Radiothérapie par Capture Neutronique du Bore (acronyme BNCT en anglais) repose sur l'utilisation de la capture neutronique de l'isotope (stable) ^{10}B du bore (présence naturelle : 20 % ^{10}B et 80 % ^{11}B). C'est une radiothérapie binaire : un agent biologique (enrichi en ^{10}B) fixe le ^{10}B dans les cellules cancéreuses ciblées, ces cellules sont ensuite irradiées par des neutrons thermiques (0,025 eV) pour produire une réaction de capture neutronique sur le ^{10}B . L'énergie disponible lors de cette réaction est de 2,792 MeV. Elle est partagée entre les produits de la capture neutronique. Cette réaction entraîne la formation d'une particule alpha ^4He et d'un noyau de lithium ^7Li . Dans 94% des cas elle s'accompagne aussi de l'émission d'un photon de 480 keV, issu de la désexcitation du noyau de lithium. Dans ce cas, l'énergie disponible pour la particule alpha et le noyau de lithium est de 2,310 MeV (calculée en considérant la chaleur de réaction à laquelle est retranchée l'énergie du photon émis).

Cette capture neutronique s'écrit $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ et elle peut être résumée selon le schéma présenté ci-après 1.1, où la notation n_{th} représente le neutron thermique.



Les neutrons thermiques sont utilisés puisque la section efficace de la réaction est de 3860 barns, représentant une forte probabilité d'interaction. La section efficace de la capture neutronique sur le ^{10}B en fonction de l'énergie du neutron est représentée sur la figure 1.5. Plus l'énergie du neutron est faible au voisinage de la cellule ciblée, plus la probabilité de capture neutronique sur le ^{10}B est élevée.

Cette réaction de capture neutronique a lieu dans la cellule où le ^{10}B a été transporté au moyen de l'agent biologique porteur du bore. Le diamètre moyen d'une cellule humaine est de l'ordre de 10 μm . Dans les tissus, le parcours moyen du lithium est de 5,8 μm à 1,01 MeV et 5,2 μm à 0,84 MeV, celui de la particule alpha est de 8,9 μm à 1,78 MeV et 7,5 μm à 1,47 MeV [16]. La particule alpha et le noyau de lithium émis lors de la capture neutronique sur le ^{10}B vont déposer la quasi-totalité de leur énergie dans la limite de la cellule ciblée. Cette particularité permet à la BNCT de cibler le tissu tumoral à l'échelle cellulaire.

Effets biologiques de l'irradiation par rayonnement ionisants

L'irradiation des cellules par ces rayonnements entraîne des effets biologiques que l'on

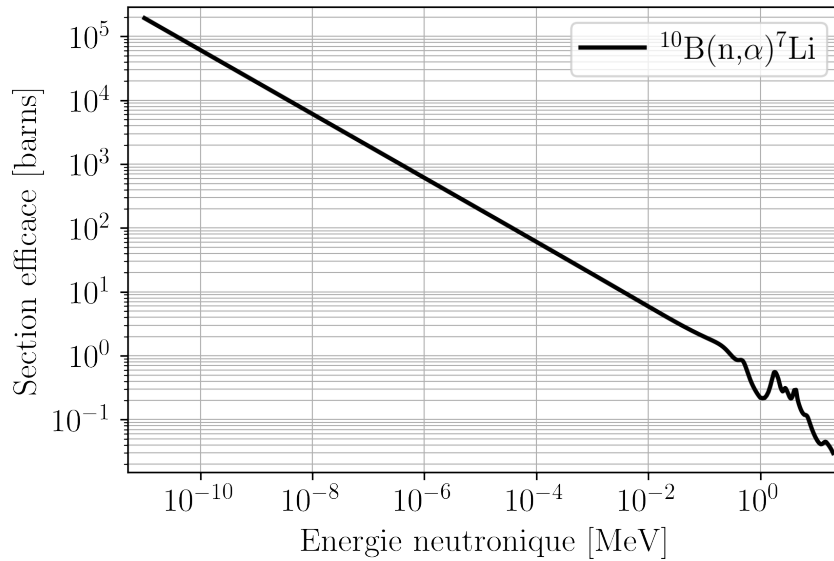


FIGURE 1.5 – Section efficace de capture neutronique sur le ^{10}B , données ENDF/B-VIII.0 .

se propose de résumer dans ce paragraphe [4]. Les effets biologiques dus à l'irradiation par des rayonnements ionisants induisent des lésions létales (irréparables et affectant les fonctions vitales de la cellule), sublétales (dont l'accumulation peut être irréparable et causer la mort cellulaire) ou potentiellement létales (pouvant être réparées, si les conditions post-irradiations sont réunies). Ces lésions affectent les composants de la cellule : les protéines, la membrane, l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) ou les autres macromolécules. Parmi ces composants l'ADN est la cible critique la plus importante. D'après [17], les dommages sur cette macromolécule induisent les effets biologiques les plus importants. L'ADN contient l'information génétique, il est présent dans les chromosomes situés dans le noyaux des cellules et se compose de deux brins selon une structure en double-hélice. Il se compose de 4 bases (thymine, adénine, cytosine et guanine) associées par paires. La présence de rayonnements ionisants provoque des cassures de la molécule d'ADN qui peuvent être des cassures simples brins ou doubles brins. Les coupures doubles brins peuvent avoir lieu selon une même paire de base ou sur des paires de bases différentes (cas le plus fréquent). En raison d'une difficulté plus importante de réparations de ces coupures par la cellule, les coupures doubles brins sont associées à des mortalités cellulaires plus élevées que les coupures simples brins.

Les effets biologiques des rayonnements ionisants peuvent être classés en deux catégories selon le mécanisme mis en jeu lors de l'interaction des particules avec la matière : les effets directs et les effets indirects. Les effets biologiques directs des rayonnements ionisants sont issus des interactions des particules avec la cible (ici les composantes de l'ADN). Les effets biologiques indirects des rayonnements ionisants sont associés à la radiolyse de l'eau (interaction chimique). Les effets directs ou indirects induisent tous deux des cassures simples ou doubles brins mais elles sont réalisées par le biais de mécanismes différents.

L'eau représente environ 60% de la masse corporelle d'un être humain. La radiolyse de l'eau

est la décomposition chimique de la molécule d'eau (hydrolyse) induite par un rayonnement ionisant. La figure 1.6 représente les deux mécanismes principaux de la radiolyse de l'eau et les réactions chimiques associées qui amènent à la formation de radicaux libres. Un radical libre est une espèce chimique qui possède un (ou plusieurs) électron(s) non apparié(s) à un électron de spin opposé sur l'orbitale atomique de sa couche externe. Cet électron (appelé électron célibataire) est issu de la scission homolytique^b d'une liaison covalente (dans laquelle deux atomes se partagent deux électrons). Il se stabilise par réaction avec une autre molécule ce qui engendre la formation d'un autre radical libre entraînant ainsi des réactions en chaîne. Les radicaux libres formés par la radiolyse de l'eau sont les radicaux OH^\bullet et H^\bullet ^c.

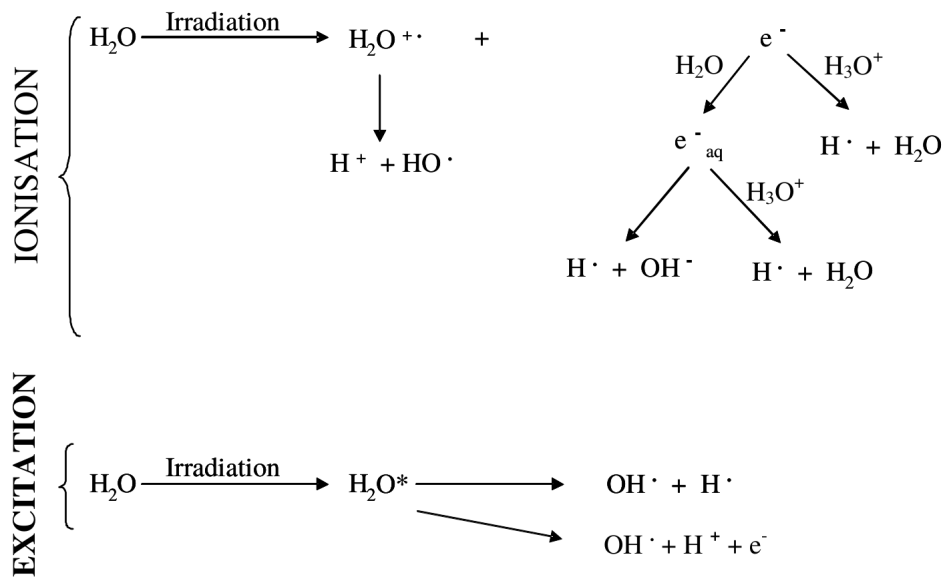


FIGURE 1.6 – Schéma représentant les mécanismes de la radiolyse de l'eau, extrait de [4].

Ces radicaux sont très réactifs et vont interagir directement avec la macromolécule d'ADN, altérant sa structure par interaction avec les bases qui la composent. Les produits de la radiolyse de l'eau font aussi des modifications chimiques sur les molécules organiques présentes dans la cellule (protéines, membranes, ...), par réaction chimique.

La présence d'oxygène (sous la forme de dioxygène O_2) permet d'augmenter la radiosensibilité des tissus en stabilisant les radicaux libres causant les dommages de l'ADN. Les effets biologiques indirects causés par la radiolyse de l'eau sont amplifiés. Cet effet est appelé "effet oxygène".

L'absence d'oxygène (hypoxie) diminue donc les effets biologiques indirects liés aux rayonnements ionisants. Hors l'hypoxie est une caractéristique fréquente des tumeurs [18]. Cette hypoxie alimente la radio-résistance des tumeurs en raison de l'absence de "l'effet oxygène". Pour ces tumeurs, il est nécessaire d'utiliser des rayonnements ionisants entraînant des effets

^b. répartition équitable des deux électrons de la liaison

^c. la notation " \cdot " représente l'électron de liaison affecté au radical

biologiques directs importants dans le traitement en radiothérapie pour assurer la destruction des tissus tumoraux. Les effets biologiques directs associés à la BNCT étant importants, cette radiothérapie est une réponse au traitement des tumeurs présentant une résistance aux radiations en raison de leur hypoxie.

En effet, la probabilité de réaliser une ou plusieurs cassures de l'ADN augmente avec le Transfert Linéique d'Énergie (TEL) des particules. Le noyau de lithium et la particule alpha issus de la capture neutronique possèdent respectivement un TEL de 150 et 175 keV/ μm [19]. La probabilité de réaliser des brisures double brin de l'ADN étant maximale autour de 100 keV/ μm , l'irradiation des cellules par les produits de la réaction de capture sur le ^{10}B engendre des effets biologiques directs qui permettent d'assurer une probabilité de mort cellulaire élevée.

1.1.3 Historique de la BNCT

Dans cette sous-section on se propose d'établir un résumé de l'historique de la recherche en BNCT.

En 1932, James Chadwick envoie une lettre au journal *Nature* intitulée *Possible Existence of a Neutron* détaillant sa découverte de l'existence du neutron, particule neutre de masse proche de celle du proton [20]. En 1935, la réaction de capture neutronique du neutron sur le bore ^{10}B est décrite par Taylor et Goldhaber [21]. Ces données ont permis la publication un an plus tard, en 1936, des premiers concepts de la Radiothérapies par Capture Neutronique (RCN) par Locher à propos de l'utilisation de la capture neutronique pour le traitement du cancer [22]. Cette publication pose la première base de la RCN, sans spécification concernant le nucléide préférentiel pour la radiothérapie.

En 1940 sont publiés les premiers résultats d'une expérience menée par Kruger sur les effets de la réaction de capture neutronique du bore sur les tissus. Des tests *in vitro* sont réalisés sur des fragments de tumeurs par la suite implantées à des souris. Trois configurations sont testées : (1) l'utilisation d'acide borique sur les fragments, (2) l'irradiation des fragments par un champ neutronique thermique et (3) l'utilisation d'acide borique combinée à l'irradiation par un champ neutronique thermique. La combinaison de l'acide borique à l'irradiation par un champ neutronique thermique montre une diminution de la probabilité de croissance de ces tumeurs une fois implantées. Ces résultats sont concluants sur la capacité de traitement de cette méthode. La même année, des tests *in vivo* chez la souris sont réalisés par Zahl et al. avec l'injection d'une huile saturée en bore ou en lithium pour induire les réactions $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ et $^6\text{Li}(n,\alpha)^3\text{H}$ sur le site des tumeurs. Les résultats obtenus ont montré la diminution des tumeurs chez l'animal lorsqu'elles étaient irradiées par des neutrons thermiques après injection de ces matériaux absorbeurs de neutrons thermiques. L'idée d'utiliser des neutrons d'énergies plus élevées que les neutrons thermiques pour traiter des tumeurs situées en profondeur dans les tissus ^d a été formulée à la même période [23].

Au début des années 1950, l'utilisation du ^{10}B pour la RCN a été appuyée par la démon-

^d. Les neutrons thermiques étant considérés dans un premier temps en raison de la proximité entre la tumeur et la source neutronique dans les tests *in vivo* sur petits animaux.

tration d'une concentration en bore plus importante dans la tumeur que dans le cerveau sain chez l'homme [24]. Les premiers essais cliniques en BNCT ont démarré en 1951 au États-Unis auprès du réacteur BGRR (Brookhaven Graphite Research Reactor) au Laboratoire National de Brookhaven puis auprès du Réacteur de Recherche Médicale de Brookhaven (BMRR pour Brookhaven Medical Research Reactor) construit en 1959. Ces essais ont eu lieu jusqu'en 1961. Cette cessation de l'activité de recherche a eu lieu en raison des résultats peu concluants sur les taux de survie des patients traités lors de ces essais cliniques [25]. Ces résultats peuvent s'expliquer selon différentes raisons : un manque de sélectivité des porteurs de bore sur la tumeur ; une concentration trop importante du bore dans le cerveau, le sang et la peau ; une distribution de la dose induite par les neutrons thermiques pas suffisamment profonde et donc la présence d'une dose importante sur la peau et insuffisante au niveau de la tumeur ; une sous-estimation dans le calcul de la dose de la contribution des neutrons rapides, des photons, des protons et des γ produits par les interactions avec les éléments du patient. À ces informations s'ajoute le fait que les corticostéroïdes n'existaient pas encore pour traiter les œdèmes cérébraux causés par l'irradiation du cerveau.

En 1968, Hiroshi Hatakana a entamé au Japon de nouveaux essais cliniques auprès de champs neutroniques thermiques avec l'utilisation d'un nouveau porteur de bore : le BSH (Mercaptoundecahydrododecaborate de Sodium), synthétisé en 1967 par Soloway et al. [26]. Ces essais cliniques ont impliqué plus de 170 patients avec des tumeurs du cerveau, majoritairement des glioblastomes multiformes. Ces glioblastomes multiformes sont des cancers du cerveau extrêmement agressifs, difficiles à traiter notamment en raison de l'insertion profonde des tissus cancéreux dans le cerveau sain.

Toutes combinaisons de traitements confondues, le taux de survie à 5 ans est de 5 % et la durée médiane de survie de 9 à 10 mois. Plus particulièrement [19] :

- l'utilisation de la radiothérapie induit un taux de survie à 2 ans de 20,4% et une durée médiane de survie de 12,1 mois ;
- la combinaison de la radiothérapie avec l'utilisation de la temozolomide (principe anticancéreux) permet d'augmenter le taux de survie à 2 ans à 26,5% et la durée médiane de survie à 14,6 mois.

Sur un échantillon de 38 patients traités par la BNCT et à un stade avancé du développement de la maladie, le taux de survie à 5 ans obtenu est de 19,3% et la durée médiane de survie de 41 semaines (soit 9,6 mois). Parmi ces patients, le taux de survie de ceux possédant une tumeur située à moins de 6 cm de la surface du cortex est de 58% et la durée médiane de survie de 110 semaines (soit 25,6 mois) [27].

Ces résultats montrent que la BNCT est efficace pour le traitement de glioblastomes multiformes. Toutefois, seule la réalisation d'essais cliniques aléatoires prenant en compte d'autres thérapies peut déterminer si le traitement de ces cancers par le BNCT est plus efficace que par une radiothérapie conventionnelle.

D'autres essais cliniques ont eu lieu au Japon, à partir de 1987, concernant des patients atteints de mélanomes malins superficiels (cancers de la peau). Un autre porteur de bore a été utilisé, le BPA (p-boronophenylalanine). Une hypothèse (non confirmée à ce jour) établit que l'utilisation du BPA permet d'augmenter la concentration en bore dans la tumeur, le BPA ayant une structure analogique aux précurseurs de la mélanine, fabriquée par les cellules à partir desquelles se développent les mélanomes. La localisation superficielle de ces tumeurs a

permis d'utiliser des flux de neutrons thermiques.

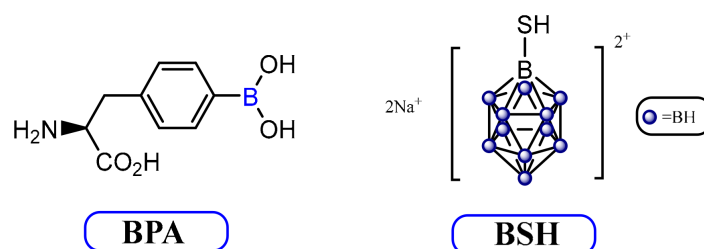


FIGURE 1.7 – Schéma représentant la structure moléculaire du BPA et du BSH.

Le BPA et le BSH restent les deux porteurs de bore utilisés pour les essais cliniques en BNCT. Leur structure moléculaire est représentée sur la figure 1.7. Les sites comprenant les atomes de bore de ces deux porteurs sont enrichis en ^{10}B . La mise en place de ces composés est le résultat de l'élaboration de critères exigeants [28] : une faible toxicité du produit, une concentration élevée en ^{10}B dans la tumeur et faible dans les tissus sains, un contraste important entre ces deux concentrations, une évacuation rapide du produit dans le sang et dans les tissus sains mais une persistance dans la tumeur pendant des durées de l'ordre de l'heure pour permettre l'irradiation neutronique. Le BSH est le premier composé synthétisé. Il a été utilisé dans des tests cliniques au Japon et en Hollande. Le BPA a été synthétisé quelques années plus tard. Il a d'abord été utilisé pour le traitement de mélanomes puis pour le traitement de glioblastomes multiformes. Le BPA a montré une meilleure efficacité thérapeutique que le BSH dans le cadre de traitements de glioblastomes multiformes [28]. Cependant, la difficulté principale reste la variabilité de l'assimilation du ^{10}B par les tissus tumoraux, particulièrement dans le cadre du traitement de tumeurs au cerveau. Ces cancers sont la cible principale pour le développement des traitements en BNCT. Le développement des agents porteurs de bore s'appuie en grande partie sur leur potentielle utilisation dans le cadre du traitement de glioblastomes [29].

Un aspect important dans l'utilisation de la BNCT pour le traitement des cancers du cerveau tels les glioblastomes multiformes est la présence de la barrière hémato-encéphalique. Cette barrière cellulaire permet d'éviter l'entrée dans le cerveau de cellules ou de molécules potentiellement toxiques. Sa présence rend compliqué le traitement des cancers du cerveau par les thérapies utilisant des médicaments, puisque ces composés doivent pouvoir traverser cette barrière pour atteindre la tumeur. Hors la recherche autour de la synthèse du BSH et du BPA s'est faite dans l'objectif de traiter les glioblastomes multiformes. Ces deux composés ont pu être sélectionnés puisqu'ils parviennent à passer la barrière hémato-encéphalique.

La recherche sur l'utilisation de nouveaux composés chimiques est toujours actuelle, mais pour le moment aucun nouveau composé n'a apporté une meilleure sélectivité tumorale. De plus, les contrôles nécessaires pour mettre en place l'utilisation de nouveaux agents biologiques dans les essais cliniques introduisent des temps importants avant leur possible considération. La validation du BSH et du BPA a permis de mettre en place des essais cliniques à travers le monde (Argentine, Taiwan, USA) dont certains en Europe (Pays-Bas, Finlande, Suède, Italie). Néanmoins le nombre de patients traités à ce jour reste faible pour alimenter les

données nécessaires à la recherche dans ce domaine.

La recherche dans le domaine de la biologie est une partie importante du développement de la BNCT. Cependant un deuxième axe important de la recherche autour de cette radiothérapie concerne la physique des particules avec la mise en place de sources neutroniques adaptées.

Depuis les années 1990, la recherche s'est développée autour des sources épithermiques pour le traitement des tumeurs non superficielles utilisant des réacteurs ainsi que de la mise en place d'un processus de tests pour développer la BNCT en tant que thérapie (mise en place d'essais cliniques pour la sortie du stade de recherche de cette technique de traitement).

Les réacteurs de recherche ont souvent représenté les seules sources neutroniques disponibles. Ces infrastructures dépendant fortement des autorités nationales, différentes raisons (politiques, économiques...) ont conduit à la fermeture de centres de recherche sur la BNCT. Certains réacteurs sont restés en fonctionnement, comme par exemple le réacteur THOR (Tsing Hua Open-pool Reactor) à Taïwan auprès duquel des traitements sont encore réalisés à ce jour. Cependant, la nécessité d'une source neutronique viable en environnement hospitalier a engagé le passage de l'utilisation de réacteurs nucléaires à l'utilisation d'accélérateurs compacts pour la conception de sources neutroniques adaptées à la BNCT. Il existe deux installations en hôpitaux à ce jour dans le monde : une installation en Finlande et une installation au Japon. Une section complète est dédiée à ce changement de moyen pour obtenir une source neutronique viable dans cette thérapie (voir section 1.2). La sous-section suivante s'intéresse aux recommandations mises en place pour définir la source neutronique en BNCT.

1.1.4 Caractéristiques du champ neutronique : paramètres définis par l'IAEA (Agence Internationale de l'Énergie Atomique)

L'Agence Internationale de l'Énergie Atomique (IAEA, acronyme anglais) est l'organisation internationale de référence concernant le développement des activités liées à l'énergie nucléaire. Son secrétariat est composé d'un département des sciences et des applications nucléaires, qui possède une thématique liée à la santé humaine. Cette thématique regroupe les secteurs de la médecine nucléaire, de la radiobiologie et de la radiophysique. En 2001, l'IAEA a organisé une conférence technique sur le statut des Thérapies par Capture Neutronique (TCN) [30]. Le rapport de cette conférence regroupe un ensemble d'informations scientifiques pluridisciplinaires autour des travaux les plus avancés sur les TCN.

Les caractéristiques principales du champ neutronique idéal pour la radiothérapie par capture neutronique du bore y sont décrites. Ces caractéristiques prennent en compte les paramètres suivants : le flux neutronique épithermique (ϕ_{epi}), le flux neutronique thermique (ϕ_{th}), la dose rapide dans l'air (D_{fast}) et la dose photon dans l'air (D_γ). Le tableau 1.1 présente les valeurs recommandées dans ce rapport.

Chaque paramètre peut être décrit ainsi :

- La plage épithermique du champ neutronique est la composante fondamentale pour la thérapie. Le temps de traitement dépend de l'intensité du flux neutronique épithermique. Ce temps de traitement est considéré raisonnable lorsqu'il ne dépasse pas la limite d'une

Paramètre	Recommandation
ϕ_{epi} (n.cm ² .s ⁻¹)	> 1,00E+09
D_{fast} / ϕ_{epi} (Gy.cm ²)	< 2,00E-13
D_{γ} / ϕ_{epi} (Gy.cm ²)	< 2,00E-13
ϕ_{th} / ϕ_{epi}	< 0,05
J_{tot} / ϕ_{tot}	> 0,7

TABLE 1.1 – Valeurs recommandées par l'IAEA des caractéristiques d'un champ neutronique adapté pour les thérapies par capture neutronique

heure. Il est limité par des contraintes cliniques, telle l'immobilisation du patient sur une durée donnée, et biologiques ou tel le fait de maintenir une concentration en bore dans la tumeur au cours de l'irradiation. Le premier paramètre pose ainsi une recommandation sur la valeur minimale du flux surfacique épithermique en sortie de la source.

- La dose rapide dans l'air est calculée en sortie du modérateur. Elle est normalisée à l'intensité du flux neutronique épithermique pour estimer la qualité du champ neutronique. Idéalement, le flux neutronique en sortie de modérateur ne possède pas de composante rapide. Les neutrons rapides sont considérés comme nocifs pour les tissus sains. Leur coefficient de conversion de fluence en dose absorbée évolue de manière exponentielle entre 10 keV et 1 MeV, comme présenté sur la figure 1.8. À même intensité, un flux de neutrons rapides ($E > 10$ keV) induit dans les tissus une dose plus importante qu'un flux de neutrons épithermiques ($0,5$ eV $< E < 10$ keV). Cette toxicité est principalement due au transfert d'énergie par collision élastique, plus important aux atomes du tissu pour un neutron rapide que pour un neutron épithermique. Dans le cadre de la BNCT, la modération des neutrons rapides au travers des tissus ne permet pas d'obtenir le champ neutronique thermique qui favorise la capture neutronique sur le ¹⁰B. Ils ne participent pas à la composante thérapeutique du flux et représentent ainsi un facteur limitant dont la présence dégrade la qualité du traitement.
- La dose photon dans l'air calculée en sortie de modérateur permet de prendre en compte le flux de photons provenant de la production neutronique. Ce flux est composé des photons produits par les captures radiatives au niveau de la source et du modérateur. Les photons issus des captures radiatives dans les tissus ne sont pas pris en compte. La normalisation de la dose photon dans l'air par le flux neutronique épithermique est un paramètre qui évalue la qualité du champ neutronique.
- Le ratio entre le flux neutronique thermique et le flux neutronique épithermique mesure la contamination des neutrons thermiques dans le flux neutronique en sortie de modérateur. Les neutrons de basse énergie sont uniquement adaptés dans le cadre du traitement des tumeurs superficielles. Pour les tumeurs non-superficielles, le ratio entre neutrons thermiques et neutrons épithermiques doit être minimisé pour limiter les dommages sur la peau.
- Le rapport entre le courant total et le flux total, évalués en sortie de modérateur, mesure la divergence du champ neutronique. Bien que le ciblage de la tumeur se fasse au moyen des porteurs de bore, le champ neutronique doit être le plus centré possible autour de

la zone traitée pour éviter l'irradiation non désirée des tissus sains du patient.

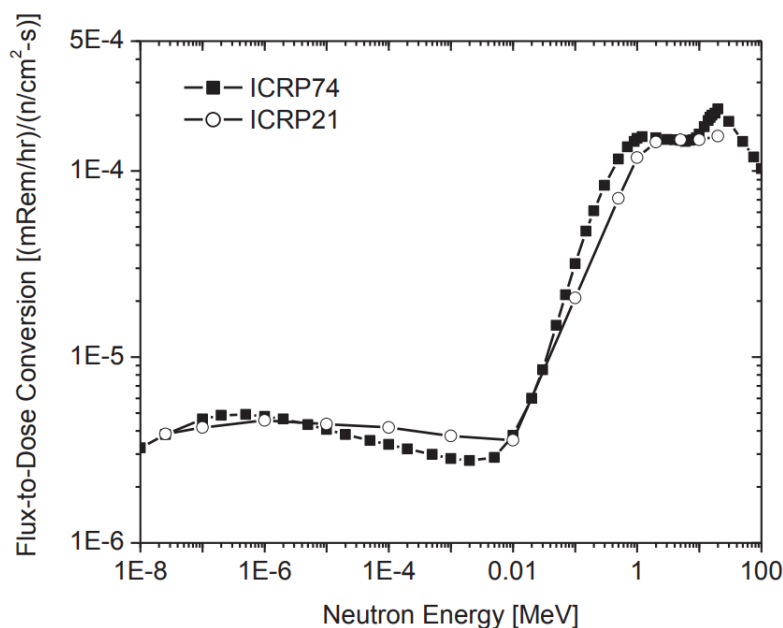


FIGURE 1.8 – Coefficients de conversion de flux à dose équivalente des publications ICRP 21 (1973) et ICRP 74 (1996), extrait de [A.Weltz-2015]

La considération de la dose dans l'air dans l'établissement des paramètres de contrôle montre que ces critères sont adaptés aux méthodes expérimentales de référence utilisant l'activation neutronique pour la caractérisation des champs neutroniques. Ces propriétés ont été établies pour pouvoir caractériser l'intensité et la qualité du champ neutronique en sortie de modérateur, avec la volonté de les rendre indépendantes du type de source neutronique évaluée. Lors de la publication de ce document en 2001 les réacteurs de recherche représentaient les seules sources disponibles pour la réalisation des essais cliniques en BNCT. La plupart de ces réacteurs ont été modifiés pour répondre aux exigences de la BNCT. L'objectif principal de l'établissement de l'ensemble de ces paramètres est donc de contrôler l'ajustement de ces réacteurs de recherche. Ils représentent des critères pertinents mais non spécifiques à la BNCT considérant des sources avec accélérateurs. Une conférence internationale a eu lieu en juillet 2020 pour mettre à jour ce rapport publié en 2001, en prenant en compte la spécificité des sources neutroniques utilisant des accélérateurs compacts.

1.2 La radiothérapie par capture neutronique du bore avec une source neutronique par accélérateur : l'AB-BNCT

L'utilisation d'accélérateurs pour la BNCT est devenu un aspect important pour cette radiothérapie dès la première conférence internationale menée en 1982 [31]. La radiothérapie par capture neutronique de bore utilisant une source neutronique composée d'un accélérateur

est nommée AB-BNCT, pour *Accelerator-Based Boron Neutron Capture Therapy* en anglais. Ce sujet est devenu un point essentiel, au cœur des projets de recherche en BNCT depuis ces dernières années [10].

La possibilité de travailler en environnement hospitalier et de favoriser les essais cliniques sont parmi les intérêts majeurs de l'utilisation d'accélérateur en BNCT. De plus, le coût réduit de ces installations et leur facilité d'installation et de maintenance en comparaison aux coûts liés aux réacteurs ainsi que la familiarité du personnel hospitalier avec les accélérateurs utilisés lors d'autres radiothérapies sont parmi les autres avantages de l'AB-BNCT. D'un point de vue neutronique, les spectres issus de sources par accélérateurs sont généralement moins énergétiques (puisque'ils peuvent être modulés) que les spectres des réacteurs, les énergies plus faibles étant favorisées.

L'objectif de cette section est de présenter les principales réactions neutroniques utilisées ainsi que quelques informations sur les installations considérées par les projets d'AB-BNCT à travers le monde.

1.2.1 Les réactions de production neutronique

Les réactions de production neutronique les plus communément considérées pour l'étude de source en AB-BNCT sont présentées dans le tableau 1.2. Les réactions de fusion sont généralement écartées pour cette application, notamment en raison de l'énergie élevée des neutrons produits pour la réaction D-T (de l'ordre d'une dizaine de MeV) et du rendement neutronique insuffisant pour la réaction D-D [32].

Réaction neutronique	Énergie du faisceau (MeV)	Rendement neutronique (m.mC ⁻¹)	Énergie moyenne à 0° (MeV)	Énergie maximale à 0° (MeV)	Point de fusion de la cible (°C)	Conductivité thermique (W.m ⁻¹ .K ⁻¹)
⁷ Li(p,n) ⁷ Be [†]	2,5	8,9 · 10 ¹¹	0,55	0,786	181	84,7
⁷ Li(p,n) ⁷ Be [‡]	1,95	2,9 · 10 ¹⁰	0,04	0,113	181	84,7
⁹ Be(p,n) ⁹ B [†]	4,0	1,0 · 10 ¹²	1,06	2,12	1287	201
⁹ Be(d,n) ¹⁰ B [‡]	1,45	2,97 · 10 ¹¹	2,01	5,81	1287	201
¹³ C(d,n) ¹⁴ N [†]	1,5	1,8 · 10 ^{11*}	1,08	6,77	3550	230

[†] données extraites de [33]

[‡] données extraites et calculées à partir de [7]

TABLE 1.2 – Données sur les réactions de production neutronique principalement considérées en tant que source neutronique pour l'AB-BNCT.

Parmi ces réactions de production neutronique, la réaction ⁷Li(p,n)⁷Be est considérée comme la réaction la plus adaptée aux besoins de la radiothérapie du point de vue de la neutronique. En effet, cette réaction possède un rendement neutronique élevé et un spectre neutronique proche du domaine épithermique. Cette réaction est une réaction endothermique (l'énergie de la particule incidente doit être supérieure à une énergie seuil, E_{seuil}=1,880 MeV pour le proton dans ce cas), la chaleur de réaction associée est Q = -1,644 MeV. L'énergie

du proton impacte le rendement neutronique et l'allure du spectre neutronique produit. Plus l'énergie du proton est proche de l'énergie seuil de la réaction, plus l'énergie disponible pour le neutron issu de cette réaction sera faible. Ainsi à 1,95 MeV, l'énergie moyenne du spectre neutronique à 0° produit est de 40 keV ce qui est proche du domaine épithermique souhaité pour la radiothérapie. Lorsque l'énergie du neutron se rapproche de ce domaine une modération moindre est nécessaire ce qui permet de limiter la diminution de l'intensité neutronique due à la traversée des matériaux modérateurs (notamment en raison de la loi de proportionnalité du flux à l'inverse au carré de la distance avec la source, ou de possibles captures neutroniques dans le modérateur).

La nécessité de flux neutroniques intenses entraîne la nécessité d'un courant important sur la cible, en raison de leur relation de proportionnalité. La densité de chaleur sur la cible est calculée selon le produit de l'énergie du faisceau incident et du courant du faisceau.

Cependant en raison du point de fusion du lithium à faible température (181 °C), l'utilisation d'une cible en lithium pour l'AB-BNCT apporte des contraintes techniques : pour une cible solide, la maîtrise de la température et la dissipation de la chaleur engendrée par le faisceau de protons sont des points cruciaux pour le bon fonctionnement de la source ; pour une cible liquide (dont l'utilisation est possible en raison de ce point de fusion faible), la maîtrise de l'épaisseur du fluide au niveau de la zone d'impact du faisceau est une des contraintes majeurs. Des cibles de lithium liquide sont en développement au Japon et en Israël [34] et un brevet a été déposé en 2019 sur un modèle de cible pour le lithium liquide par des membres du LPSC ^e.

Les réactions utilisant le ⁹Be sont aussi considérées pour l'AB-BNCT en raison de leur rendement neutronique et de leur capacité à résister à la chaleur engendrée par le faisceau de particules incidentes.

Les spectres neutroniques produits par les réaction de type (p,n) ou (d,n) avec le ⁹Be présentent plus de neutrons rapides ainsi que des énergies moyennes plus élevées que les réactions neutroniques avec le ⁷Li. Cependant, le point de fusion du ⁹Be est plus élevé que celui du ⁷Li, ce qui en fait un matériau plus résistant à la chaleur engendrée par la présence du faisceau sur la cible. Les réactions de production neutronique associées au ⁹Be étant exothermiques (chaleur de réaction positive), les neutrons produits vont emporter une énergie plus importante que lors d'une réaction endothermique. Pour la réaction ⁹Be(d,n)¹⁰B, la chaleur de réaction est $Q = 4,36$ MeV. Le noyau de ¹⁰B émis peut acquérir suffisamment d'énergie pour atteindre ses états excités. La figure 1.9 représente les niveaux d'énergies du noyau de ¹⁰B. L'énergie disponible pour les produits de cette réaction représente la somme de la chaleur de réaction et de l'énergie cinétique de la particule incidente (le deuton ici). L'objectif est d'utiliser la majeure partie de cette énergie disponible pour peupler les états excités du noyau de ¹⁰B. Les états excités ciblés sont les états N6, N7 et N8 qui sont proches en énergie avec respectivement 5,11 MeV, 5,163 MeV et 5,182 MeV. Lorsque l'un de ces états est peuplé, la totalité de la chaleur de réaction est utilisée pour atteindre l'état excité et une partie de l'énergie cinétique du deuton est aussi utilisée. L'énergie cinétique disponible pour le neutron est plus faible que si un état excité plus bas en énergie avait été peuplé. Pour obtenir cet effet, l'énergie cinétique minimale du deuton usuellement considérée est de 1 MeV.

^e. V. Ghetta, J. Giraud et D. Santos

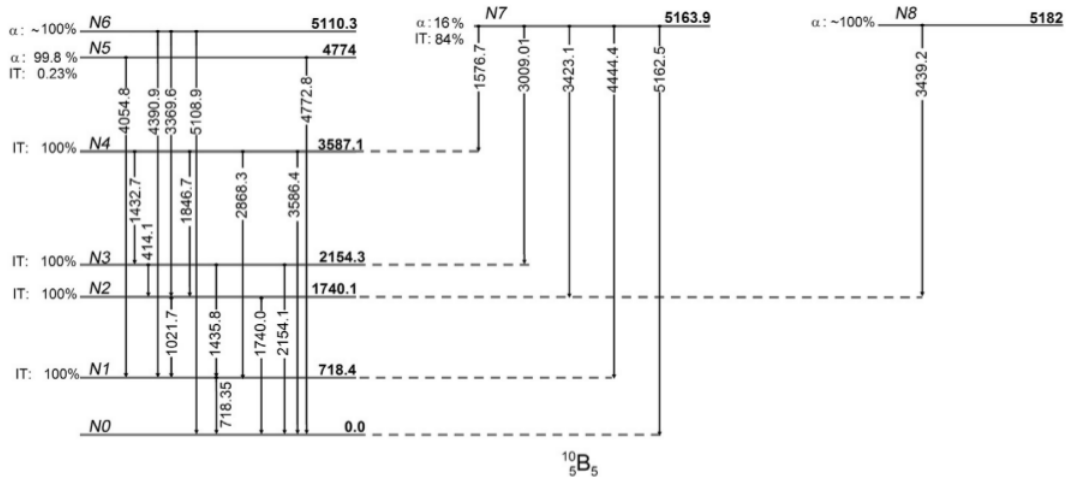


FIGURE 1.9 – Niveaux d'énergies du noyau ^{10}B (jusqu'à l'état N8) avec émission de photons, extrait de [5] (les énergies sont inscrites en keV ici).

L'épaisseur de la cible de ^9Be impacte aussi l'objectif à atteindre. Pour une cible plus épaisse que le parcours du deuton dans le ^9Be , le deuton peut perdre une grande partie de son énergie avant d'interagir. Dans cette configuration, les états excités plus faibles (à partir de N4 et inférieurs) sont accessibles et vont être peuplés ce qui ne permet pas de favoriser des énergies neutroniques plus faibles. En revanche, pour une cible dite mince (de quelques micromètres d'épaisseur), le deuton ne perd qu'une faible partie de son énergie dans la cible, ce qui va permettre de peupler des états ciblés. Pour une épaisseur de 8 μm , un deuton de 1,45 MeV ne perd que 0,4 MeV dans la cible. S'il n'interagit pas, il ressort avec une énergie de 1,05 MeV ce qui permet de limiter (idéalement éliminer) les effets obtenus sous 1 MeV. L'énergie de la particule est contrôlée au maximum selon cette méthode et la contamination en neutrons rapides dans le spectre produit est limitée. Cet effet est illustré sur la figure 1.10 (extraite de [7]) qui représente le flux neutronique obtenu pour des deutons de 1,45 MeV sur une cible mince (*thin*) et une cible épaisse (*thick*), par simulation.

La production angulaire de cette réaction a été caractérisée expérimentalement au moyen d'un détecteur μTPC type MIMAC [7] (dont le fonctionnement est détaillé dans la section 4.1). Le rendement neutronique (moyenné sur les 5 spectres angulaires obtenus) est de $2,79 \cdot 10^{11}$ n/mC. La figure 1.11 représente le spectre neutronique à 0° de la réaction $^9\text{Be}(d,n)^{10}\text{B}$ obtenu dans [7] avec une cible mince ($9 \pm 1 \mu\text{m}$) comparé au spectre obtenu dans [6] avec une cible épaisse (et par mesure de temps de vol). Les résultats de cette étude sont en accord avec l'hypothèse de la diminution de la contamination des neutrons rapides du spectre produits lors de la diminution de l'épaisseur de la cible.

Un projet est en développement au LPSC de Grenoble sur l'utilisation d'une cible de graphite tournante (sous forme de roue) sur laquelle est déposée une fine couche de ^9Be [35]. L'objectif pour cette cible est de supporter $3 \text{ kW} \cdot \text{cm}^{-2}$, qui représente la densité de puissance induite par le faisceau de deutons à 1,45 MeV à 20 mA sur une surface de 10 cm^2 . Ces

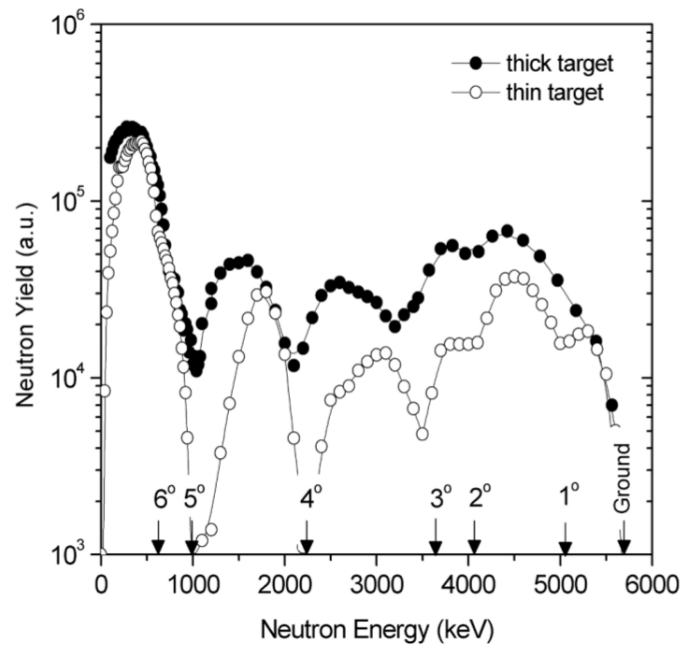


FIGURE 1.10 – Flux neutronique obtenu par simulation pour des deutons de 1,45 MeV sur une cible mince (*thin*) et une cible épaisse (*thick*), les flèches indiquent les énergies neutroniques maximales associées aux 6 premiers états du ^{10}B .

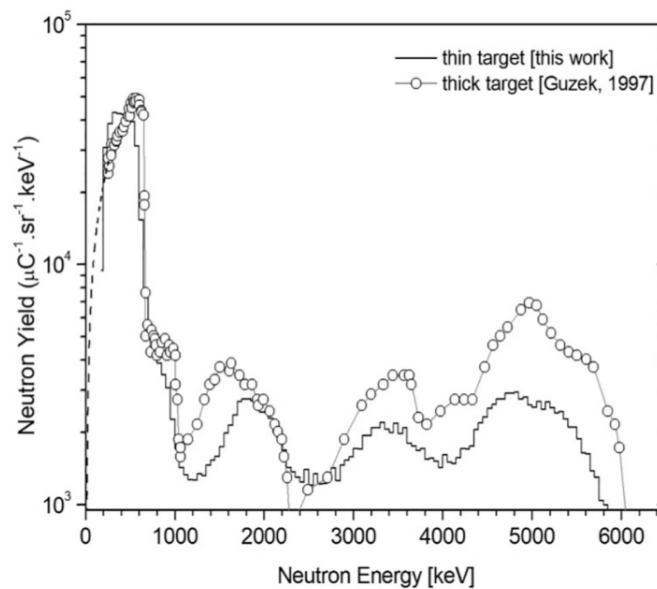


FIGURE 1.11 – Spectre neutronique à 0° pour une cible fine et une cible épaisse. La ligne pointillée représente les données estimées par simulation. Les données pour la cible épaisse proviennent de [6]. Cette figure est extraite de [7].

paramètres (courant et surface d'impact) sont estimés afin de pouvoir maximiser le rendement neutronique de la réaction de production ${}^9\text{Be}(d(1,45\text{ MeV}), n){}^{10}\text{B}$ tout en conservant l'intégrité de la cible.

Des tests thermiques préliminaires (à l'échelle 1 :1 mais sans présence du dépôt) ont permis de montrer que ce modèle supporte $2,5\text{ kW}\cdot\text{cm}^{-2}$ à $2,9\text{ kW}\cdot\text{cm}^{-2}$ [35]. D'autres tests sont en développement, pour inclure la couche de ${}^9\text{Be}$ et valider le fait que la cible supporte les $3\text{ kW}\cdot\text{cm}^{-2}$ requis.

De nombreux projets d'AB-BNCT se sont développés à travers le monde autour de ces réactions de production neutronique. La sous-section suivante présente brièvement les caractéristiques de ces projets, notamment du point de vue des accélérateurs considérés.

1.2.2 Les accélérateurs pour les installations et développement de modérateurs adaptés

Différents projets à travers le monde se concentrent sur le développement d'une source neutronique en AB-BNCT pour le traitement des tumeurs non-superficielles. Des flux neutroniques épithermiques sont requis à des intensités suffisantes pour garantir un temps de traitement convenable. Le tableau 1.3 représente les données concernant les différents projets d'installation d'AB-BNCT à travers le monde, publiées en 2016 [10].

La Finlande a installé dans un hôpital un centre d'AB-BNCT, appelé *nuBeam (Neutron Therapeutics®)* [36]. La source est composée d'un accélérateur électrostatique pour produire des protons à 2,6 MeV ainsi que d'une cible tournante de lithium solide capable de supporter un courant de 30 mA [37]. Un projet similaire est en développement au Japon [38]. D'autres projets d'AB-BNCT sont en développement au Japon.

Cette section a permis d'aborder brièvement les modalités de l'utilisation d'accélérateurs dans les sources de production neutronique pour l'AB-BNCT et les spécificités des réactions de production neutronique les plus étudiées. Le travail de cette thèse s'inscrit dans le projet d'AB-BNCT mené au LPSC, il est donc défini autour de la réaction ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$ pour laquelle une caractérisation expérimentale complète du spectre a été réalisée et un modèle de cible adapté aux contraintes thermiques a été développé.

Dans l'ensemble de ce manuscrit le terme BNCT englobe le concept de l'AB-BNCT. Pour faciliter la lecture et la compréhension du document, il ne sera utilisé que pour parler des caractéristiques propres à l'utilisation d'une source neutronique par accélérateur.

Dans la section suivante sont développés les aspects radiobiologiques nécessaires à la compréhension de ce document et les aspects spécifiques de la BNCT.

Institut - Pays	Machine (status)	Cible et réaction	Énergie neutronique maximale (MeV)	Énergie du faisceau (MeV)	Courant du faisceau (mA)
Institut Budker - Russie	Tandem sous-vide (prêt)	Cible solide ${}^7\text{Li}(p,n)$	2,0	≤ 1	2
IPPE-Obninsk - Russie	<i>Cascade generator</i> KG-2,5 (prêt)	Cible solide ${}^7\text{Li}(p,n)$	2,3	≤ 1	3
Univ. Birgmingham - UK	Dynamitron (prêt)	Cible Solide ${}^7\text{Li}(p,n)$	2,8	$\leq 1,1$	1
KURRI - Japon	Cyclotron (essais cliniques en cours)	${}^9\text{Be}(p,n)$	30	≤ 28	1
Soreq - Israël	RFQ-DTL (prêt)	Cible liquide ${}^7\text{Li}(p,n)$	4	$\leq 2,3$	2
INFN Legnaro - Italy	RFQ (en construction)	${}^9\text{Be}(p,n)$	4-5	$\leq 2-3$	30
Tsukuba - Japon	RFQ-DTL (en construction)	8 ${}^9\text{Be}(p,n)$	≤ 6	10	
CNEA	<i>Single ended</i> ESQ	${}^9\text{Be}(d,n)$	1,4	$\leq 5,7$	30
Buenos Aires - Argentine	Tandem ESQ (en construction)	Cible solide ${}^7\text{Li}(p,n)$	2,5	≤ 1	30

† *Radio Frequency Quadrupole-Drift Tube Linac*

‡ *Electrostatic Quadrupole*

TABLE 1.3 – Informations sur les différents accélérateurs des différents projets d'installatio d'AB-BNCT à travers le monde, extrait de [10].

1.3 La dosimétrie pour les radiothérapies par capture neutronique du bore

L'objectif de cette section est d'aborder les aspects radiobiologiques liés à la BNCT. Dans un premier temps, les bases de la dosimétrie pour les radiothérapies sont présentées. Puis les aspects dosimétriques propres à la BNCT sont détaillés. Enfin, les méthodes de calcul de dose usuellement considérées en BNCT et leurs conditions d'application sont développées.

1.3.1 Aspects généraux de la dosimétrie

La dose est définie par l'énergie déposée (principalement en ionisation) par unité de masse. Il existe différentes grandeurs de dose.

La dose absorbée s'exprime en gray (Gy). Elle est définie selon le rapport de la quantité d'énergie déposée par unité de masse :

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m} \quad [J \cdot kg^{-1}] = [Gy] \quad (1.2)$$

Cette grandeur est purement physique et ne rend pas compte des effets biologiques des rayonnements ni de l'impact de leur densité d'ionisation.

La dose biologique prend en compte les effets biologiques des radiations. Pour cela, elle est estimée au moyen du calcul de l'efficacité biologique du rayonnement. Cette efficacité est définie comme le rapport entre la dose absorbée d'un rayonnement de référence ($D_{référence}$) et la dose absorbée pour le rayonnement considéré ($D_{particule}$) pour un même impact biologique donné (même taux de survie cellulaire) :

$$EBR = \frac{D_{référence}}{D_{particule}} \quad (1.3)$$

Les rayons X produits par une source de ^{60}Co sont usuellement considérés comme le rayonnement de référence pour ce calcul. La dose biologique est alors obtenue en considérant le produit du facteur d'Efficacité Biologique Relative (EBR) du rayonnement considéré et de la dose absorbée calculée. Cette dose est la dose de référence en radiothérapie. Dans le domaine de la BNCT, elle est aussi appelée dose équivalente et s'exprime en gray-équivalent (Gy-Eq). En effet, la particularité de la BNCT réside en la présence de rayonnements ionisants de différentes natures, associés à différents facteurs EBR.

Le détail de la caractérisation de la dose en BNCT est présenté dans la sous-section suivante.

1.3.2 Composantes de la dose en BNCT

En BNCT, la dose totale absorbée par un tissu s'exprime en sommant la dose absorbée induite par les différents rayonnements mis en jeu :

$$D_T = D_B + D_n + D_p + D_\gamma \quad (1.4)$$

Elle est rarement utilisée car elle représente une grandeur physique qui ne tient pas compte de l'impact biologique propre à chaque composante (représentant différents types de rayonnements). Chaque composant de cette dose peut être décrit ainsi :

- la dose bore D_B , qui représente la dose induite par l'ionisation de l'alpha et du lithium produits par la réaction de capture neutronique sur le ^{10}B ;
- la dose rapide ou dose neutron D_n , qui représente la dose induite par l'ionisation des noyaux de reculs issus de la collision élastique des neutrons avec les noyaux des atomes du milieu; ces reculs sont majoritairement des protons en raison de l'abondance d'hydrogène dans les tissus et de la section efficace importante (~ 20 barns dans le domaine épithermique) de la réaction de collision élastique sur l'hydrogène $^1\text{H}(n,n')^1\text{H}$;
- la dose thermique ou dose proton D_p , qui représente la dose induite par les protons issus de la capture neutronique sur l'azote ^{14}N présent dans les tissus; cette dose est donc associée à la réaction $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ ($Q = 626$ keV) produisant un proton dont l'énergie maximale est 603 keV pour un neutron de 10 keV;
- la dose photon D_γ , qui représente la dose induite par les interactions des photons avec le tissu; une partie de ce flux de photons est produite par capture radiative sur l'hydrogène présent dans les tissus selon la réaction $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$, produisant un photon de 2,2 MeV; les photons issus de la capture neutronique sur le ^{10}B alimentent aussi cette dose; enfin cette dose considère aussi le dépôt d'énergie associé au flux de photons présents dans le champ mixte utilisé pour l'irradiation, générés par l'interaction des neutrons avec les matériaux modérateurs, collimateurs ainsi que les différentes structures présentes en amont de la position de traitement.

La dose biologique, notée D_w est obtenue en pondérant chaque composante de la somme par le facteur biologique associé. Elle s'exprime selon :

$$D_w = w_c \cdot D_B + w_p \cdot D_p + w_n \cdot D_n + w_\gamma \cdot D_\gamma \quad (1.5)$$

où les coefficients w_c (pour *compound* en anglais), w_n , w_p et w_γ sont les facteurs EBR, respectifs de chaque composante.

Dans cette thèse sont considérés les facteurs EBR obtenus par Coderre et al. dans [39]. Dans cette étude, des tests *in vitro* et *in vivo* ont été réalisés sur des rats sur lesquels des cellules de gliosarcomes (tumeur du système nerveux) du modèle GS-9L ont été implantées au niveau du cerveau. L'objectif de cette étude est de déterminer les coefficients EBR propre à chaque composante de la dose ainsi que le facteur EBR w_c propre à chaque porteur de bore considéré (ce facteur étant dépendant du vecteur biologique utilisé). Le BPA, le BSH, le BSSB

($\text{Cs}_4\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SSB}_{11} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}^f$, autre porteur candidat) et l'acide borique ont été utilisés comme porteurs de ^{10}B lors de cette expérience. Trois irradiations différentes ont été effectuées sur des échantillons :

- (A) une irradiation auprès du champ neutronique thermique du réacteur BMRR avec l'administration préalable du ^{10}B , la dose induite comprenant la dose D_B , la dose D_n , la dose D_p et la dose D_γ ;
- (B) une irradiation auprès du champ neutronique thermique du réacteur BMRR sans administration du ^{10}B , la dose induite comprenant la dose D_n , la dose D_p et la dose D_γ ;
- (C) une irradiation auprès d'une source standard de rayons X (250 kVp)^g, la dose induite ne comprenant qu'une composante D_γ .

Les effets biologiques sont évalués par l'étude des courbes de survie cellulaire. Ces courbes représentent le taux de survie cellulaire (estimé après extraction des cellules de la tumeur) en fonction de la dose physique (calculée à partir de la mesure expérimentale des flux de neutrons et de photons auprès de la source). Ainsi, les effets biologiques propres à chaque composante ont pu être extraits et déterminés.

Les hypothèses suivantes sont considérées : les effets biologiques induits par l'ionisation des protons issus des collisions élastiques $^1\text{H}(n,n')^1\text{H}$ sont identiques aux effets biologiques des protons issus de la capture neutronique sur l'azote ; les photons contaminants le champ neutronique du réacteur ont les mêmes effets biologiques que les photons de la source de rayons X utilisée. La source de rayons X étant la source de référence pour le calcul des facteurs EBR, le facteur EBR associé à la dose photon D_γ est $w_\gamma = 1$.

Les courbes de survie cellulaire sont évaluées *in vivo* et *in vitro* (mesurée par extraction de la tumeur) pour chaque irradiation. La figure 1.12 représente un ensemble de courbes de survie cellulaire, extrait de [39]. L'échelle est logarithmique et seule la survie cellulaire des cellules tumorales est considérée ici. Chaque courbe présentée sur le graphique est associée à une combinaison des composantes de doses.

L'équation utilisée pour modéliser les données est la suivante :

$$Survival_{total} = \prod_i e^{-\alpha D_i - \beta D_i^2} \quad (1.6)$$

où $Survival_{total}$ représente le taux de survie cellulaire, D_i représente la dose absorbée associée à la composante i et α et β représentent les paramètres du modèle.

La comparaison des courbes de survie cellulaire des différentes irradiations semble montrer que l'irradiation simple avec seulement le BMRR est plus efficace que l'irradiation avec l'administration du BSSB. La discussion et les conclusions de cette étude justifient un facteur EBR bas pour le BSSB par l'influence de la biodistribution sur la dose déposée dans les cellules tumorales. L'hypothèse initiale faite est celle d'une concentration uniforme dans la tumeur. Cependant, l'effet réduit de la présence de BSSB en comparaison à l'absence de porteur de bore peut s'expliquer par une fixation préférentielle du BSSB dans les vaisseaux du site tumoral. Ce vecteur engendrant des dommages sur la vascularisation de la tumeur. Ainsi, l'hypothèse d'une biodistribution uniforme peut amener à surestimer la dose physique

f. tetracesium- μ -disulfido-bis(undecahydro-closo-dodecaborate)(4-)hemi-hydrate

g. tension maximale appliquer dans un tube a rayons X pour produits ces rayonnements

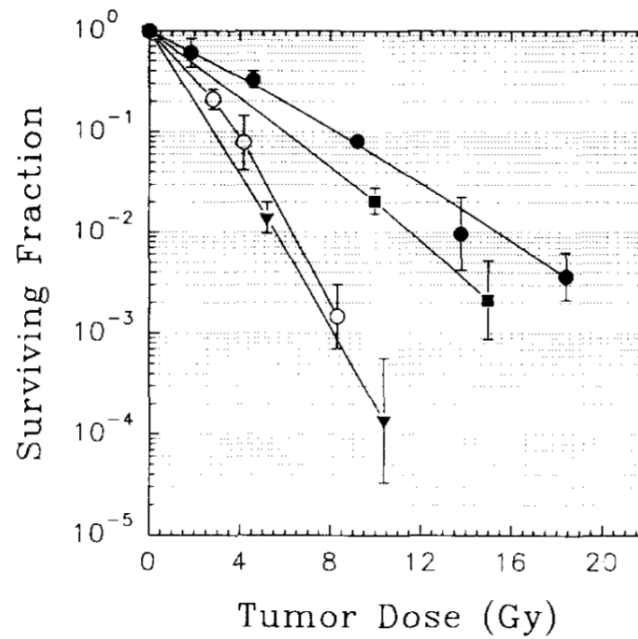


FIGURE 1.12 – Taux de survie cellulaire *in vitro* suivant l'irradiation des tumeurs *in vivo*. Les cercles pleins représentent l'irradiation par les rayons X (250 kVp); les cercles vides représentent l'irradiation par le flux du BMRR seulement; les triangles pleins représentent l'irradiation par le flux du BMRR avec administration du BPA et les carrés pleins l'irradiation par le flux du BMRR avec administration du BSSB (les incertitudes sur les valeurs sont données à ± 1 SD, pour *Standard Deviation*).

délivrée *in vivo* dans les cellules cancéreuses et donner l'apparence d'une efficacité biologique moindre en présence de BSSB.

Des courbes de survie cellulaire de l'irradiation (C) sont extraits les coefficients α et β associés au rayons X. L'irradiation (B) permet d'obtenir les coefficients α et β du modèle considérant la dose D_γ et des doses D_p et D_n . De ces valeurs peuvent être extraits des coefficients α et β uniquement associés au taux de survie cellulaire induit par les composantes D_p et D_n . De la même manière, la proportion de cellules détruites par le champ neutronique du BMRR seul (sans composé porteur de bore) peut être extraite des courbes de survie obtenues avec l'irradiation (A) (considérant le champ neutronique du BMRR et l'ajout du bore dans la tumeur). Cela permet d'obtenir les coefficients α et β associés à la composante de dose D_B des produits de la réaction de capture neutronique sur le ^{10}B .

A partir de ces nouveaux modèles, il est possible pour chaque composante de déterminer la dose nécessaire pour obtenir un taux de survie donné. Ce taux de survie étant équivalent à une valeur de dose de rayons X, le calcul du facteur EBR de la composante de dose peut se faire pour toute valeur de taux de survie donnée. Le taux de survie à 10% est usuellement considéré. Les valeurs obtenues pour ce taux de survie *in vivo* avec le BPA sont rassemblées dans le tableau 1.4. Le BSH est associé à un facteur de 1,2 et les facteurs associés aux autres composés n'ont pas été déterminé *in vivo*.

Rayonnement	Efficacité biologique relative (EBR ₁₀)
Photons (rayons X)	1
Protons (BMRR sans photons)	3,2
Alpha et lithuim, BPA	3,8

TABLE 1.4 – Facteurs EBR à 10% de survie cellulaire pour les différents rayonnements associées aux composantes de la dose lorsque le BPA est considéré comme porteur de bore.

Le facteur w_c prend en compte sans distinction les effets biologiques de la particule alpha et du noyau de lithium issu de la capture neutronique sur le ^{10}B . La microdistribution du ^{10}B dans la cellule ciblée dépend du porteur de bore et cette microdistribution influe sur les effets biologiques des rayonnements dans la cellule. Ainsi ce facteur est propre au composé choisi. En considérant que cette microdistribution ne dépend pas du type de cellule, pour obtenir le facteur w_c dans un autre tissu il suffit de multiplier le facteur connu par le rapport des concentrations en ^{10}B . Usuellement, on considère un contraste en concentration de ^{10}B de 3 :1 entre les tissus tumoraux et les tissus sains. Le facteur w_c dans les tissus sains est donc 1,3. En prenant l'exemple de la peau qui possède une concentration en ^{10}B 1,5 fois plus élevée que celle du sang et des tissus sains, le facteur w_c pour la peau est de 2,5.

Le calcul des facteurs EBR dépend de nombreux paramètres : la dose d'irradiation, le taux de dose, le nombre de fractions de doses, le TEL des particules, le choix du système biologique ainsi que de la microdistribution du ^{10}B dans les cellules pour le calcul du facteur w_c . Comme démontré précédemment, le calcul de ces facteurs est complexe. Les incertitudes liées au calcul de ces facteurs influencent les incertitudes sur les valeurs absolues de dose biologique calculées. Cependant ces facteurs apparents permettent de donner des poids représentatifs des effets biologiques de chaque radiation rentrant en jeu dans la dosimétrie en BNCT.

Les valeurs détaillées dans le tableau 1.4 sont les valeurs considérées dans l'ensemble des études rapportées par ce document. La dose biologique sera usuellement exprimée en Gy avec la notation "Gy[RBE]" pour ne pas la confondre avec la dose absorbée, même si cette dernière ne sera que peu utilisée ici. La sous-section suivante décrit les méthodes disponibles pour le calcul de la dose en BNCT.

1.3.3 Méthodes de calcul de dose

En BNCT, le calcul de la dose dans les tissus est usuellement effectué au moyen des facteurs de kerma.

Le kerma (*kinetic energy released per unit mass* en anglais) représente la valeur attendue de l'énergie transférée aux particules chargées par unité de masse à un point d'intérêt, en incluant les pertes radiatives mais en excluant l'énergie transférée d'une particule chargée à une autre [40]. La définition de cette grandeur physique s'applique aux rayonnements indirectement ionisants (ou aux sources de rayonnements ionisants présentes dans le milieu absorbant). Le kerma peut donc être défini pour un champ neutronique (rayonnement indirectement ionisant). Il est exprimé selon :

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad [J \cdot kg^{-1}] = [Gy] \quad (1.7)$$

où dE_{tr} représente l'énergie transférée dans un volume infinitésimal dv et dm représente la masse de ce volume dv .

Le kerma peut être estimé à partir du produit des coefficients de kerma et du flux de particules considéré, les neutrons dans notre cas. Ils peuvent être calculés à partir des données expérimentales sur les sections efficaces. Les coefficients de kerma totaux d'un matériau sont calculés à partir des coefficients de kerma de chaque élément pondéré par sa proportion dans la composition du matériau. Les coefficients de kerma d'un élément sont définis comme la somme des coefficients de kerma de chaque réaction nucléaire possible pour l'élément considéré. Ce calcul nécessite le détail des distributions angulaires et énergétiques des particules secondaires générées lors de ces réactions. Par exemple, les coefficients de kerma associés aux réactions de collision élastique peuvent s'exprimer selon :

$$k_{el} = N \frac{2m_0 M_1 E_n}{M_0^2} (1 - f_1^{m_1}) \sigma_{el} \quad (1.8)$$

où m_0 est la masse du neutron, M_1 la masse du noyau résiduel, M_0 la masse du noyau initial, E_n l'énergie du neutron incident, σ_{el} la section efficace de collision élastique et f_1 le premier coefficient de Legendre de la distribution angulaire [41].

L'équilibre des particules chargées est considéré dans un volume si chaque particule chargée d'une nature et d'une énergie données qui quitte ce volume est remplacée par une particule de même énergie et de même nature qui entre dans le volume [42]. L'équilibre des particules chargées se note CPE (pour *Charged-Particle Equilibrium* en anglais). Lorsque CPE est vérifiée dans un volume v , alors le kerma dans v est égal à la dose absorbée dans v . Cette relation

s'écrit :

$$K \stackrel{CPE}{=} D \quad (1.9)$$

Pour une source de particules indirectement ionisantes externe au volume, le CPE est vérifié si la composition atomique du milieu est homogène, si la densité est homogène dans le volume, s'il existe un champ de particules indirectement ionisantes uniforme (ce qui signifie que le rayonnement doit être atténué de manière négligeable par son passage au travers du volume) et en l'absence de champs électrique ou magnétique inhomogènes [40]. En considérant valide l'hypothèse du CPE, le calcul du flux neutronique permet d'estimer la dose absorbée.

Cette méthode est notamment utilisée pour l'étude dosimétrique de champ neutronique dédié à la BNCT, comme par exemple auprès du réacteur THOR (Taiwan) [43]. Pour ce champ neutronique, le code de plan de traitement NCTPlan [44] (utilisant les méthodes Monte-Carlo) a été utilisé pour estimer par simulation la distribution de dose dans un fantôme de tête ellipsoïde. Ces résultats ont été comparés aux mesures expérimentales réalisées dans un fantôme physique identique. Pour cette mesure expérimentale de la dose, une mesure du flux de neutrons et de photons à différents points du fantôme a été réalisée^h. Ces résultats ont été multipliés par les facteurs de kerma correspondant (pour obtenir la dose) et comparés aux valeurs de dose obtenues par simulation. Le rapport entre les doses permet de définir pour chaque composante de la dose un facteur d'échelle pour adapter les calculs de dose par simulation et obtenir le meilleur ajustement entre les valeurs mesurées et calculées par simulation.

L'utilisation de la méthode des facteurs de kerma pour le calcul de dose en BNCT est donc soumise à certaines conditions, qui ne sont pas toujours respectées en fonction du volume considéré. Dans l'exemple du fantôme de tête, le flux de neutrons n'est atténué de manière négligeable uniquement si l'on considère des volumes suffisamment petits. Le CPE n'est pas vérifié dans l'ensemble du fantôme, ainsi les facteurs de kerma ne pourraient pas être utilisés pour calculer la dose dans la totalité du cerveau. Le problème peut être contourné en utilisant les facteurs de kerma pour calculer la dose dans des volumes élémentaires à partir de la mesure des flux de particules et sommer l'ensemble des valeurs obtenues pour retrouver la valeur totale dans le volume global.

Cependant d'autres méthodes sont mises au point pour calculer la dose en s'affranchissant des facteurs de kerma. Dans cette thèse, une nouvelle approche du calcul de la dose est mise en jeu, considérant le détail des interactions des neutrons dans les volumes étudiés. Cette approche est détaillée dans la section 2.3.2.3. C'est une étape intermédiaire avant le passage à la microdosimétrie. L'utilisation de la microdosimétrie en BNCT est considérée comme une étape complexe mais importante de l'étude des aspects radiobiologiques de cette radiothérapie, en raison notamment des effets biologiques de la microdistribution des porteurs de ¹⁰B.

^h. la mesure du champ neutronique thermique et épithermique est réalisée par activation avec des feuilles d'or avec ou sans enveloppe de cadmium ; les mesures des doses induites par le champ neutronique rapide et le flux de photons sont réalisées avec des chambres d'ionisation couplées

1.4 Conclusions générales du chapitre et objectifs du travail de cette thèse

La BNCT n'est pas une radiothérapie nouvelle mais son application est restée limitée à des essais cliniques à travers le monde. Le passage de sources neutroniques utilisant des réacteurs nucléaires à des sources neutroniques utilisant des accélérateurs compacts motive le développement de cette radiothérapie. Cette transition rend possible l'utilisation de ce type de traitement dans un environnement hospitalier.

La sélection biologique des cellules tumorales et les effets biologiques importants des rayonnements mis en jeu par la capture neutronique sont les avantages majeurs de cette radiothérapie. Cependant, l'évolution des sources neutroniques considérées nécessite l'amélioration et l'actualisation des caractéristiques de la source optimales pour le traitement des tumeurs.

Le travail de cette thèse se concentre particulièrement sur le traitement des tumeurs non-superficielles et profondes. L'objectif est de montrer qu'il est possible de traiter des tumeurs situées à plusieurs centimètres de profondeur dans les tissus afin d'assurer le traitement des tumeurs diffuses et/ou métastasées dans lesquelles les tissus tumoraux peuvent se situer dans des volumes importants (avec des cellules tumorales implantées en profondeur dans les tissus sains). Le traitement de ces tumeurs nécessite l'utilisation d'un champ neutronique épithermique modéré au travers des tissus pour obtenir un champ neutronique thermique au niveau de la tumeur qui maximise la probabilité de capture par le ^{10}B .

Un des objectifs de cette thèse est de comprendre le lien entre l'énergie cinétique des neutrons, la dose déposée dans les tissus sains avant d'atteindre la tumeur et la probabilité de capture dans la tumeur. Le chapitre 2 présente le travail réalisé pour déterminer l'énergie ou les énergies les plus adaptées au traitement des tumeurs non-superficielles et profondes. Comprendre ces mécanismes et déterminer ces énergies permet d'orienter la conception de modérateurs adaptés aux réactions de production neutronique en AB-BNCT.

La conception d'un modèle de modérateur adapté à la réaction de production neutronique $^9\text{Be}(d(1,45\text{ MeV}), n)^{10}\text{B}$ est l'objectif suivant de ce travail de recherche. Cette conception est réalisée au moyen d'une étude paramétrique par simulations Monte-carlo. Cette étude est présentée dans le chapitre 3.

Le dernier objectif de cette thèse réside en la caractérisation expérimentale du point de vue dosimétrique d'un champ neutronique pour le traitement en AB-BNCT. Pour cela, une preuve de concept est abordée dans le chapitre 4 en s'appuyant sur une étude exploratoire des résultats obtenus lors d'une expérience réalisée auprès d'une source neutronique modérée.

Étude de la diminution de l'énergie épithermique limite

Sommaire

2.1	Intérêts de la diminution de l'énergie épithermique neutronique incidente	36
2.2	Conditions de simulation	37
2.2.1	Géométrie du problème	37
2.2.2	Composition et densité des matériaux	38
2.3	Observables étudiées et méthode de calcul	40
2.3.1	Observables estimées par calcul Monte-Carlo	41
2.3.2	Conditions de simulation et méthodologie	41
2.4	Résultats	44
2.4.1	Évaluation de la dose induite par les captures neutroniques sur le ^{10}B D_B , dans la tumeur	44
2.4.2	Évaluation des composantes de la dose totale dans les tissus sains, pour une tumeur située à 4 cm de profondeur	46
2.4.3	Étude de la dose biologique totale dans les tissus sains, pour une tumeur située à 4 cm de profondeur	54
2.4.4	Influence de la position de la tumeur dans le fantôme sur les résultats obtenus dans les tissus sains	56
2.4.5	Étude de la dose biologique totale dans la tumeur	56
2.4.6	Définition de la figure de mérite : le Gain Thérapeutique	58
2.4.7	Influence de la taille de la tumeur sur le Gain Thérapeutique	59
2.5	Bilan et discussion	59
2.6	Conclusion	64

Ce chapitre reprend l'étude publiée dans *Physica Medica European Journal of Medical Physics*. Dans cet article, deux configurations sont étudiées. Les résultats de ces deux configurations sont présentés mais les étapes pour aboutir à ces résultats ne sont détaillés pour une des deux configurations seulement, cela dans un souci de clarté. Le présent chapitre reprend une structure identique à l'article, en présentant les étapes de la configuration non détaillée dans l'article afin de mettre à disposition dans la littérature l'ensemble complet de l'étude réalisée.

2.1 Intérêts de la diminution de l'énergie épithermique neutronique incidente

Dès la réalisation des premiers essais cliniques pour la BNCT (voir section 1.1.3), les champs neutroniques thermiques étaient utilisés pour le traitement de glioblastomes multiformes. Une craniectomie (retrait d'une partie de la boîte crânienne) était réalisée avant l'irradiation, permettant de soumettre directement la tumeur au champ neutronique thermique [45]. L'étude du dépôt de dose en fonction de la profondeur a permis de démontrer l'intérêt des neutrons épithermiques pour le traitement des tumeurs situées à plusieurs centimètres de profondeur dans les tissus [46]. La dose biologique dans la tumeur augmente et la dose biologique dans la peau est réduite lors d'une irradiation externe avec des neutrons épithermiques, en comparaison aux résultats obtenus avec des neutrons thermiques. L'utilisation de neutrons plus énergétiques permet de palier à la faible pénétrabilité des neutrons thermiques dans les tissus et de ne pas recourir à un acte neurochirurgical avant le traitement. Le développement de sources neutroniques épithermiques a été motivé par cette possibilité de traiter des tumeurs plus profondes dans les tissus. En citant [47] : « L'augmentation de la pénétrabilité des neutrons épithermiques avec l'augmentation de l'énergie neutronique semble encourager l'utilisation des plus hautes énergies épithermiques (ou des neutrons rapides de faible énergie) disponibles » ^a. La toxicité des neutrons rapides limite l'énergie maximale considérée à 10 keV pour rester dans le domaine épithermique.

Les recherches menées sur l'optimisation de l'énergie neutronique incidente tendent à démontrer que les neutrons de quelques keV jusqu'à 10 keV sont les plus adaptés au traitement des tumeurs situées en profondeur dans les tissus [48][49]. Le spectre neutronique idéal en BNCT s'étend de quelques keV à quelques dizaines de keV avec une distribution piquée autour de 10 keV [50], cette énergie représente la borne supérieure du domaine épithermique. L'idée de centrer le spectre neutronique en sortie de modérateur autour de 10 keV repose sur la forte dépendance entre l'énergie du neutron dans le domaine épithermique et son libre parcours moyen dans le corps. Hors comme l'explique Fairchild en 1989 [51], cette dépendance n'est que très faible compte tenu de la présence du plateau épithermique pour les sections efficaces de collisions élastiques des principaux éléments constituant les tissus, représenté figure 2.1. Ainsi, il est possible de considérer que dans le domaine épithermique la pénétrabilité des neutrons ne dépend pas fortement de leur énergie. La diminution de l'énergie neutronique épithermique incidente peut permettre d'obtenir des neutrons d'énergie plus faible en profondeur, ce qui maximise la probabilité de capture neutronique sur le ¹⁰B pour des tumeurs à plusieurs centimètres de profondeur dans les tissus. L'énergie transférée par collision élastique est liée à l'énergie incidente du neutron selon l'équation :

$$E_{recul} = \frac{4 \cdot m_n \cdot m_r}{(m_n + m_r)^2} E_{neutron} \cos^2(\theta) \quad (2.1)$$

où m_n et m_r représentent respectivement la masse du neutron et la masse du noyau de recul et θ l'angle de diffusion (angle entre la direction du neutron incident et la direction du noyau

^a. "Increased penetration of epithermal neutrons with increasing neutron energy would appear to encourage the use of the highest energy epithermal (or low-energy fast neutrons) available." [47]

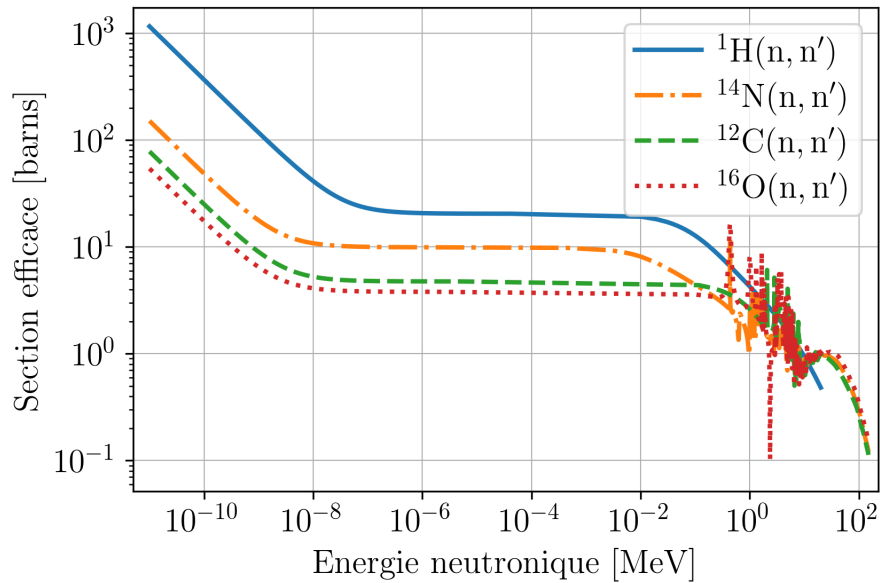


FIGURE 2.1 – Sections efficaces de collision élastique des éléments ^1H , ^{14}N , ^{12}C et ^{16}O , base de données ENDF (changer la langue de la légende)

de recul dans le référentiel du laboratoire). Cette énergie transférée par collision élastique aux noyaux des atomes des tissus contribue à la dose secondaire.

Dans ce contexte, l'utilisation d'énergies épithermiques inférieures à 10 keV pour le traitement de tumeurs profondes peut permettre d'optimiser le taux de capture sur le ^{10}B dans la tumeur et de diminuer la dose secondaire dans les tissus sains. L'enjeu qui en découle est une amélioration de l'efficacité du traitement pour la BNCT. La description de l'étude de cette hypothèse et des résultats obtenus est développée dans les parties suivantes.

2.2 Conditions de simulation

2.2.1 Géométrie du problème

Afin d'évaluer les effets de la diminution de l'énergie neutronique dans l'ensemble du domaine épithermique, les simulations ont été réalisées avec les énergies suivantes : 10 eV, 100 eV, 1 keV et 10 keV. L'objectif de cette étude est de comparer les effets sur la dose dans la tumeur et la dose dans les tissus sains de ces différentes monoénergies.

La géométrie du problème se compose d'une tête humaine et d'une source neutronique monoénergétique. Le modèle de Snyder [52] est utilisé pour modéliser la tête, c'est un ensemble d'ellipsoïdes décrivant la peau, le crâne et le cerveau. Par la suite on appellera fantôme cette modélisation de la tête pour la simulation. Les équations suivantes décrivent les surfaces

respectives de ces tissus :

$$\left(\frac{x}{6}\right)^2 + \left(\frac{y}{9}\right)^2 + \left(\frac{z-1}{6.5}\right)^2 = 1 \quad (2.2)$$

$$\left(\frac{x}{6.8}\right)^2 + \left(\frac{y}{9.8}\right)^2 + \left(\frac{z}{8.3}\right)^2 = 1 \quad (2.3)$$

$$\left(\frac{x}{7.3}\right)^2 + \left(\frac{y}{10.3}\right)^2 + \left(\frac{z}{8.8}\right)^2 = 1 \quad (2.4)$$

Dans ce modèle est ajouté une tumeur sphérique avec un diamètre de 1,5 cm. Cette tumeur est centrée selon les axes X et Y de la géométrie. Un des paramètres de cette étude est la position de la tumeur dans le fantôme, qui varie selon l'axe Z. La position de la tumeur dans le fantôme est comprise entre 4 cm et 8 cm de profondeur. Cela permet de considérer les cas de tumeurs peu profondes jusqu'aux tumeurs se situant au centre de la tête, des énergies neutroniques plus faibles étant déjà considérées pour le traitement de tumeurs superficielles. La figure 2.2 représente un plan de coupe en $Y = 0$ du fantôme dans le cas où la tumeur se situe à 4 cm de profondeur. Une étude complète est aussi réalisée avec un modèle de tumeur sphérique de 3 cm de diamètre, afin d'estimer la possible influence de la taille de la tumeur sur les résultats.

L'univers autour du fantôme est considéré comme vide, pour diminuer le temps de calcul et s'assurer de la valeur de l'énergie des neutrons atteignant le fantôme. La direction initiale des neutrons de la source est fixée parallèle à l'axe Z. La source de neutrons est comprise dans un plan XY perpendiculaire à l'axe Z. Elle est définie par un disque dont le rayon est supérieur au demi-grand axe de l'ellipsoïde du fantôme projeté selon Z. Ce disque possède un rayon de 10,5 cm, soit 0,2 cm de plus que le demi-grand axe selon Y. Cette configuration permet d'obtenir une irradiation directe de la tête entière. L'utilisation d'un champ étendu permet de ne considérer aucun ciblage de la tumeur (rendant compte de la difficulté de focaliser les champs neutronique en sortie de modérateur, en raison notamment de leur nature non chargée). La figure 2.3 représente une vue en 3 dimensions de la géométrie du problème, comprenant les caractéristiques géométriques de la source et du fantôme.

2.2.2 Composition et densité des matériaux

La composition et la densité des tissus suit la recommandation du rapport 46 de la Commission internationale des unités et mesures radiologiques [53]. Cette description est rappelée dans le tableau 2.1. La tumeur est composée du même tissu que le cerveau.

tissu	ρ (gr/cm ³)	Pourcentage massique %										
		H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca
Crâne	1.61	5	21.2	4	43.5	0.1	0.2	8.1	0.3			17.6
Cerveau	1.04	10.7	14.5	2.2	71.2	0.2		0.4	0.2	0.3	0.3	
Peau	1.09	10	20.4	4.2	64.5	0.2		0.1	0.2	0.3	0.1	

TABLE 2.1 – Composition et densité des tissus de la peau, du crâne et du cerveau recommandés par le rapport ICRU-46

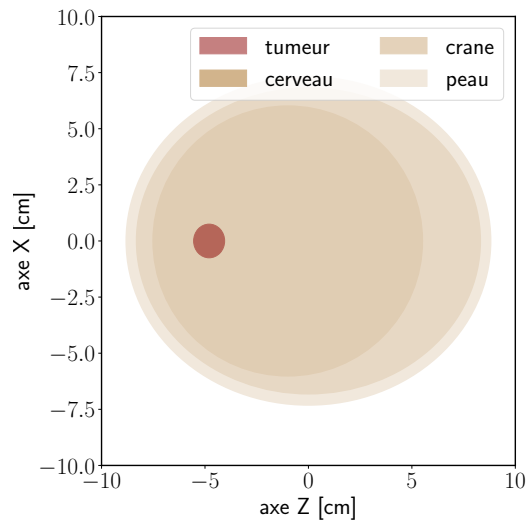


FIGURE 2.2 – Plan de coupe en $Y = 0$ du modèle de tête de Snyder avec une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur selon l'axe Z

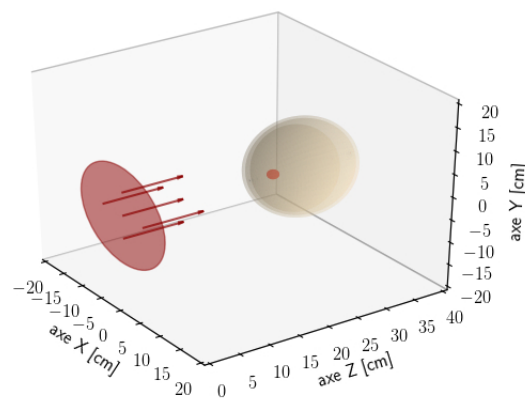


FIGURE 2.3 – Vue en 3 dimensions de la source neutronique et de sa direction, ainsi que du modèle de fantôme utilisé : une tête avec une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur

À la composition de chaque tissu est ajoutée une concentration en ^{10}B . Les valeurs considérées sont tirées d'études réalisées sur la molécule boronophenylalaline (BPA) comme porteur de bore. Ces concentrations sont établies à partir des résultats des recherches effectuées sur l'étude de la concentration en ^{10}B chez les patients atteints de glioblastomes multiformes [54]. Une concentration de 52.5 ppm est considérée dans la tumeur et un rapport de concentration tumeur:sang de 3,5:1 est pris en compte. Dans deux études considérant pour l'une des patients atteints de mélanomes et pour l'autre des patients atteints de glioblastomes, la concentration en ^{10}B des tissus sains de la peau est 1,5 fois plus importante que la concentration présente dans le sang [55][56]. Ce rapport est considéré pour estimer la concentration de ^{10}B dans la peau. Une concentration de 15 ppm de ^{10}B est considérée dans le sang. La quantité de ^{10}B dans le crâne est considérée comme identique à celle dans le sang. Cette condition s'appuie sur les résultats de l'étude de l'assimilation du BPA par des cellules saines des os, dans le cadre de modèles d'ostéosarcome (tumeur maligne osseuse primaire) in vivo [57, 58, 59]. L'ensemble des concentrations en ^{10}B et des rapports entre la concentration des tissus et du sang sont rappelés dans le tableau 2.2.

tissu	tumeur	cerveau	crâne	peau
rapport de concentrations entre le tissu et le sang	3,5	1	1	1.5
concentration absolue [ppm]	52,5	15	15	22,5

TABLE 2.2 – Rapports des concentrations de ^{10}B entre les différents tissus et la concentration dans le sang. Les concentrations absolues considérées pour le modèle de glioblastome utilisé dans les simulations sont aussi indiquées (valeurs caractéristiques du BPA).

2.3 Observables étudiées et méthode de calcul

Il a été introduit dans la section 1.3.2 que la dose absorbée totale dans un tissu s'écrit :

$$D_T = D_B + D_n + D_p + D_\gamma \quad (2.5)$$

où D_B représente la dose induite par les produits de la capture sur le ^{10}B , D_n représente la dose principalement induite par l'ionisation produite par les noyaux d'hydrogène issus des interactions de collision élastique avec les neutrons, D_p représente la dose induite par la capture neutronique sur l'azote ^{14}N (produisant un noyau de carbone ^{14}C et un proton) et D_γ la dose provenant des interactions des photons avec le tissu (pour plus de détails sur ces composantes, se référer à la section 1.3.2). De même, la dose biologique totale dans un tissu s'écrit :

$$D_w = w_c \times D_B + w_n \times D_n + w_p \times D_p + w_\gamma \times D_\gamma \quad (2.6)$$

où les coefficients w_c , w_n , w_p et w_γ sont les facteurs EBR, respectifs de chaque composante (voir section 1.3.2), dont le rappel est fait dans le tableau 2.3.

tissu	w_c	w_n	w_p	w_γ
tumeur	3,8	3,2	3,2	1
cerveau	1,3	3,2	3,2	1
crâne	1,3	3,2	3,2	1
peau	2,5	3,2	3,2	1

TABLE 2.3 – Rappel des facteurs EBR pour les différentes composantes de la dose lorsque le BPA est considéré comme porteur de bore, pour chaque tissu.

2.3.1 Observables estimées par calcul Monte-Carlo

Différentes observables sont considérées afin d'estimer l'impact de la diminution de l'énergie cinétique épithermique des neutrons incidents. Le taux de capture sur le ^{10}B dans l'ensemble des tissus est une des premières observables étudiées. Ce taux de capture est normalisé par unité de masse du tissu étudié afin d'être proportionnel à la dose bore D_B induite par le dépôt d'énergie en ionisation des produits de la capture neutronique. La dose neutron D_n due aux collisions élastiques sur les noyaux d'hydrogène ^1H et la dose proton D_p due aux captures neutroniques sur l'azote ^{14}N sont considérées. L'analyse de la dose photon D_γ , induite ici principalement par les captures radiatives sur l'hydrogène, est réalisée. L'étude de cette composante ne prend pas en compte la variation du flux de photons qui provient de la source neutronique, composée de l'accélérateur, de la cible et du modérateur. Ce flux dépend de la structure et de la composition du modérateur qui sont établies en fonction de l'énergie neutronique optimisée pour la thérapie. L'ensemble de ces observables est exprimé par neutron source pour comparer les résultats obtenus par les différents champs neutroniques monoénergétiques. Étant donné que l'objectif principal de la BNCT est de délivrer une dose biologique maximale dans la tumeur et minimale dans les tissus sains, le rapport entre la dose biologique totale dans la tumeur et la dose biologique totale dans les tissus sains est calculé. Dans le modèle étudié, les tissus sains sont la peau, le crâne et le cerveau.

2.3.2 Conditions de simulation et méthodologie

2.3.2.1 Modèle physique pour la simulation

Les simulations ont été réalisées avec le code Monte Carlo MCNP [60]. La plage d'énergie des neutrons considérée dans la simulation varie du domaine thermique au domaine épithermique. Pour les neutrons d'énergie supérieure à 4 eV, un modèle de gaz libre est utilisé. En dessous de ce seuil, la diffusion thermique est calculée à l'aide de fonctions de diffusion $S(\alpha, \beta)$ [61]. Ces fonctions sont tabulées pour un ensemble de matériaux spécifiques. Elles permettent de prendre en compte l'effet sur les sections efficaces de la structure moléculaire et des modes de vibration moléculaire du matériau. Parmi la liste des matériaux disponibles, les fonctions de diffusion $S(\alpha, \beta)$ caractéristiques de l'eau légère sont sélectionnées pour être implémentées au modèle physique utilisé pour la simulation. L'eau légère possède des propriétés de trans-

ports similaires aux tissus pour les neutrons et les photons. Les fantômes en eau légère sont utilisés pour remplacer la présence potentielle d'un patient lors de la caractérisation de sources neutroniques pour la BNCT [62]. Ce traitement thermique implémenté permet d'adapter le modèle physique utilisé pour la simulation des neutrons jusqu'au domaine thermique.

Le code MCNP utilise un mode implicite qui se sert de techniques de réduction de variance pour permettre de diminuer les temps de calcul des valeurs et de leurs incertitudes. L'utilisation de capture implicite et de seuil sur la valeur du poids des particules font partie de ces techniques. Le poids est une valeur allouée à une particule, calculée à chaque étape de son parcours dans la matière selon la probabilité d'occurrence de cette étape. Ce poids est donc réduit à chaque interaction dans le parcours de la particule. La capture implicite induit le fait que la trace de la particule est arrêtée lorsque son poids franchit un seuil limite prédéfini par défaut. Ce mode implicite est utilisé pour le calcul des compteurs de MCNP, comme par exemple le calcul d'un courant à travers une surface ou d'un flux dans un volume. Parmi ces outils se trouve un compteur qui estime l'énergie déposée dans un volume par des particules de même nature. Cette estimation ne permet pas de distinguer les différents canaux par lesquelles une particule va déposer de l'énergie dans un milieu. Dans le cas de la BNCT, la séparation des différentes composantes de la dose ne peut pas être effectuée au moyen de cette méthode. Cette séparation est nécessaire pour pouvoir calculer la dose biologique totale, puisque chaque composante de la dose possède un coefficient propre à l'effet biologique de la réaction qui caractérise cette composante (voir 1.3.2). L'estimation des composantes de la dose totale est effectuée à l'aide d'autres outils afin de bénéficier des performances du calcul par simulation Monte-Carlo.

2.3.2.2 Calcul de composantes de dose à l'aide d'outils MCNP

La dose bore D_B et la dose proton D_p sont les deux composantes de la dose totale caractérisées par une réaction de capture neutronique, respectivement la réaction $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ et la réaction $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$. L'estimation de ces doses est effectuée par le calcul du taux de réaction qui les représente. Ces taux de réaction dépendent de l'énergie cinétique du neutron. Pour chaque réaction, un compteur MCNP est implémenté pour estimer le taux de capture dans un volume d'étude défini, exprimé en nombre d'interactions par neutron source. De ce taux de réaction est déduite l'énergie cinétique transférée au milieu par neutron source pour la réaction considérée dans le volume d'étude selon :

$$E_{\text{réaction}} = Q_{\text{réaction}} * R_{\text{réaction}} \quad (2.7)$$

où $Q_{\text{réaction}}$ représente la valeur du bilan d'énergie de masse de la réaction considérée, $R_{\text{réaction}}$ le taux de réaction et $E_{\text{réaction}}$ l'énergie transférée au milieu par la réaction. Dans le cadre de cette étude, on suppose que toute l'énergie cinétique disponible est transférée sous forme d'énergie d'ionisation au milieu. Le phénomène de *quenching* (selon lequel une partie de l'énergie cinétique n'est pas transmise sous forme d'énergie d'ionisation mais de chaleur, d'excitation sans création de paires ou de collisions entre noyaux) est négligé. Cette hypothèse est valable à haute énergie, correspondant à des énergies supérieures au keV. Pour la réaction de capture neutronique (n,p) sur l'azote ^{14}N , la valeur Q de la réaction est de 625,9 keV. En ce

qui concerne la capture neutronique sur le bore ^{10}B , une valeur moyenne de 2,339 MeV est considérée pour la valeur de Q . Cette moyenne est calculée en pondérant les valeurs Q des deux états finaux possibles par leur probabilité respective (voir section 1.1.2). La dose est calculée à partir de cette estimation en normalisant l'énergie obtenue par la masse du volume considéré.

La dose photon D_γ est estimée avec un compteur de dépôt d'énergie en ionisation, qui permet d'estimer la dose produite par le flux photonique dans le tissu considéré et qui s'exprime par neutron source.

Les incertitudes sur les valeurs de doses sont calculées à partir des erreurs relatives fournies par MCNP sur chaque estimation des compteurs utilisés. Ces incertitudes sont estimées à partir de l'erreur type de la moyenne σ_e , calculée à partir de l'estimateur de l'écart type d'un échantillon s via :

$$\sigma_e = \frac{s}{\sqrt{n-1}} \quad (2.8)$$

où n représente la taille de l'échantillon. Un tableau de fluctuation du compteur précise l'évolution de la valeur moyenne du compteur ainsi que de son erreur relative en fonction du nombre de neutrons sources implémentés dans la simulation. Ce tableau permet d'indiquer la qualité de la convergence du compteur vers sa valeur moyenne et son erreur relative. Les incertitudes relatives sur les valeurs moyennes de compteurs MCNP sont maintenues inférieures à 1 % dans le cadre de cette étude.

L'influence des incertitudes sur les valeurs des sections efficaces fournies par les bases de données ENDF sur les résultats obtenus n'est pas considérée dans ce travail de thèse. Les incertitudes relatives de ces données sont usuellement estimées comme étant de l'ordre de 3 à 5 %. L'étude de la variation des résultats en fonction de la base de données de sections efficaces utilisée lors des calculs Monte Carlo peut être considérée comme l'objet d'une autre étude. Cependant cette étude ne rentre pas dans le champ de recherche défini pour ce travail de thèse.

2.3.2.3 Estimation de la dose par analyse du fichier PTRAC

Le calcul de la dose neutron D_n ne peut se faire en utilisant le taux de réaction tel qu'utilisé pour estimer la dose proton D_p et la dose bore D_B car l'énergie transférée aux noyaux d'hydrogène du milieu dépend de l'énergie incidente du neutron (cf équation 2.1). L'estimation de cette dose est effectuée par l'analyse du fichier de sortie PTRAC de la simulation. Le fichier PTRAC est un fichier qui permet d'obtenir l'ensemble des interactions sélectionnées par l'utilisateur et qui décrivent le parcours des neutrons émis par la source. La totalité des interactions ayant lieu sur tous les noyaux présents dans le milieu peuvent être obtenues. Pour obtenir une estimation correcte de la dose, les techniques de réduction de variance - mentionnées dans la section 2.3.2.1- sont désactivées. Le poids de la particule ne diminue plus à chaque interaction, si une capture a lieu lors de son parcours alors la particule est tuée dans la simulation. Ce mode de simulation est appelé analogique. Cela permet d'obtenir un fichier de sortie PTRAC où l'ensemble des parcours des neutrons inscrits représentent des parcours complets possibles pour les neutrons de la source. Un fichier PTRAC est généré pour

chaque simulation, concernant une énergie cinétique et une profondeur de tumeur données. A partir de ce fichier, il est possible de calculer l'énergie transférée aux noyaux d'hydrogène du milieu et de l'exprimer par neutron source. J'ai réalisé un code d'analyse pour lire ces fichiers PTRAC et accéder à la valeur de la dose. De cette énergie transférée est déduite la dose neutron D_n en normalisant la valeur calculée par la masse du volume considéré.

L'incertitude sur la valeur de la dose neutron D_n par neutron source est obtenue en estimant l'écart type de la valeur moyenne σ_m de l'énergie transférée selon :

$$\sigma_m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (2.9)$$

avec n représentant le nombre de valeurs calculées de l'énergie transférée par collision élastique aux noyaux d'hydrogène et σ représentant l'écart type de la distribution qui peut être calculé d'après :

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - m)^2}{n - 1}} \cong \sigma \quad (2.10)$$

où s est l'écart type non biaisé de la distribution, x_i est la valeur de l'énergie transférée aux noyaux d'hydrogène du milieu pour un neutron source donné et m la valeur moyenne de cette distribution. L'incertitude relative sur la valeur de la dose D_n (calculée à partir de l'analyse des fichiers PTRAC) est maintenue inférieure à 5 % sur l'ensemble des résultats présentés dans ce manuscrit.

La partie suivante aborde les résultats obtenus sur l'ensemble des observables définies dans cette section.

2.4 Résultats

Dans les sections suivantes, les résultats seront en partie présentés en utilisant l'écart relatif par rapport à une donnée de référence. L'objectif de l'étude est de comparer les résultats obtenus en diminuant l'énergie des neutrons incidents lors de l'irradiation d'un fantôme de tête possédant une tumeur. Les résultats obtenus à 10 keV seront utilisés comme données de référence pour évaluer l'écart relatif. Cette écart relatif ϵ est exprimé en pourcentage et s'exprime ainsi :

$$\epsilon = \left(\frac{\text{résultats}(E)}{\text{résultats}(E_0 = 10keV)} - 1 \right) * 100 \quad (2.11)$$

2.4.1 Évaluation de la dose induite par les captures neutroniques sur le ^{10}B D_B , dans la tumeur

On s'intéresse ici à la dose induite dans la tumeur par les captures neutroniques sur le ^{10}B . Cette dose est la composante majeure de la thérapie, puisqu'elle représente la dose caractéristique de la radiothérapie que l'on souhaite maximiser pour améliorer le traitement

(voir section 1.1.2). Elle est directement reliée au taux de capture sur le ^{10}B , comme expliqué dans la section 2.3.1. Le taux de capture sur le ^{10}B par neutron source, normalisé à la masse de la tumeur, est calculé en fonction de la position de la tumeur dans le fantôme. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 2.4.

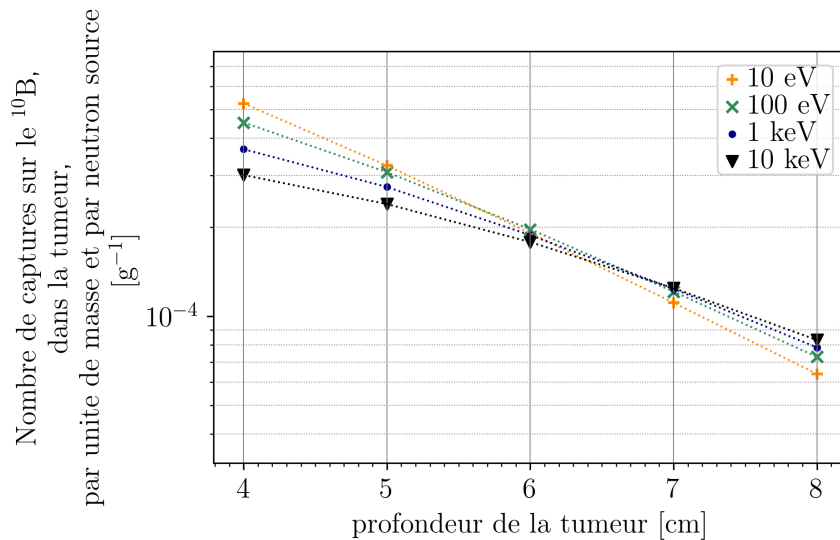


FIGURE 2.4 – Taux de capture sur le ^{10}B dans la tumeur en fonction de l'énergie cinétique des neutrons, exprimé par neutron source et par unité de masse, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre, en fonction de sa profondeur dans le fantôme et en considérant 52,5 ppm de ^{10}B dans cette tumeur.

L'écart relatif sur le taux de capture sur le ^{10}B entre les résultats obtenus pour les champs neutroniques monoénergétiques d'énergie comprise dans [10 eV ; 100 eV ; 1 keV] et les résultats obtenus pour un champ neutronique monoénergétique de 10 keV est représenté sur la figure 2.5.

La diminution de l'énergie épithermique des neutrons permet d'obtenir un taux de capture sur le ^{10}B plus important dans la tumeur lorsqu'elle se situe jusqu'à 6,5 cm de profondeur dans le fantôme. La comparaison des figures 2.4 et 2.5 démontre l'intérêt de l'utilisation de l'écart relatif pour confronter les résultats entre eux : le gain sur l'observable étudiée est quantifié et la profondeur jusqu'à laquelle les énergies inférieures à 10 keV produisent de meilleurs résultats est mise en évidence. Pour une tumeur située à 4 cm de profondeur dans les tissus, le taux de capture sur le ^{10}B augmente de 74 % pour des neutrons de 10 eV et de 22 % pour des neutrons de 1 keV, par rapport au taux de capture obtenus avec des neutrons de 10 keV. Cette augmentation diminue avec la profondeur. Pour une tumeur à 6,4 cm de profondeur les neutrons de 10 eV produisent un taux de capture identique aux neutrons de 10 keV, les neutrons de 1 keV et 100 eV engendrent une augmentation de ce taux de 10 % et 6 % respectivement, par rapport aux neutrons à 10 keV.

Les neutrons incidents de 10 eV engendrent un taux de capture plus important dans la

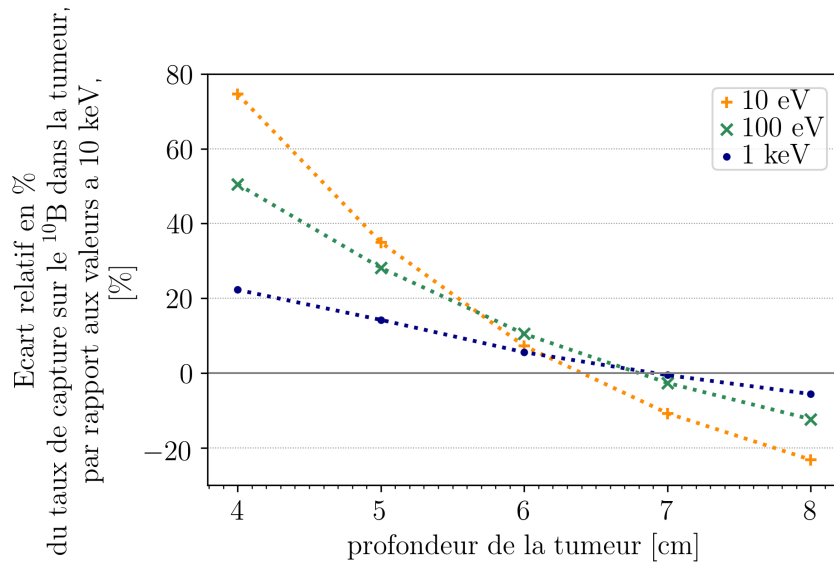


FIGURE 2.5 – Différence relative en % du taux de capture sur le ^{10}B entre les résultats obtenus pour des champs neutroniques monoénergétiques d'énergie comprise dans [10 eV ; 100 eV ; 1 keV] et les résultats obtenus pour un champ neutronique monoénergétique de 10 keV, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre, en fonction de sa profondeur dans le fantôme et en considérant 52,5 ppm de ^{10}B dans cette tumeur

tumeur que les neutrons de 10 keV jusqu'à une position de 6,4 cm de profondeur. De même, les neutrons de 100 eV et de 1 keV produisent des taux de capture plus importants sur la tumeur que les neutrons de 10 keV jusqu'à une distance de 6,9 cm dans le fantôme.

2.4.2 Évaluation des composantes de la dose totale dans les tissus sains, pour une tumeur située à 4 cm de profondeur

Les tissus sains représentent ici trois tissus distincts : le cerveau sain, le crâne et la peau. Dans les paragraphes suivants sont présentés les résultats obtenus par l'étude de l'influence de la diminution de l'énergie épithermique du neutron incident sur l'évolution de chaque composante de la dose totale, dans chaque tissu sain. L'ensemble des observables est considéré pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre positionnée à 4 cm de profondeur dans le fantôme. L'influence de la position de la tumeur sur les résultats obtenus dans les tissus sains est discutée dans la section 2.4.4.

2.4.2.1 Étude du taux de capture sur le ^{10}B dans les tissus sains

La figure 2.6 représente le taux de capture sur le ^{10}B dans les tissus sains du fantôme en fonction de l'énergie cinétique des neutrons incidents.

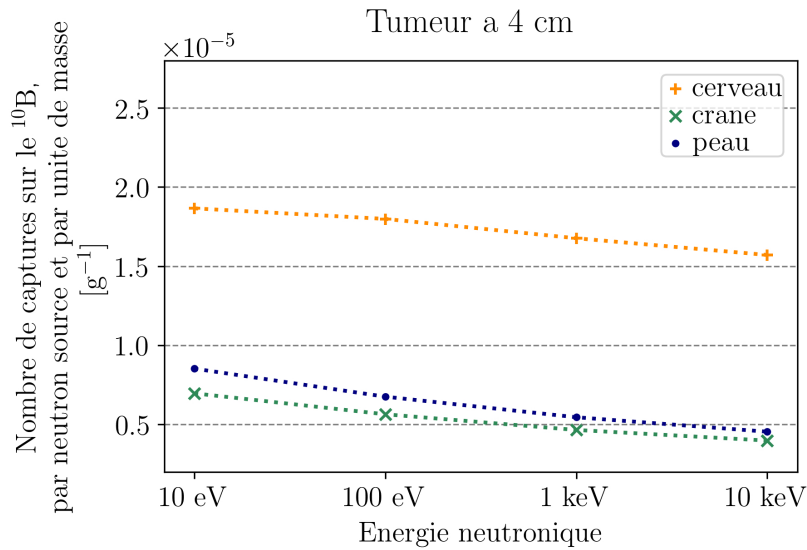


FIGURE 2.6 – Taux de capture sur le ^{10}B dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par neutron source et par unité de masse, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 52,5 ppm de ^{10}B dans la tumeur, 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.

Le tableau 2.4 contient l'ensemble des valeurs des taux de capture sur le ^{10}B dans les tissus sains. L'écart relatif entre les résultats obtenus pour des champs neutroniques monoénergétiques étudiés et les résultats obtenus pour le champ neutronique d'énergie 10 keV est aussi affiché dans ce tableau. Concernant les pourcentages d'écart relatif, la valeur à 10 keV sera toujours inscrite comme nulle avec la notation 0 (*ref.*), puisqu'il s'agit de la valeur de référence utilisée pour le calcul de l'écart relatif (voir équation 2.11).

	10 eV		100 eV		1 keV		10 keV	
	g^{-1} (10^{-6})	%	g^{-1} (10^{-6})	%	g^{-1} (10^{-6})	%	g^{-1} (10^{-6})	%
cerveau	$18,66 \pm 0,01$	19	$17,99 \pm 0,01$	15	$16,77 \pm 0,01$	7	$15,71 \pm 0,01$	0 (<i>ref.</i>)
crâne	$6,97 \pm 0,01$	75	$6,64 \pm 0,01$	42	$4,65 \pm 0,01$	17	$3,98 \pm 0,01$	0 (<i>ref.</i>)
peau	$8,53 \pm 0,01$	88	$6,76 \pm 0,01$	49	$5,46 \pm 0,01$	21	$4,54 \pm 0,01$	0 (<i>ref.</i>)

TABLE 2.4 – Taux de capture neutronique sur le ^{10}B dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par unité de masse et par neutron source, et écart relatif en % par rapport aux résultats obtenus à 10 keV (pour une tumeur à 4 cm de profondeur, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).

La diminution de l'énergie cinétique des neutrons incidents entraîne une augmentation du taux de capture sur le ^{10}B dans les tissus sains. D'après les valeurs des écarts relatifs par rapport aux résultats à 10 keV, cette augmentation est la plus importante sur la peau. Avec des neutrons d'énergie cinétique 10 eV, le taux de capture sur le ^{10}B dans la peau augmente

de 88 % par rapport au taux de capture obtenu pour des neutrons incidents de 10 keV. Le passage de neutrons d'énergie cinétique de 10 keV à des neutrons incidents d'énergie cinétique de 10 eV entraîne une augmentation de 19 % du taux étudié dans le cerveau, ce qui représente la plus faible variation de ce taux en fonction de l'énergie neutronique pour les tissus sains.

Quelle que soit l'énergie cinétique des neutrons incidents, la peau est le tissu sain comportant le moins de capture neutronique sur le ^{10}B par unité de masse. En valeur absolue, le cerveau représente le tissu sain avec le nombre de captures sur le ^{10}B par unité de masse le plus élevé. Cela implique que le cerveau est le tissu sain dont la dose D_B est la plus élevée, dans le cas de notre étude.

2.4.2.2 Étude du taux de capture sur le ^{14}N dans les tissus sains

Le taux de capture sur le ^{14}N , par unité de masse du tissu et par neutron source, est représenté sur la figure 2.7.

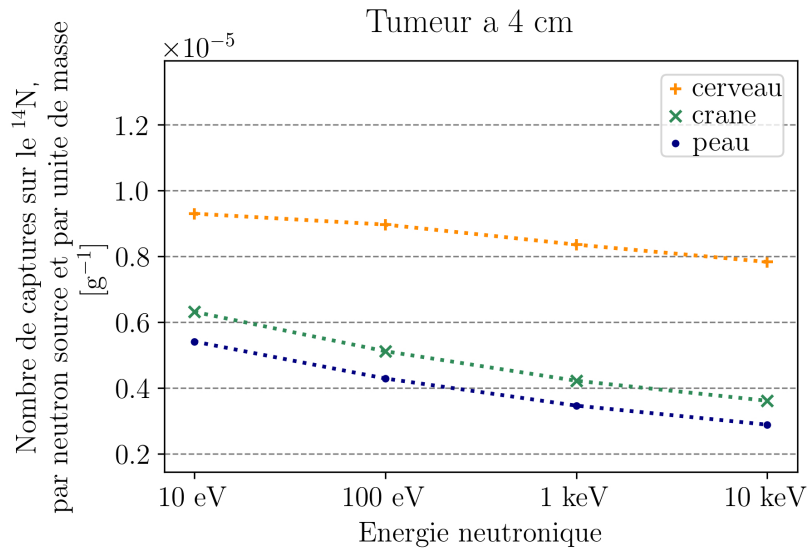


FIGURE 2.7 – Taux de capture sur le ^{14}N dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par neutron source et par unité de masse, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.

L'ensemble des valeurs des taux de capture sur le ^{14}N dans les tissus sains est inscrit dans le tableau 2.5, qui contient aussi les écarts relatifs des résultats obtenus pour chaque champ monoénergétique étudié par rapport aux résultats obtenus pour un champ monoénergétique d'énergie 10 keV.

Les variations des taux de capture sur le ^{14}N et sur le ^{10}B dans les tissus sains sont équivalentes, puisque les sections efficaces de capture neutronique sur ces noyaux augmentent

	10 eV		100 eV		1 keV		10 keV	
	$\text{g}^{-1} (10^{-6})$	%	$\text{g}^{-1} (10^{-6})$	%	$\text{g}^{-1} (10^{-6})$	%	$\text{g}^{-1} (10^{-6})$	%
cerveau	$9,29 \pm 0,01$	19	$8,86 \pm 0,01$	16	$8,35 \pm 0,01$	7	$7,83 \pm 0,01$	0 (ref.)
crâne	$6,31 \pm 0,01$	75	$5,11 \pm 0,01$	42	$4,22 \pm 0,01$	17	$3,61 \pm 0,01$	0 (ref.)
peau	$5,41 \pm 0,01$	88	$4,28 \pm 0,01$	49	$3,46 \pm 0,01$	20	$2,88 \pm 0,01$	0 (ref.)

TABLE 2.5 – Taux de capture neutronique sur le ^{14}N dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par unité de masse et par neutron source, et écart relatif en % par rapport aux résultats obtenus à 10 keV (pour une tumeur à 4 cm de profondeur, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).

dans les mêmes proportions lorsque l'énergie cinétique du neutron diminue de 10 keV à 10 μeV , comme présenté sur la figure 2.8.

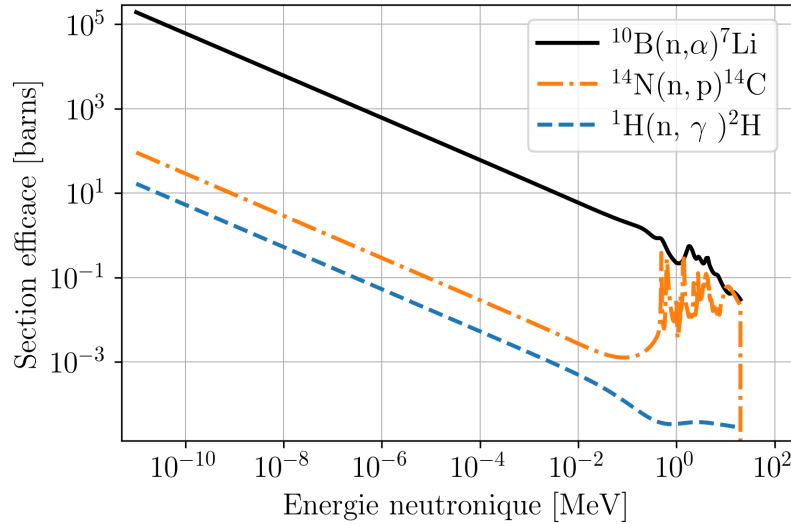


FIGURE 2.8 – Sections efficaces de capture neutronique des réactions $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ et $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$, base de données ENDF/B-VIII.0

Quelle que soit l'énergie cinétique des neutrons parmi les énergies étudiées, la peau est le tissu, parmi les tissus sains, dont le taux de capture sur le ^{14}N est le plus faible. Le cerveau est le tissu sain qui possède le taux le plus élevé entre 10 eV et 10 keV. L'augmentation du taux de capture sur le ^{14}N dans la peau et le crâne est plus importante que l'augmentation dans le cerveau.

Parmi les tissus sains, la dose proton D_p induite par les captures neutroniques sur l'azote ^{14}N est donc la plus importante sur le cerveau. Le détails de l'évolution d'une composante de la dose biologique totale dans un tissu permet de comprendre les effets de l'évolution de l'énergie neutronique sur l'évolution de cette composante. et Cette démarche est à compléter avec les résultats suivants sur les autres composantes de la dose pour identifier le tissu sain

le plus exposé et interpréter ce résultat.

2.4.2.3 Étude de la dose induite par la réaction ${}^1\text{H}(n,n'){}^1\text{H}$ dans les tissus sains

Le taux de réaction de collisions élastiques sur les noyaux d'hydrogène ${}^1\text{H}(n,n'){}^1\text{H}$ est calculé au moyen de compteurs comme les taux de capture présentés dans la section 2.3.2.2. Ce taux de réaction est présenté en fonction de l'énergie cinétique neutronique dans la figure 2.9.

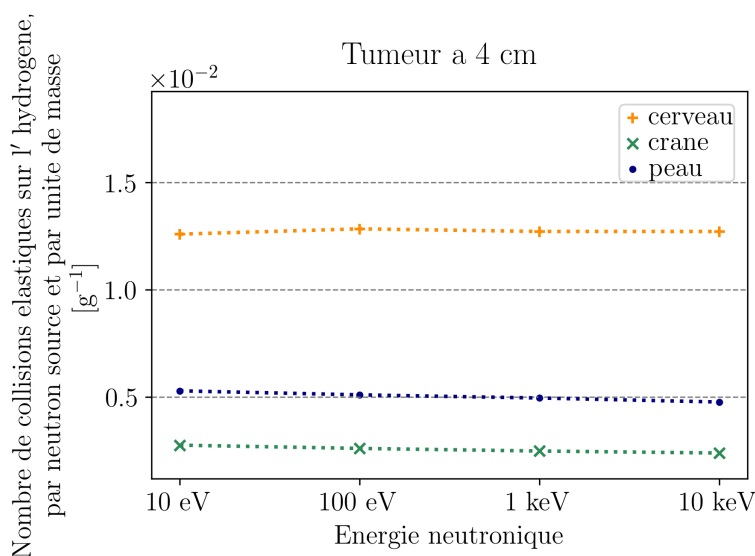


FIGURE 2.9 – Taux de réaction de collisions élastiques sur les noyaux d'hydrogène ${}^1\text{H}(n,n'){}^1\text{H}$ dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par neutron source et par unité de masse, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 22,5 ppm de ${}^{10}\text{B}$ dans la peau et 15 ppm de ${}^{10}\text{B}$ dans le cerveau et le crâne.

Les valeurs des taux de collisions élastiques sur l'hydrogène par neutron source, ainsi que l'écart relatif entre les résultats de chaque champs monoénergétique étudié et les résultats obtenus à 10 keV, sont réunis dans le tableau 2.6.

La diminution de l'énergie cinétique des neutrons de 10 keV à 10 eV induit une diminution comprise entre 0 et 1 % du taux de collisions élastiques sur les noyaux d'hydrogène dans le cerveau sain. Ce taux augmente de 15 % dans le crâne et de 11 % dans la peau sur la même plage de variation d'énergie. Ces résultats confirment la faible dépendance entre le taux de collisions élastiques sur les noyaux d'hydrogène dans les tissus sains et l'énergie cinétique du neutron dans la plage d'énergie épithermique. Ces résultats confortent l'hypothèse selon laquelle la diminution de l'énergie cinétique des neutrons permettrait de diminuer la dose induite par collision élastiques sur les noyaux d'hydrogène, puisque la probabilité d'interaction

	10 eV		100 eV		1 keV		10 keV	
	$\text{g}^{-1} (10^{-3})$	%	$\text{g}^{-1} (10^{-3})$	%	$\text{g}^{-1} (10^{-3})$	%	$\text{g}^{-1} (10^{-3})$	%
cerveau	$12,58 \pm 0,01$	-1	$12,83 \pm 0,01$	-1	$12,71 \pm 0,01$	~ 0	$12,71 \pm 0,01$	0 (ref.)
crâne	$2,75 \pm 0,01$	15	$2,60 \pm 0,01$	9	$2,47 \pm 0,01$	4	$2,38 \pm 0,01$	0 (ref.)
peau	$5,28 \pm 0,01$	11	$5,09 \pm 0,01$	7	$4,95 \pm 0,01$	4	$4,76 \pm 0,01$	0 (ref.)

TABLE 2.6 – Taux de collisions élastiques sur les noyaux d’hydrogène ^1H dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par unité de masse et par neutron source, et écart relatif en % par rapport au résultats obtenus à 10 keV (pour une tumeur à 4 cm de profondeur, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).

varie peu mais que l’énergie transférée diminue.

La figure 2.10 représente une projection perpendiculaire à l’axe Y de la géométrie, des positions des dépôts d’énergie par collisions élastiques dans le fantôme pour chaque champ neutronique monoénergétique considéré. Pour chaque énergie, le même nombre de neutrons atteint le fantôme. Ce nombre est arbitrairement fixé à 6811 pour faciliter la lecture des résultats. Une échelle de couleur logarithmique de l’énergie déposée, identique pour les différentes énergies neutroniques, est utilisé pour simplifier la comparaison des résultats.

Ces résultats montrent que la zone dans laquelle a lieu les dépôts d’énergies les plus élevés par rapport à l’énergie des neutrons à la sortie de la source ne varie pas en fonction de l’énergie cinétique des neutrons incidents. Les neutrons épithermiques réalisent des collisions élastiques sur les noyaux d’hydrogène dans la quasi totalité du fantôme. Les collisions élastiques pour lesquelles l’énergie cédée est proche de l’énergie source des neutrons se situent majoritairement dans la première moitié du fantôme. Le calcul de la dose absorbée induite par la réaction $^1\text{H}(n,n')^1\text{H}$ est effectué au moyen de l’analyse du fichier PTRAC de la simulation, analyse décrite dans la section 2.3.2.3. La figure 2.11 présente les résultats obtenus. L’écart relatif par rapport aux valeurs à 10 keV n’est pas présenté pour cette composante de la dose en raison de la variation des données sur plusieurs ordres de grandeur. La diminution d’un ordre de grandeur de l’énergie neutronique induit une diminution équivalente (ou supérieure) de la dose neutron dans chaque tissu sain. Le taux de collisions élastiques varie peu en fonction de l’énergie neutronique dans notre domaine d’étude -de l’ordre de 10 % pour les tissus sains- mais la dose dépend fortement de l’énergie cinétique du neutron puisqu’elle est calculée à partir de l’énergie transférée au noyau de recul (cf équation 2.1).

2.4.2.4 Étude de la dose induite par le flux photonique provenant des interactions des neutrons dans les tissus sains

La figure 2.12 présente le taux de réaction des captures radiatives sur l’hydrogène $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ dans les tissus sains, normalisé par unité de masse du tissu et par neutron source en fonction de l’énergie cinétique neutronique. Le tableau 2.7 réunit les valeurs de ce taux de capture

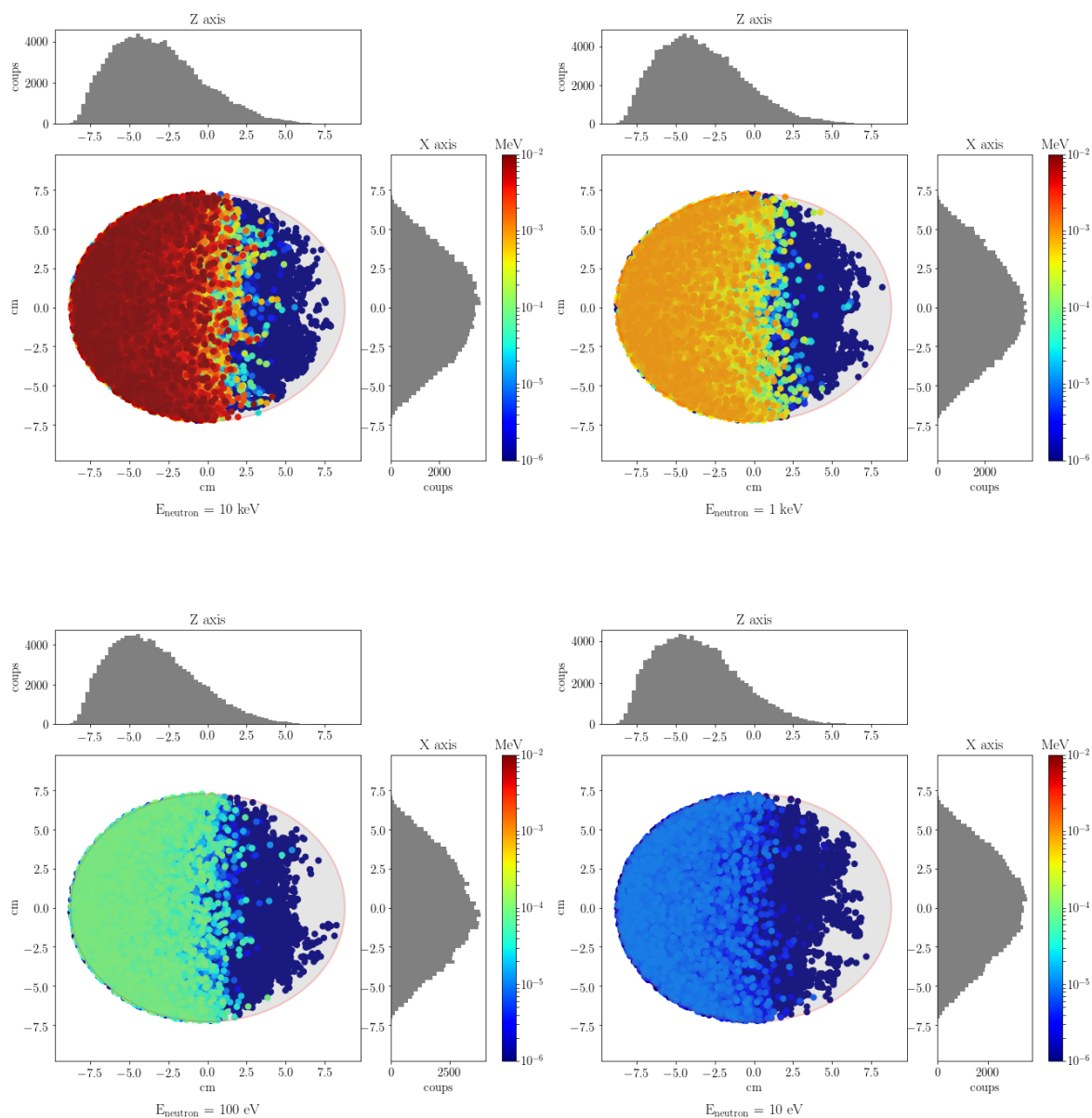


FIGURE 2.10 – Projections perpendiculaires à l'axe Y des positions des collisions élastiques sur les noyaux d'hydrogène ${}^1\text{H}(n,n'){}^1\text{H}$ dans le fantôme, pour 6811 neutrons sources, en considérant une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 22,5 ppm de ${}^{10}\text{B}$ dans la peau et 15 ppm de ${}^{10}\text{B}$ dans le cerveau et le crâne.

normalisé ainsi que les écarts relatifs des résultats obtenus pour des champs neutroniques monoénergétiques d'énergie comprise dans [10 eV ; 100 eV ; 1 keV] et des résultats obtenus pour un champ monoénergétique de 10 keV.

On remarque que ce taux de réaction varie de manière similaire aux taux de réaction des

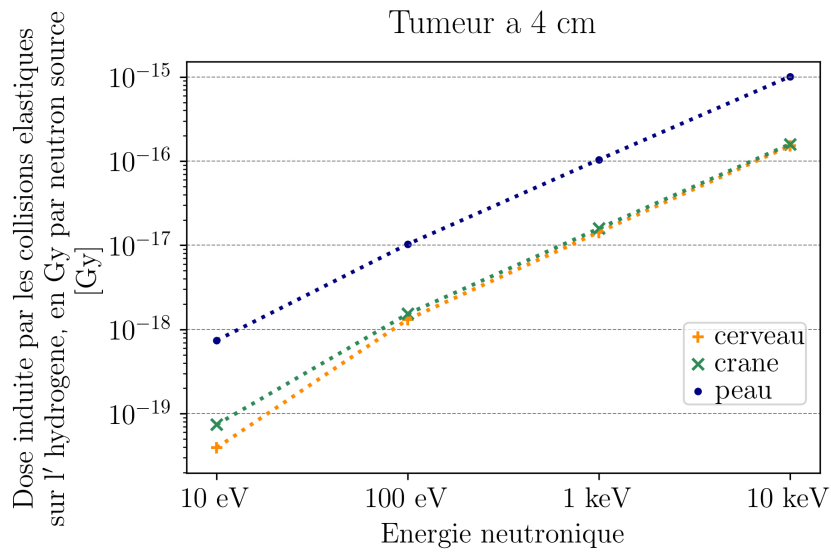


FIGURE 2.11 – Dose absorbée induite par les collisions élastiques sur les noyaux d’hydrogène $^1\text{H}(n,n')^1\text{H}$ dans le fantôme en fonction de l’énergie neutronique, exprimée en Gy par neutron source, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.

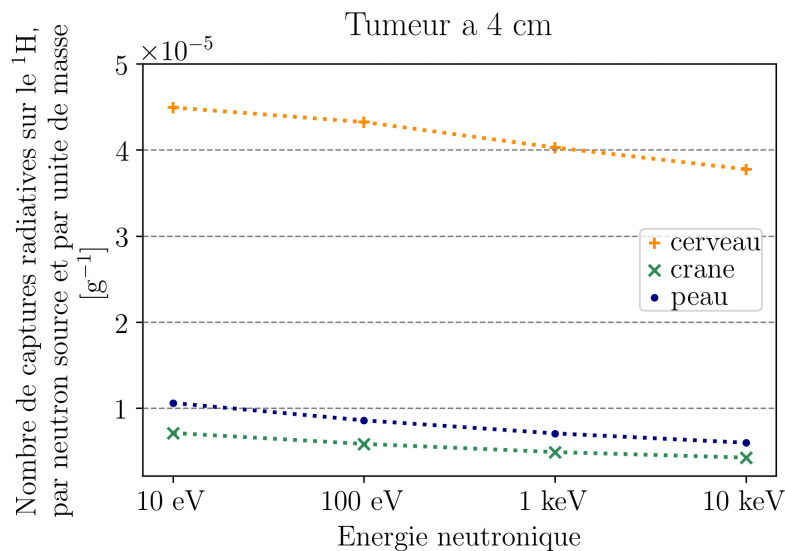


FIGURE 2.12 – Taux de capture radiative sur l’hydrogène $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ dans le fantôme, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.

	10 eV		100 eV		1 keV		10 keV	
	$\text{g}^{-1} (10^{-6})$	%	$\text{g}^{-1} (10^{-6})$	%	$\text{g}^{-1} (10^{-6})$	%	$\text{g}^{-1} (10^{-6})$	%
cerveau	$44,93 \pm 0,03$	19	$43,23 \pm 0,03$	15	$40,28 \pm 0,01$	7	$37,75 \pm 0,01$	0 (ref.)
crâne	$7,12 \pm 0,01$	67	$5,85 \pm 0,01$	38	$4,90 \pm 0,01$	15	$4,25 \pm 0,01$	0 (ref.)
peau	$10,60 \pm 0,01$	77	$8,58 \pm 0,01$	43	$7,07 \pm 0,01$	18	$5,98 \pm 0,01$	0 (ref.)

TABLE 2.7 – Taux de capture radiative sur les noyaux d'hydrogène ^1H dans les tissus sains pour différents champs neutroniques monoénergétiques, exprimé par unité de masse et par neutron source, et écart relatif en % par rapport aux résultats obtenus à 10 keV (pour une tumeur à 4 cm de profondeur, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).

captures sur le bore ^{10}B et l'azote ^{14}N étudiés dans les sections précédentes, puisque leurs sections efficaces varient de manière identique (voir figure 2.8). L'hydrogène représente 62 % de la composition stœchiométrique de la peau et 47 % de celle du crâne. Les deux tissus sont d'épaisseur similaire mais le crâne est plus dense que la peau (respectivement $1,61 \text{ gr/cm}^3$ et $1,09 \text{ gr/cm}^3$), ce qui pourrait expliquer le fait que les taux de capture radiative sur l'hydrogène soient similaires pour ces deux tissus. Les taux de capture radiative dans la peau et le crâne sont similaires. La diminution de l'énergie cinétique des neutrons entraîne une augmentation du taux de capture radiative dans les tissus sains. Le cerveau est le tissu sain qui possède les taux de capture radiative sur l'hydrogène les plus élevés, quelle que soit l'énergie initiale des neutrons.

2.4.3 Étude de la dose biologique totale dans les tissus sains, pour une tumeur située à 4 cm de profondeur

La dose biologique totale est calculée dans les tissus sains à l'aide de l'équation 2.6. Les résultats sont présentés dans la figure 2.13, dans le cas d'un fantôme avec une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre située à 4 cm de profondeur. La dose est ici exprimée en Gy par neutron source et tient compte des facteurs EBR, la notation utilisée est "Gy[RBE]".

Les valeurs absolues de la dose biologique totale dans les tissus sains pour les différents champs neutroniques monoénergétiques étudiés, ainsi que les écarts relatifs estimés par rapport aux données à 10 keV, sont affichés dans le tableau 2.8.

Pour la configuration étudiée, la dose biologique totale dans le cerveau est supérieure à la dose biologique totale dans le crâne, elle-même supérieure à la dose biologique totale dans la peau. Pour le cerveau, la diminution de l'énergie cinétique des neutrons, dans la plage d'énergie entre 10 eV et 10 keV, entraîne une augmentation de la dose biologique totale. De même pour le crâne, l'écart relatif estimé entre la dose biologique totale à 10 keV et les énergies neutroniques épithermiques comprises dans [10 eV, 100 eV, 1 keV] augmente lorsque l'énergie neutronique diminue. Pour la peau, la dose biologique totale possède un minimum autour de 1 keV dans cette même plage d'énergie.

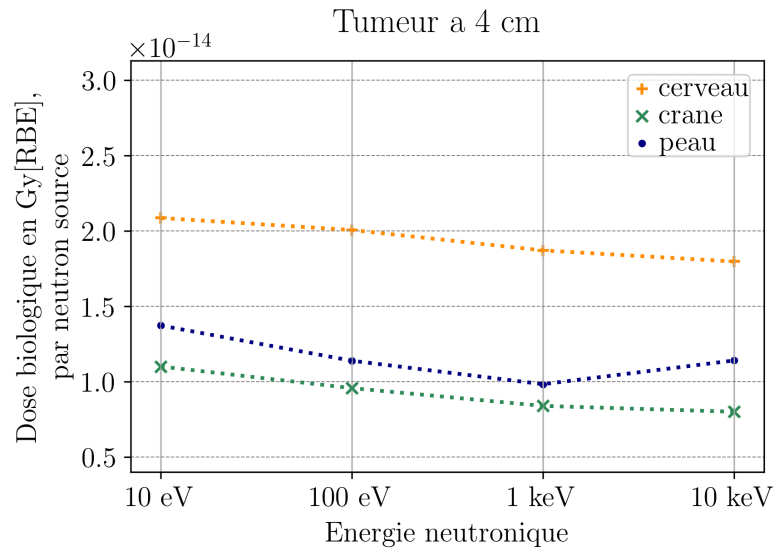


FIGURE 2.13 – Dose biologique totale dans les tissus sains en fonction de l'énergie neutronique, exprimée en Gy[RBE] par neutron source, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre à 4 cm de profondeur dans le fantôme, avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.

	10 eV		100 eV		1 keV		10 keV	
	Gy[RBE](10^{-15})	%	Gy[RBE](10^{-15})	%	Gy[RBE](10^{-15})	%	Gy[RBE](10^{-15})	%
cerveau	$20,86 \pm 0,01$	16	$20,06 \pm 0,01$	12	$18,71 \pm 0,01$	4	$17,97 \pm 0,01$	0 (ref.)
crâne	$11,00 \pm 0,01$	37	$9,57 \pm 0,01$	20	$8,39 \pm 0,01$	5	$8,00 \pm 0,01$	0 (ref.)
peau	$13,72 \pm 0,01$	20	$11,39 \pm 0,01$	~ 0	$9,83 \pm 0,01$	-14	$11,40 \pm 0,01$	0 (ref.)

TABLE 2.8 – Dose biologique totale dans les tissus sains exprimée en Gy[RBE] par neutron source obtenue pour les différents champs neutroniques monoénergétiques étudiés et écart relatif en % par rapport au résultats obtenus à 10 keV (pour une tumeur à 4 cm de profondeur, avec 22,5 pm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).

2.4.4 Influence de la position de la tumeur dans le fantôme sur les résultats obtenus dans les tissus sains

L'analyse présente dans la section 2.4.2 s'appuie sur les résultats obtenus dans les tissus sains pour une tumeur dont la profondeur dans les tissus est fixée à 4 cm. L'objectif de cette section est de comparer les résultats entre les différents tissus. La section présente discute de l'influence de la position de la tumeur dans le fantôme sur les résultats présentés dans la section 2.4.2. Le tableau 2.9 montre l'écart relatif en % sur la dose biologique totale dans les tissus sains entre les valeurs obtenues pour une tumeur à 4 cm de profondeur et une tumeur à 8 cm de profondeur.

	10 eV	100 eV	1 keV	10 keV
cerveau	0,61 %	0,52 %	0,49 %	0,32 %
crâne	0,06 %	0,07 %	0,10 %	0,02 %
peau	0,08 %	0,06 %	0,10 %	0,05 %

TABLE 2.9 – Écart relatif en % de la dose biologique totale dans les tissus sains, entre les résultats obtenus pour une tumeur à 4 cm de profondeur et les résultats obtenus pour une tumeur située à 8 cm de profondeur dans les tissus (pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre avec 52,5 ppm de concentration de ^{10}B , 22,5 pm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).

On remarque que la différence entre la dose dans les tissus sains pour une tumeur située à 4 cm de profondeur et à 8 cm de profondeur est inférieure à 1 % pour l'ensemble des énergies évaluées. La position de la tumeur dans le fantôme n'influe pas sur les résultats obtenus sur la dose biologique totale dans les différents tissus sains. L'ensemble des observations réalisées sur les observables calculées dans les tissus sains pour une tumeur à 4 cm de profondeur dans les tissus peut donc s'étendre au cas de tumeurs situées jusqu'à 8 cm de profondeur dans les tissus.

2.4.5 Étude de la dose biologique totale dans la tumeur

La dose biologique dans la tumeur est évaluée en fonction de sa profondeur dans le fantôme, pour les différents champs monoénergétiques étudiés. L'écart relatif entre les résultats obtenus pour les champs neutroniques monoénergétiques d'énergie comprise dans [10 eV ; 100 eV ; 1 keV] et les valeurs obtenues pour le champ monoénergétique de 10 keV est présenté dans la figure 2.14.

Le tableau 2.10 réunit les valeurs absolues et les écarts relatifs des résultats obtenus par différents champs monoénergétiques par rapport aux résultats obtenus à 10 keV de la dose biologique totale sur la tumeur, en fonction de la profondeur dans le fantôme.

Pour des énergies épithermiques de 10 eV, 100 eV et 1 keV, la dose totale dans la tumeur est supérieure à la dose obtenue avec un champ neutronique monoénergétique de 10 keV pour

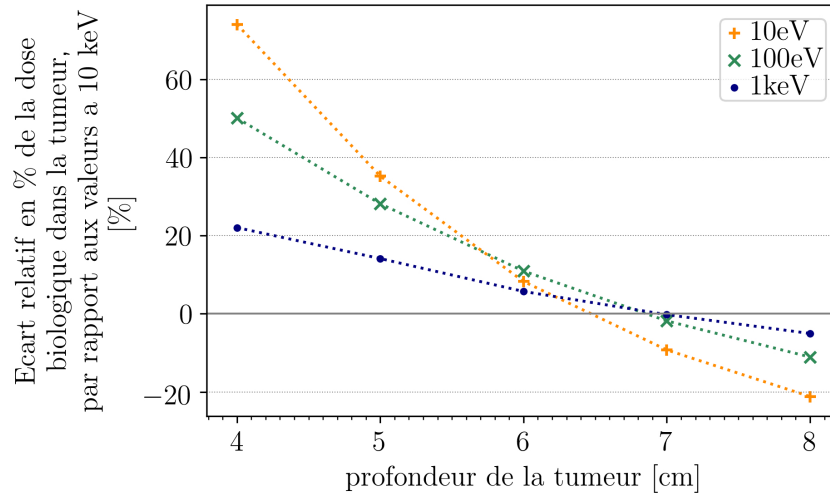


FIGURE 2.14 – Écart relatif de la dose biologique totale dans la tumeur induite par différents champs monoénergétiques par rapport aux valeurs obtenues pour le champ neutronique monoénergétique de 10 keV, en fonction de la position de la tumeur dans le fantôme (pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre, avec 52,5ppm de ^{10}B dans la tumeur, 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).

	10 eV		100 eV		1 keV		10 keV	
	Gy(10^{-13})	%	Gy(10^{-13})	%	Gy(10^{-13})	%	Gy(10^{-13})	%
4 cm	$8,10 \pm 0,04$	74	$6,99 \pm 0,04$	50	$5,68 \pm 0,04$	22	$4,66 \pm 0,03$	0 (ref.)
5 cm	$5,06 \pm 0,03$	35	$4,79 \pm 0,03$	28	$4,27 \pm 0,03$	14	$3,74 \pm 0,03$	0 (ref.)
6 cm	$3,03 \pm 0,02$	8	$3,11 \pm 0,03$	11	$2,96 \pm 0,03$	6	$2,80 \pm 0,02$	0 (ref.)
7 cm	$1,80 \pm 0,02$	-9	$1,94 \pm 0,02$	-2	$1,97 \pm 0,02$	~0	$1,98 \pm 0,02$	0 (ref.)
8 cm	$1,06 \pm 0,01$	-21	$1,19 \pm 0,02$	-11	$1,27 \pm 0,02$	-5	$1,34 \pm 0,02$	

TABLE 2.10 – Dose biologique dans la tumeur en fonction de sa profondeur dans le fantôme, exprimée en Gy par neutron source, pour différents champs monoénergétiques et écart relatif en % par rapport au résultats obtenus à 10 keV (pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre, avec 52,5ppm de ^{10}B dans la tumeur, 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne).

une tumeur dont la profondeur dans les tissus est inférieure à 6,5 cm. Cette distance augmente jusqu'à 6,9 cm et 7 cm de profondeur pour 100 eV et 1 keV.

L'écart relatif de la dose biologique totale dans la tumeur par rapport aux valeurs obtenues à 10 keV suit la même tendance que celui calculé pour le taux de capture sur le ^{10}B dans la tumeur. Cette similitude peut s'expliquer par le fait que la dose biologique totale dans la tumeur est principalement composée de la dose due aux captures sur le ^{10}B , notamment en raison de la concentration en ^{10}B dans la tumeur.

2.4.6 Définition de la figure de mérite : le Gain Thérapeutique

Le Gain Thérapeutique (GT) est estimé selon la formule suivante :

$$GT = \frac{D_{tumeur}^{biol,tot}}{D_{cerveau}^{biol,tot}} \quad (2.12)$$

où $D_{tumeur}^{biol,tot}$ représente la dose biologique totale dans la tumeur et $D_{cerveau}^{biol,tot}$ représente la dose biologique totale dans le cerveau. Le rapport est établi avec la dose biologique totale dans le cerveau puisqu'il représente le tissu avec la dose totale la plus élevée parmi les tissus sains, quelle que soit l'énergie cinétique des neutrons incidents (voir la figure 2.13).

Dans le cadre de traitements, la dose maximale dans le cerveau est utilisée pour estimer le GT. Mais dans le cadre de notre étude, la dimension du champ neutronique induit une irradiation totale du fantôme. Ainsi, afin d'obtenir une figure de mérite pertinente, le G.T/ est évalué en considérant l'ensemble de la dose biologique dans le cerveau.

La figure 2.15 représente l'évaluation de l'écart relatif du GT calculé pour des champs monoénergétiques épithermiques dont l'énergie cinétique est comprise entre 10 eV et 1 keV et le GT calculé pour un champ monoénergétique épithermique d'énergie cinétique 10 keV.

Pour une tumeur située à 4 cm de profondeur, le GT augmente respectivement de 50 %, 34 % et 17 % pour des neutrons d'énergie cinétique de 10 eV, 100 eV et 1 keV, en comparaison au GT obtenu avec des neutrons de 10 keV. Cette augmentation varie entre 10 et 16 % lorsque la tumeur se situe à 5 cm de profondeur dans le fantôme. Le GT induit par des neutrons de 10 eV est similaire à celui induit par des neutrons de 10 keV lorsque la tumeur est située à 5,7 cm de profondeur dans les tissus. Pour des neutrons de 100 eV, le GT est équivalent au GT obtenu à 10 keV pour une tumeur à 6 cm de profondeur dans les tissus. Finalement, le GT induit par des neutrons de 1 keV est équivalent à celui de neutrons de 10 keV lorsque la tumeur est à 6,3 cm de profondeur dans les tissus.

Le rapport entre la dose dans la tumeur et la dose dans le cerveau est plus important pour des énergies épithermiques inférieures à 10 keV, pour des tumeurs sphérique de 1,5 cm de diamètre dont le centre est situé jusqu'à 6,3 cm de profondeur dans le fantôme.

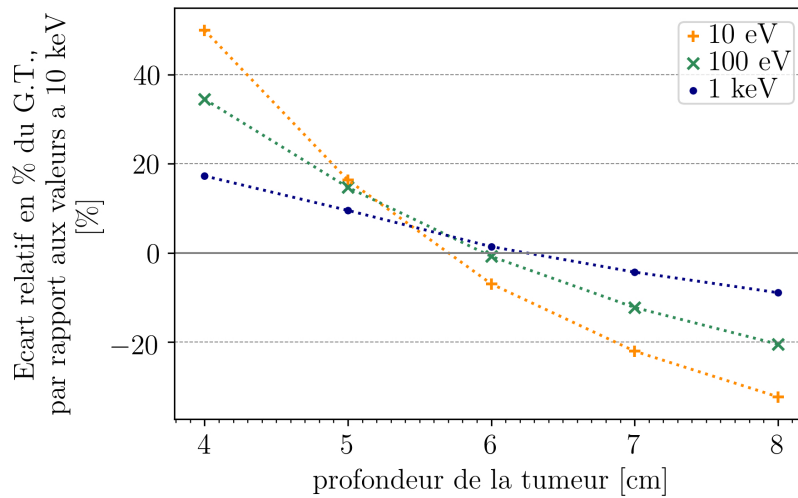


FIGURE 2.15 – Ecart relatif du GT des différents champs monoénergétiques par rapport aux valeurs obtenues à 10 keV en fonction de la position de la tumeur dans le fantôme, pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.

2.4.7 Influence de la taille de la tumeur sur le Gain Thérapeutique

Afin d'étudier l'influence de la taille de la tumeur sur les résultats obtenus, la même étude est réalisée pour une tumeur de 3 cm de diamètre. Les résultats obtenus sur l'écart relatif du GT calculé pour des champs monoénergétiques épithermiques dont l'énergie cinétique est comprise entre 10 eV et 1 keV et le GT calculé pour un champ monoénergétique épithermique d'énergie cinétique 10 keV sont présentés dans la figure 2.16.

L'augmentation du GT lorsque l'énergie épithermique diminue de 10 keV à 10 eV suit une tendance similaire au cas où la tumeur possède un diamètre de 1,5 cm. Les positions dans le fantôme à partir desquelles le GT à des énergies de 10 eV, 100 eV et 1 keV est similaire au GT à 10 keV sont respectivement à 5,8 cm, 6,1 cm et 6,4 cm. Cela représente des profondeurs caractéristiques quasi identiques à celles obtenues pour une tumeur de diamètre deux fois plus petit, à 1 mm d'écart.

Lorsque la taille de la tumeur augmente, l'utilisation d'énergies épithermiques inférieures à 10 keV permet d'augmenter le rapport entre la dose dans la tumeur et la dose dans le cerveau pour une tumeur située jusqu'à 6,4 cm de profondeur.

2.5 Bilan et discussion

L'étude réalisée a permis de quantifier l'impact de la diminution de l'énergie cinétique des neutrons, dans la plage épithermique, sur les composantes de la dose biologique dans les

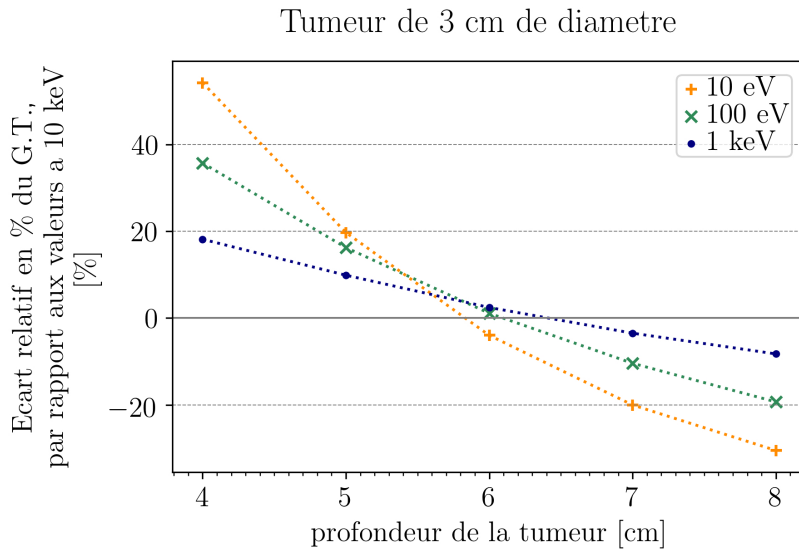


FIGURE 2.16 – Ecart relatif du GT des différents champs monoénergétiques par rapport aux valeurs obtenues à 10 keV en fonction de la position de la tumeur dans le fantôme, pour une tumeur sphérique de 3 cm de diamètre avec 22,5 ppm de ^{10}B dans la peau et 15 ppm de ^{10}B dans le cerveau et le crâne.

tissus.

Le taux de capture sur le ^{10}B par unité de masse augmente lorsque l'énergie neutronique diminue, dans la tumeur et dans les tissus sains comme explicité dans les sections 2.4.1 et 2.4.2.1. L'augmentation de ce taux dans la tumeur induit une augmentation de la dose bore D_B dans la tumeur, qui représente la dose thérapeutique du traitement. De même, la composante D_B augmente dans les tissus sains lorsque l'énergie neutronique diminue. La variation dans le cerveau reste faible, avec 19 % d'augmentation lorsque l'énergie cinétique des neutrons diminue de 10 keV à 10 eV. La peau et le cerveau sont plus fortement impactés, avec 88 et 75 % de captures en plus.

Le cerveau est le tissu occupant le plus d'espace dans la géométrie et il est majoritairement composé d'hydrogène (65 % stœchiométrique). Dans le fantôme, la thermalisation du neutron a donc principalement lieu dans le cerveau. Quelle que soit l'énergie épithermique des neutrons de la source, la thermalisation dans le cerveau alimente un flux de neutrons thermiques dans ce tissu. Ce flux va induire la majeure partie des captures recensées sur le ^{10}B . De part la dimension du cerveau et sa composition, cette thermalisation est suffisante pour que l'augmentation de l'énergie épithermique des neutrons de la source influence peu le taux de capture sur le ^{10}B dans le cerveau.

La peau et le crâne possèdent des épaisseurs comprises entre 0,5 et 2 cm dans le modèle considéré. Ces tissus participent faiblement à la thermalisation du champ neutronique. Dans le cadre de notre étude, la peau et le crâne sont donc traversés par des neutrons dont l'énergie cinétique restera proche de celle de la source. La diminution de l'énergie cinétique des

neutrons source va entraîner une augmentation du taux de capture plus importante dans ces tissus que dans le cerveau. Malgré une concentration d'azote ^{14}N dans le crâne plus élevée que dans le cerveau, le taux de capture sur l'azote ^{14}N dans le cerveau est supérieur à celui dans le crâne, excepté pour une énergie de 10 eV. À cette énergie, la section efficace de capture sur l'azote ^{14}N combinée à la concentration en ^{14}N dans le milieu conduit à un taux de capture plus élevé dans le crâne que celui engendré par la thermalisation dans l'ensemble du cerveau. Néanmoins, ce processus de thermalisation permet d'expliquer l'évolution des taux de capture en fonction des différents tissus sur le ^{10}B , sur le ^{14}N et sur le ^1H : le cerveau représente le tissu avec le taux de capture sur ces noyaux le plus élevé en comparaison des autres tissus.

Les composantes de la dose totale reliées à des réactions de captures (D_B , D_p et D_γ) augmentent lorsque l'énergie cinétique des neutrons diminue.

La composante de la dose reliée au processus de collision élastique (D_n) diminue lorsque l'énergie cinétique des neutrons diminue. Cette diminution s'explique par la diminution de l'énergie cinétique de ces noyaux de reculs, comme le montre la figure 2.10. La diminution de l'énergie cinétique transmise à ces noyaux permet d'induire une forte diminution de la dose dans les tissus sains. On observe que la dose D_n par neutron source dans le cerveau est plus faible que dans le crâne et la peau. Cette observation peut s'expliquer par le fait que les neutrons qui réalisent des collisions élastiques dans ces tissus sont des neutrons ayant commencé leur thermalisation, en raison de l'épaisseur de ces tissus. De plus, la peau et le crâne sont les tissus des premières couches du fantôme et donc les tissus les plus exposés aux neutrons d'énergie proche de celle de la source. Les premières interactions des neutrons avec le fantôme vont avoir lieu dans ces tissus et l'énergie mise en jeu dans les collisions élastiques est donc plus importante dans la peau et le crâne que dans le cerveau.

La comparaison de l'augmentation des composantes D_B , D_p et D_γ avec la diminution de la composante D_n lorsque l'énergie cinétique des neutrons diminue se fait en considérant la dose biologique totale dans les tissus sains. Cela permet de prendre aussi en compte l'impact biologique sur les tissus de ces différentes composantes. On remarque dans la figure 2.13 que l'évolution de la dose biologique totale en fonction de l'énergie neutronique n'est pas monotone pour la peau. Pour le cerveau et le crâne, l'écart relatif entre les résultats obtenus à 10 keV et à 1 keV est faible, de l'ordre de 4 à 5 %. Le passage d'une énergie neutronique source de 10 keV à 1 keV induit une diminution de dose dans les tissus sains, sauf la peau. Cette diminution est inférieure (en valeur absolue) à l'augmentation de la dose dans la tumeur lors du passage de neutrons de 10 keV à 1 keV, lorsque la tumeur se situe jusqu'à 6,5 cm de profondeur dans les tissus (voir figure 2.14). Par ailleurs, la dose biologique totale par neutron source est plus élevée dans le cerveau que dans le crâne et la peau.

Il est important de noter que le calcul de cette dose biologique a été réalisé en utilisant les facteurs EBR fixes appliqués lors des plans de traitements. Le calcul de la dose biologique est une thématique dynamique de recherche pour la BNCT. Cette dose représente la dose provenant d'une radiothérapie utilisant des photons qui induit des effets biologiques équivalents à ceux obtenus avec la dose totale absorbée estimée dans le cadre de la BNCT. Mais les conditions de simulations de cette étude sont éloignées de celle d'un traitement BNCT, le champ neutronique est large, monodirectionnel et monoénergétique. L'utilisation des EBR

fixes est considérée ici comme suffisante pour comparer les effets relatifs de la variation d'énergie cinétique des neutrons.

L'ensemble des observations précédentes est réalisé en considérant un fantôme présentant une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre située à 4 cm de profondeur dans les tissus. L'étude de l'impact de la position de la tumeur sur les composantes de la dose dans les tissus sains (section 2.4.2) montre une influence faible de la profondeur de la tumeur sur ces doses. Les conclusions établies à partir de l'analyse des données pour une tumeur à 4 cm peuvent s'étendre aux tumeurs situées jusqu'à 8 cm de profondeur dans les tissus.

Dans la tumeur, la diminution de l'énergie cinétique des neutrons de la source permet d'augmenter la dose dans la tumeur pour une tumeur située jusqu'à 6,5 cm de profondeur dans le fantôme (voir figure 2.14). L'évolution de l'écart relatif par rapport aux résultats obtenus à 10 keV du taux de capture sur le ^{10}B et l'évolution de l'écart relatif par rapport aux résultats obtenus à 10 keV de la dose totale dans la tumeur sont similaires. Cette observation appuie le fait que la composante majoritaire de la dose dans la tumeur est la dose induite par les captures sur le ^{10}B . L'augmentation de la dose dans la tumeur est à mettre en perspective avec l'augmentation de la dose dans les tissus sains.

Le GT défini ici comme le rapport entre la dose biologique totale dans la tumeur et la dose biologique totale dans le cerveau permet d'établir la position dans les tissus à partir de laquelle les neutrons d'énergie cinétique épithermique inférieure ou égale à 1 keV sont moins performants que les neutrons de 10 keV pour le traitement. Dans le cadre de notre étude, c'est à dire en considérant un champ neutronique source monoénergétique et monodirectionnel, les énergies épithermiques inférieures ou égales à 1 keV permettent d'obtenir un rapport thérapeutique plus important qu'à 10 keV pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre située jusqu'à 5,7 cm de profondeur dans le fantôme (voir figure 2.15). Cette distance s'étend à 6,3 cm de profondeur lorsque le champ neutronique considéré est de 1 keV monoénergétique. La même étude réalisée avec une tumeur sphérique de 3 cm de diamètre induit une variation fiable de cette position, qui augmente de 0,1 cm pour atteindre 6,4 cm. Diminuer l'énergie épithermique de 10 keV à 1 keV permet d'augmenter la qualité du traitement en augmentant la dose déposée dans la tumeur et de diminuer la dose secondaire dans le cerveau.

Le travail présenté a été réalisé en considérant un modèle sphérique de tumeur peu représentatif de la structure complexe des tumeurs diffuses et/ou métastasées que peuvent représenter les glioblastomes du cerveau. Cependant, la tumeur sphérique considérée peut être assimilée à une zone de traitement que l'on a exploré en fonction de la profondeur. Ainsi, les profondeurs limites établies dans le paragraphe précédent permettent de définir une zone en 3 dimensions dans laquelle la diminution de l'énergie cinétique des neutrons permet d'améliorer le traitement, quelque soit le volume de la tumeur dans cet espace.

De plus, l'utilisation d'une tumeur sphérique est usuellement considérée lors des études basées sur des simulations en BNCT. Cette configuration nous permet de comparer les résultats obtenus avec ceux présents dans la littérature.

Les résultats obtenus dans cette étude sont cohérents avec les résultats présentés dans [63] : l'utilisation de neutrons dont l'énergie est comprise entre 10 eV et quelques keV permet

d'augmenter le taux de capture sur le ^{10}B . Toujours selon [63], l'énergie optimale pour des tumeurs situées à 4 cm de profondeur est centrée autour de 2 keV. Cette énergie a été déterminée en considérant des épaisseurs variables de la peau et du crâne, ainsi qu'une paramétrisation des valeurs de EBR. Notre étude concentrerait l'énergie optimale autour de 10 eV pour une tumeur à 4 cm de profondeur, dans le cadre d'une irradiation homogène de la tête. L'étude réalisée par Nievaart et al. [63] possède une source de géométrie similaire à notre étude (sous forme de disque) mais prend en compte un modèle de fantôme de tête cubique, différent du modèle de Snyder utilisé usuellement comme référence. De plus la concentration en ^{10}B utilisée prend en compte les différents résultats obtenus dans la littérature pour différents agents porteurs du bore.

Les résultats publiés par Bisceglie et al. [64] démontrent que la diminution de l'énergie cinétique des neutrons permet d'augmenter les figures de mérite, tel le GT ou l'*Advantage Depth* (représentant la profondeur à partir de laquelle la dose dans la tumeur est égale à la dose maximale dans les tissus sains). Cependant ces résultats sont obtenus à partir d'un calcul de dose réalisé avec des facteurs EBR plus faible que ceux de cette étude, de 1,6 pour la dose D_p et de 2,3 pour la dose D_B (issus de [65]).

Notre étude présente le détails complet de l'obtention de la dose biologique totale dans les tissus ainsi que l'influence de l'énergie initiale du neutron sur chacun de ses composantes. Cette méthode permet de mettre en évidence le raisonnement aboutissant à l'établissement d'une énergie neutronique adaptée à la profondeur de la tumeur.

Il est important de noter que l'analyse se base sur la comparaison des gains thérapeutiques obtenus pour différentes énergies et à différentes profondeurs. Le GT calculé reste supérieur à 1 pour une tumeur située à 8 cm de profondeur, quelle que soit l'énergie épithermique des neutrons à la source et la taille de la tumeur considérée. Cela signifie que dans les cas étudiés, la dose biologique totale dans la tumeur est toujours supérieure à la dose biologique totale dans le cerveau.

Les résultats des simulations pourraient être comparés à une mesure expérimentale du taux de capture sur le ^{10}B en fonction des paramètres de l'étude à l'aide d'un détecteur μTPC type MIMAC (par exemple le spectromètre Mimac-FastN) en tant que fantôme actif [66]. Le principe expérimental peut être résumé ainsi : un dépôt composé de ^{10}B (de dimension et composition connues) est situé sur la cathode du détecteur et le nombre de captures dans le dépôt est mesuré au moyen de la détection des noyaux d'hélium et de lithium, produits de la capture neutronique. Une plaque de matériau équivalent tissu (par exemple du polyéthylène) est placée entre le détecteur et la source neutronique pour simuler l'épaisseur de tissus entre la source et la tumeur dans le patient. La mesure expérimentale du taux de capture sur le ^{10}B en fonction de l'énergie cinétique des neutrons et de la profondeur équivalente de la tumeur dans les tissus pourrait ainsi être réalisée. Une preuve de concept sous forme de méthode d'analyse expérimentale est présentée dans le chapitre 4 de l'utilisation d'un détecteur μTPC type MIMAC en tant que fantôme actif, avec le détail du principe expérimental de ce concept.

2.6 Conclusion

Cette étude a été réalisée pour comparer l'effet sur le traitement en BNCT de différentes énergies épithermiques entre 10 eV et 10 keV. Le rapport thérapeutique, défini comme le rapport entre la dose biologique totale dans la tumeur et la dose biologique totale dans le cerveau, démontre l'utilité des neutrons d'énergie située entre 10 eV et 1 keV : ces neutrons permettent d'augmenter la valeur du rapport thérapeutique pour des tumeurs situées jusqu'à 5,7 cm de profondeur, en comparaison des rapports obtenus pour des neutrons d'énergie cinétique à 10 keV. Ces résultats sont en accord avec les conclusions d'autres études publiées dans la littérature. Cette conclusion permet d'ouvrir la possibilité de diminuer l'énergie limite supérieure du champ neutronique idéal pour les traitements, considérée à 10 keV. Abaisser cette limite autour du keV permettrait d'améliorer l'efficacité du traitement pour les tumeurs situées entre 0 et 6,4 cm de profondeur dans les tissus.

Idéalement, un champ neutronique optimal peut être défini pour chaque tumeur, prenant en compte sa forme, sa position et les tissus qui l'entourent. Le champ neutronique est obtenu au moyen d'un modérateur disposé à la sortie de la source neutronique (une cible couplée à un accélérateur ou un réacteur nucléaire adapté). Adapter le champ neutronique à chaque traitement requiert d'adapter le modérateur à chaque traitement pour optimiser son efficacité. Cela requiert davantage de ressources. Le fait de définir une nouvelle limite épithermique permet de concevoir un modérateur qui permettra d'améliorer l'efficacité du traitement pour un ensemble large de cas.

Optimisation d'un modérateur adapté à la réaction ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$

Sommaire

3.1	Conditions de simulations et composition du modérateur	66
3.1.1	Description du modèle de simulation	66
3.1.2	Présentation de la source neutronique	66
3.1.3	Ralentissement des neutrons et définition du modérateur	68
3.1.4	Composition et géométrie du modérateur	71
3.1.5	Modèle du fantôme et conditions de traitement	75
3.1.6	Champ d'étude et paramètres limites.	77
3.2	Caractérisation neutronique	79
3.2.1	Spectre en sortie de modérateur	79
3.2.2	Répartition de la population neutronique et intensité en sortie de modérateur	82
3.3	Calculs de dose	84
3.3.1	Dose biologique dans les tissus en fonction de la profondeur	84
3.3.2	Gain Thérapeutique	89
3.3.3	Estimation de la dose maximale dans la tumeur et du temps de traitement équivalent	91
3.3.4	Comparaison des principaux résultats obtenus à 0° et à 45°	97
3.4	Bilan et conclusion générale du chapitre	99

Dans le chapitre précédent, il a été démontré l'intérêt de la diminution de l'énergie cinétique des neutrons dans le cadre des traitements en BNCT, au moyen de l'analyse de l'évolution du Gain Thérapeutique en fonction de l'énergie cinétique de neutrons issus de sources monoénergétiques. Les résultats présentés montrent que l'utilisation de neutrons d'énergies épithermiques proches du keV permet d'augmenter le contraste entre la dose dans la tumeur et dans le cerveau et donc la qualité du traitement, pour des tumeurs (supposées sphériques) dont le centre se situe jusqu'à 6,4 cm de profondeur dans les tissus.

Ce chapitre a pour objectif de modéliser un modérateur optimisé pour le traitement en AB-BNCT de tumeurs non-superficielles, en considérant les résultats établis précédemment. La composition du modérateur, la dimension caractéristique du modérateur ainsi que la profondeur de la tumeur dans les tissus sont les principaux paramètres étudiés dans le cadre de cette optimisation. Dans un premier temps le modèle complet de la simulation est décrit, puis les résultats obtenus en fonction des paramètres d'étude sont présentés.

3.1 Conditions de simulations et composition du modérateur

La configuration utilisée dans les simulations ainsi que la structure de l'étude de l'optimisation du modérateur sont présentées dans la première sous-section. Le détail des informations sur la source est donné dans la sous-section suivante. La description de la géométrie du *Beam Shape Assembly* (montage regroupant l'ensemble des éléments en amont du flux neutronique, de la cible au modérateur) est réalisée dans la sous-section d'après. La dernière sous-section aborde les paramètres d'étude considérés.

3.1.1 Description du modèle de simulation

Les simulations ont été réalisées avec le même code Monte Carlo que celles du chapitre précédent, MCNP [60]. L'ensemble des caractéristiques décrites a été conservé, avec notamment l'utilisation des fonctions de diffusion $S(\alpha, \beta)$ lorsque les données étaient disponibles pour les matériaux considérés. De même que pour l'étude du chapitre précédent, les fonctions $S(\alpha, \beta)$ de l'eau légère ont été implémentées dans la définition des matériaux caractérisant les tissus humains (cerveau, crâne, peau et tumeur). De plus, les incertitudes relatives sur les valeurs des composantes de dose obtenues au moyen des compteurs MCNP sont maintenues inférieures à 1 %. Les incertitudes relatives sur les valeurs de la dose induite par les collisions élastiques des neutrons sur les atomes des tissus (D_n , calculée à partir de l'analyse des fichiers PTRAC) sont maintenues inférieures à 5 %.

3.1.2 Présentation de la source neutronique

La réaction de production neutronique considérée est la réaction ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$ (voir section 1.2.1). La caractérisation expérimentale du spectre neutronique de la réaction par l'utilisation d'un détecteur μTPC type MIMAC a été publiée dans [7]. L'ensemble des données expérimentales des différents spectres angulaires est utilisé pour générer la source neutronique dans la simulation. La source neutronique reproduite dans la simulation est donc composée des cinq spectres en énergie obtenus à 0° , 35° , 60° , 90° et 123° . La figure 3.1 présente les spectres obtenus et publiés dans [7].

Afin de considérer une source continue, chaque spectre est implémenté entre deux cônes de révolution dont les demi-angles aux sommets correspondent aux angles moyens entre les positions angulaires connues. Par exemple pour le spectre obtenu à 35° , les neutrons de la source simulée sont émis entre $17,5^\circ$ et $47,5^\circ$ (par rapport à l'axe central de la simulation assimilé à l'axe du faisceau de deutons) dans 4π . Chaque spectre est pondéré par un poids représentant la production neutronique relative par rapport à l'ensemble des spectres. Cette pondération est calculée à partir du nombre de neutrons détectés dans le spectre en un temps donné et du nombre de neutrons détectés dans l'ensemble des spectres dans le même temps. Ce poids est calculé comme le rapport entre la production neutronique par unité de courant du spectre angulaire et la production totale, de l'ensemble des spectres. Cette pondération est

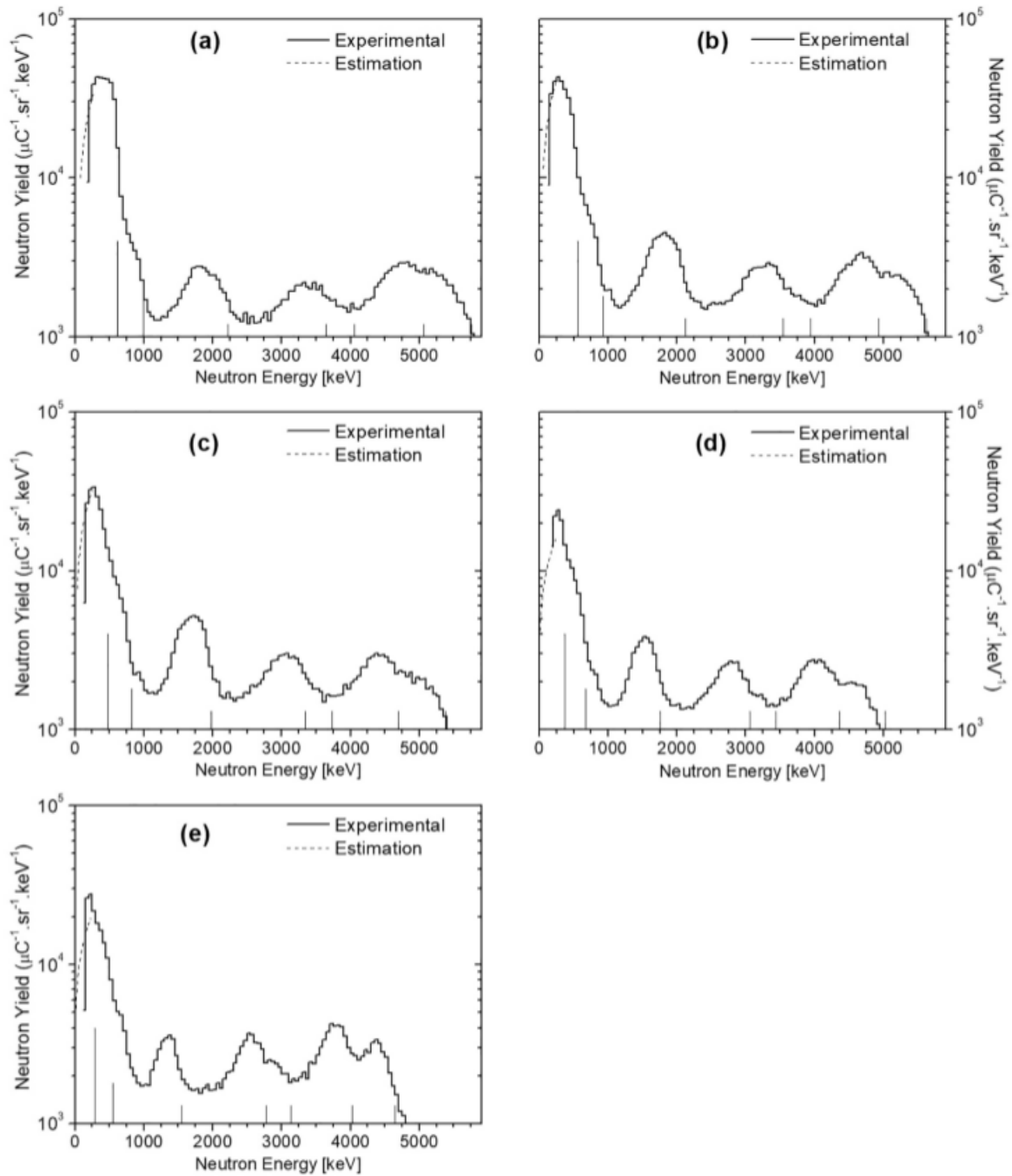


FIGURE 3.1 – Spectres neutroniques expérimentalement obtenus pour des deutons de 1,45 MeV sur une cible de $9 \pm 1 \mu\text{m}$ d'épaisseur (ligne continue) à 0° (a), 35° (b), 60° (c), 90° (d) et 123° (e) extrait de [7].

établie afin de retrouver une intensité relative en fonction des spectres angulaires identiques à la source réelle. Le rendement neutronique permet d'estimer le nombre de neutrons produits au niveau de la source par unité de temps. Il est de $2,97 \cdot 10^{11}$ n/mC dans le cas de la réaction ${}^9\text{Be}(d(1,45 \text{ MeV}), n){}^{10}\text{B}$ (voir section 1.2.1).

La cible considérée s'appuie sur la conception de la cible innovante de ${}^9\text{Be}$ développée au sein du laboratoire. La géométrie de la source est définie sur une surface circulaire de 10 cm^2 , correspondant à la surface attendue du faisceau sur la cible. Le courant est limité par les caractéristiques thermiques de la cible, dans notre cas il est fixé à 20 mA, ce qui correspond au courant estimé maximale tenu par la cible.

3.1.3 Ralentissement des neutrons et définition du modérateur

A la sortie de la source, le spectre énergétique des neutrons est principalement composé de neutrons avec des énergies de l'ordre du MeV. Ce sont des neutrons rapides (énergie cinétique supérieure à 10 keV). Le traitement en BNCT requiert une irradiation neutronique avec des neutrons épithermiques, dont l'énergie est comprise entre 10 eV et 10 keV (voir section 1.1.4). On a démontré dans le chapitre précédent l'importance de favoriser les neutrons de quelques keV pour le traitement des tumeurs non-superficielles (dont le centre est situé jusqu'à 6,4 cm dans les tissus). L'objectif est donc de réduire l'énergie des neutrons à la sortie de la source du MeV au keV.

3.1.3.1 Notions de modération neutronique

Cette modération neutronique est produite par la perte d'énergie des neutrons rapides au moyen de collisions élastiques et inélastiques. Si on considère la collision élastique d'un neutron de masse 1 et d'énergie E_1 avec un noyau de masse A et initialement au repos, l'énergie du neutron après la collision peut s'écrire :

$$E_2 = E_1 \frac{A^2 + 2A \cos \psi + 1}{(A + 1)^2} \quad (3.1)$$

où ψ représente l'angle entre la direction du centre de masse et la direction du neutron après la collision, dans le référentiel du centre de masse [11]. Il est alors possible d'introduire la quantité :

$$\alpha = \left(\frac{A - 1}{A + 1} \right)^2 \quad (3.2)$$

L'équation 3.1 devient :

$$\frac{E_1}{E_2} = \frac{1}{2}((1 + \alpha) + (1 - \alpha) \cos \psi) \quad (3.3)$$

Si $g(E_1 \rightarrow E_2)dE_2$ est définie comme la probabilité qu'un neutron d'énergie E_1 avant collision possède une énergie comprise entre E_2 et $E_2 + dE_2$ après collision, alors cette probabilité peut

s'exprimer en fonction de l'angle ψ selon :

$$g(E_1 \rightarrow E_2)dE_2 = p(\cos \psi)d \cos \psi \quad (3.4)$$

où $p(\cos \psi)d \cos \psi$ est la probabilité que le cosinus de l'angle de diffusion du neutron dans le référentiel du centre de masse soit compris entre $\cos \psi$ et $\cos \psi + d\psi$ (puisque à E_1 fixée, E_2 est une fonction affine de $\cos \psi$ selon l'équation 3.1). En faisant l'hypothèse d'une diffusion isotropique dans le référentiel du centre de masse pour des neutrons d'énergie inférieure à 1 MeV, cette probabilité devient constante et égale à $\frac{1}{2}$. L'équation 3.4 peut s'écrire :

$$g(E_1 \rightarrow E_2) = \begin{cases} \frac{1}{2} \frac{d \cos \psi}{dE_2} = \frac{1}{(1-\alpha)E_1}, & \text{pour } \alpha E_1 \leq E_2 \leq E_1 \\ 0, & \text{pour } E_2 > E_1 \text{ ou } E_2 < \alpha E_1 \end{cases} \quad (3.5)$$

La perte logarithmique d'énergie par collision peut alors s'exprimer selon :

$$\xi \equiv \overline{\ln E_1 - \ln E_2} = \overline{\ln \left(\frac{E_1}{E_2} \right)} = \int_{\alpha E_1}^{E_1} \ln \left(\frac{E_1}{E_2} \right) g(E_1 \rightarrow E_2) dE_2 \quad (3.6)$$

soit en remplaçant $g(E_1 \rightarrow E_2)$ par son expression pour $\alpha E_1 \leq E_2 \leq E_1$:

$$\xi = \int_{\alpha E_1}^{E_1} \ln \left(\frac{E_1}{E_2} \right) \frac{dE_2}{(1-\alpha)E_1} = 1 + \frac{\alpha}{1-\alpha} \ln \alpha \quad (3.7)$$

À partir de cette expression de la perte logarithmique d'énergie par collision, il est possible d'estimer le nombre n de collisions nécessaires pour modérer un neutron d'énergie initiale E_i à une énergie E :

$$n = \frac{\ln \left(\frac{E_i}{E} \right)}{\xi} \quad (3.8)$$

Les valeurs de ξ et de n sont des approximations. Les effets de la thermalisation à faible énergie, le caractère potentiellement anisotropique de la diffusion dans le centre de masse ou la distribution en énergie du neutron au cours de son processus de ralentissement ne sont pas pris en compte dans les estimations précédentes. Cependant, ces deux grandeurs permettent d'estimer la qualité de la modération induite par un élément. Plus la perte logarithmique d'énergie par collision ξ est importante, plus le neutron sera ralenti rapidement au cours de son parcours dans un modérateur composé de cet élément.

3.1.3.2 Grandeurs caractéristiques

Une grande perte logarithmique d'énergie par collision ξ se traduit par un nombre de collisions n faible pour ralentir un neutron de 1 MeV à 0,0253 eV (énergie thermique à température ambiante). Les valeurs de certains éléments sont rassemblées dans la Table 3.1 [11].

Paramètres	Éléments						
	${}^1\text{H}$	${}^2\text{H}$	${}^4\text{Be}$	${}^6\text{C}$	${}^8\text{O}$	${}^{13}\text{Al}$	${}^9\text{F}$
A	1	2	9	12	16	27	19
α	0	0,111	0,640	0,716	0,779	0,862	0,81
ξ	1	0,725	0,207	0,158	0,120	0,072	0,102
n [1 MeV \rightarrow 0,0253 eV]	17	24	85	111	146	242	172

TABLE 3.1 – Paramètres du ralentissement des neutrons pour différents éléments, dont la perte logarithmique d'énergie ξ et le nombre n de collisions pour modérer un neutron de 1 MeV à 0,0253 eV.

Les matériaux utilisés comme modérateurs peuvent être caractérisés par deux paramètres pertinents pour estimer la qualité du processus de ralentissement : le pouvoir de ralentissement (*slowing-down power*) et le rapport de modération (*moderating ratio*). Le pouvoir de ralentissement est défini comme le produit de la perte logarithmique d'énergie ξ et de la section efficace macroscopique de collision élastique Σ_s . Ce produit permet de considérer l'énergie moyenne cédée au milieu par le neutron lors d'une collision élastique ainsi que la probabilité qu'une collision élastique ait lieu lorsque le neutron parcourt le milieu. Le rapport de modération quant à lui prend en compte la capacité d'absorption neutronique du matériau modérateur, puisqu'un modérateur efficace ne capture que peu les neutrons. Il est défini par le rapport entre le pouvoir de ralentissement et la section efficace macroscopique d'absorption Σ_a , selon la quantité $\xi\Sigma_s/\Sigma_a$. La Table 3.2 rassemble les valeurs de ces paramètres pour certains matériaux modérateurs.

Matériau	Densité	Pouvoir de ralentissement [cm^{-1}]	Rapport de modération
H_2O	1	1,35	71
D_2O (100 %, mole)	1,10	0,176	5670
D_2O (99,8 %, mole)	1,10	0,178	2540
Graphite	1,60	0,060	192
Béryllium	1,85	0,158	143

TABLE 3.2 – Densité, pouvoir de ralentissement et rapport de modération pour différents matériaux, extrait de [11].

L'eau légère H_2O n'apparaît pas comme un matériau permettant une modération optimale. L'hydrogène est un élément léger avec une probabilité d'interaction par collision élastique suffisante pour obtenir un pouvoir de ralentissement de l'eau légère élevé mais la probabilité d'absorption est trop importante, ce qui engendre un faible rapport de modération en comparaison des rapports obtenus pour les autres éléments. L'eau lourde D_2O apparaît comme un très bon matériau modérateur, même à 98 % de composition stœchiométrique, de part le fait que le deutérium est un élément léger et peu absorbant. En comparant les données de la Table 3.1 et de la Table 3.2, le béryllium et le graphite peuvent être considérés comme des candidats potentiels pour la composition du modérateur. Cependant, l'eau lourde présente de meilleures caractéristiques que celles du béryllium et du graphite.

3.1.3.3 Les matériaux fluorés

Les matériaux fluorés sont souvent considérés comme adaptés à la modération des neutrons dans le cadre de la BNCT. Le fluor ^{19}F présente une section efficace de collision élastique relativement élevée dans la plage épithermique (~ 4 barns comparé à ~ 20 barns pour l'hydrogène H^1 dans la même plage d'énergie, base de données ENDF/B-VIII.0 [67] [68]). De plus, il présente une section efficace de collision inélastique proche du barn pour des neutrons d'énergie supérieure à 100 keV.

Le Flual[®] est un matériau composé de fluorure d'aluminium AlF_3 (69 %_m), d'aluminium (30 %_m) et fluorure de lithium LiF (1 %_m) [69]. Il a été développé par le Centre de Recherche Technique de Finlande VTT (brevet déposé en 1993 [70]). Le Flual[®] a notamment été utilisé auprès du réacteur FiR 1 en Finlande comme matériau modérateur, afin d'adapter le champ neutronique généré aux besoins de la BNCT dans le cadre de l'établissement d'un centre de traitement de cette radiothérapie [71, 69]. Le fluorure d'aluminium AlF_3 et le fluorure de plomb(II) PbF_2 sont souvent considérés dans la conception des modérateurs en BNCT et AB-BNCT [72]. La combinaison du fluorure d'aluminium AlF_3 et de l'aluminium est répandue dans la conception des modérateurs (les sections efficaces de collisions élastiques de ces éléments présentant de nombreuses résonances entre 10 keV et 1 MeV). L'utilisation de cet assemblage de matériaux peut se faire sous la forme de blocs (modérateur du réacteur RA-6 [73]) ou de couches minces (modérateur adapté à la réaction $^9\text{Be}(d,n)^{10}\text{B}$ [74]). Ces matériaux fluorés permettent de modérer les neutrons rapides issus de la source jusqu'au domaine épithermique. Le spectre neutronique issu de cette modération peut être concentré vers les énergies épithermiques élevées, soit autour de 10 keV (limite en énergie entre les neutrons épithermiques et les neutrons rapides, usuellement considérée en BNCT pour le traitement des tumeurs non-superficielles [50, 47]). La figure 3.2 représente le spectre neutronique en sortie de modérateur, correspondant au modérateur optimisé (dose sur la peau inférieure à 10 Gy-Eq et spectre en énergie piqué autour de 8 keV) pour une source D-T produisant des neutrons de 14 MeV [8]. Ce modèle optimisé est composé de couches de bismuth et de fer, d'un mélange de 40 % de fluorure d'aluminium AlF_3 et 60 % d'aluminium en plus de couches fines de fluorure de lithium LiF et de plomb. Ce spectre est effectivement piqué autour de 10 keV et couvre le domaine d'énergie défini usuellement comme idéal pour la BNCT. On remarque que la densité de courant par neutrons source est relativement faible.

3.1.4 Composition et géométrie du modérateur

Il a été démontré dans le chapitre précédent que les neutrons dont l'énergie est comprise entre 10 eV et 1 keV permettent d'améliorer l'efficacité du traitement par rapport aux neutrons d'énergie supérieure ou égale à 10 keV, pour des tumeurs situées jusqu'à 6,4 cm de profondeur dans les tissus. Au delà de cette profondeur seulement, les neutrons de 10 keV deviennent les plus adaptés au traitement. De manière générale, les neutrons de plus haute énergie que 10 keV ne sont pas considérés en raison de leur nocivité pour les tissus sains (voir section 1.1.4).

La plupart des modérateurs développés pour la BNCT dans le cadre du traitement de

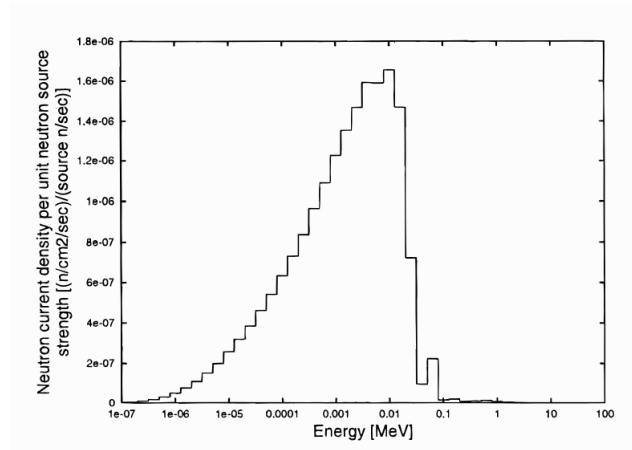


FIGURE 3.2 – Densité de courant neutronique par neutron source en fonction de l'énergie neutronique (distribution en énergie des neutrons) après modération, correspondant au design optimal du modérateur pour la réaction de production neutronique D-T autour de 14 MeV, figure extraite de [8].

tumeurs non-superficielles sont conçus dans l'objectif d'obtenir un spectre neutronique majoritairement centré autour de 10 keV, limite usuellement considérée comme optimale pour ce type de traitement. Pour permettre l'obtention d'un tel spectre neutronique, de nombreux modérateurs sont composés de fluorure d'aluminium AlF_3 combiné à de l'aluminium dans leurs conceptions. Ces matériaux permettent de conserver un spectre neutronique dont l'énergie se concentre dans la partie haute de la plage épithermique. Les modèles optimisés présentés dans [8] et [74] mettent en jeu des modérateurs composés de cette combinaison, pour une source D-T et une source ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$ respectivement.

Nous avons choisi de considérer cette combinaison de matériaux dans l'étude de notre modérateur. L'eau lourde D_2O est aussi considérée dans la composition de notre modérateur en raison de ses propriétés modératrices, décrites dans la sous-section précédente. En effet, l'eau lourde D_2O permet de modérer les neutrons avec peu d'interactions et peu d'absorption. Son utilisation peut donc favoriser la présence de neutrons dont l'énergie cinétique est proche du keV dans le spectre neutronique en sortie de modérateur. La combinaison de l'eau lourde D_2O et du mélange AlF_3/Al est aussi étudiée dans la composition du modérateur, dans une proportion fixée détaillée dans le paragraphe suivant.

Un plan de coupe avec les dimensions caractéristiques du modérateurs est représenté sur la figure 3.3. La figure 3.4 présente un zoom sur ce plan de coupe afin de détailler plus clairement ses dimensions. La géométrie en 3D du modérateur possède une symétrie axiale dont l'axe principal est représenté en ligne pointillée rouge sur la figure 3.3, qui correspond à l'axe faisceau. La géométrie du modérateur est construite autour d'une demi-sphère d'un des matériaux modérateurs présentés ci-dessus dont le rayon caractéristique est encadré en rouge sur la figure 3.3 et autour de laquelle sont placées différentes épaisseurs de plomb. Les différents rayons considérés dans le cadre de cette étude sont : 15, 20, 25, 30 et 35 cm. Le plomb

entourant la cible est utilisé comme réflecteur pour diminuer la perte latérale des neutrons, son épaisseur est donc importante (plusieurs dizaines de centimètres). Une couche de plomb superposée à la demi sphère modératrice est placée afin de diminuer la contamination par le flux de photons issus de la source. Dans ce même objectif, une demi-sphère de plomb de 5 cm de rayon est juxtaposée à la sortie de la cible. Cette enveloppe de plomb externe possède une épaisseur de 4 cm, quel que soit le rayon caractéristique considéré. Dans notre simulation les photons issus de la source ne sont pas générés, mais cette épaisseur est placée pour prendre en compte la réduction du flux photonique en sortie de modérateur et son impact sur le flux neutronique. La cible est présentée sous forme d'un cylindre creusé de graphite au fond duquel est placée une matrice de béryllium, le tout placé dans une chambre en aluminium sous vide dont les parois font 3 mm d'épaisseur. Ce puits est adapté aux 10 cm² attendus pour la section du faisceau de deutons sur la cible de béryllium (voir section 1.2.1).

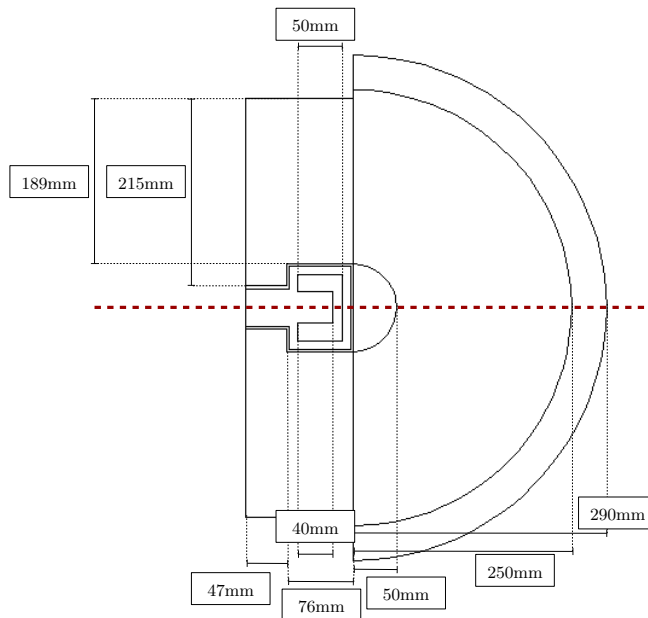


FIGURE 3.3 – Schéma du plan de coupe du modèle général du modérateur étudié, représentant les dimensions de la demi sphère modératrice dans le cas où le rayon principal est de 25 cm.

La figure 3.5 représente les trois modèles de modérateurs étudiés selon leur composition et le numéro attribué à chaque composition (utilisé comme référence par la suite dans cette section). La combinaison de fluorure d'aluminium et de l'aluminium se fait selon un assemblage de couches, respectivement de 2 cm et 0,5 cm d'épaisseur.

Le modèle associant l'eau lourde et la combinaison de fluorure d'aluminium et d'aluminium est structuré selon la décomposition suivante : le rayon de la demi-sphère de la combinaison de fluorure d'aluminium et d'aluminium représente deux tiers du rayon de la demi-sphère modératrice complète, le reste de cette demi-sphère modératrice est rempli d'eau lourde. Ici, le choix s'est orienté vers la mise en place de l'épaisseur de fluorure d'aluminium et d'aluminium puis de l'épaisseur d'eau lourde : idéalement le passage du flux neutronique par l'épaisseur de fluorure d'aluminium et d'aluminium permettrait de thermaliser les neutrons rapides autour

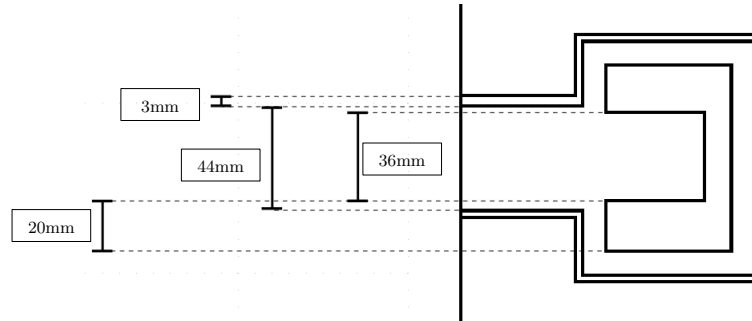


FIGURE 3.4 – Zoom dans le schéma du plan de coupe du modèle général du modérateur étudié, avec le détail des dimensions caractéristiques autour du puits de graphite.

des énergies de quelques dizaines à quelques keV, puis l'utilisation de l'eau lourde permettrait de compléter cette thermalisation en assurant le ralentissement des neutrons de haute énergie. L'ordre de grandeur de la valeur des sections efficaces de collisions élastiques sur l'oxygène et le deutérium étant plus élevé que celui associé aux sections efficaces de collisions élastiques sur l'aluminium et le fluor, il est choisi de considérer une épaisseur relative d'eau lourde plus faible que de fluorure d'aluminium et d'aluminium.

Cependant, il est à noter que bien que ce modèle soit considéré dans le cadre de cette première étude, une étude complémentaire pourrait considérer l'influence des épaisseurs et positions de ces deux matériaux et assemblages sur les résultats obtenus.

La particularité de ce modérateur réside dans le fait que sa structure principale se présente sous la forme d'une demi-sphère. La quasi-isotropie du champ neutronique produit par la réaction peut être exploitée. La définition de la source ayant une dépendance angulaire, l'utilisation d'une demi-sphère permet d'exploiter la possibilité d'étudier plusieurs positions angulaires par rapport à l'axe central du faisceau de deutons sur la cible. Dans cette première étude nous avons pu nous intéresser à deux positions principales : 0° et 45° par rapport à l'axe principal.

Les différents résultats intermédiaires obtenus à 0° sont détaillés pour développer la démarche permettant d'aboutir aux caractéristiques du modérateur les plus adaptées dans notre champ d'étude. En revanche pour la configuration à 45° , seuls certains résultats sont présentés pour justifier les caractéristiques du modèle de modérateur le plus adapté dans cette configuration.

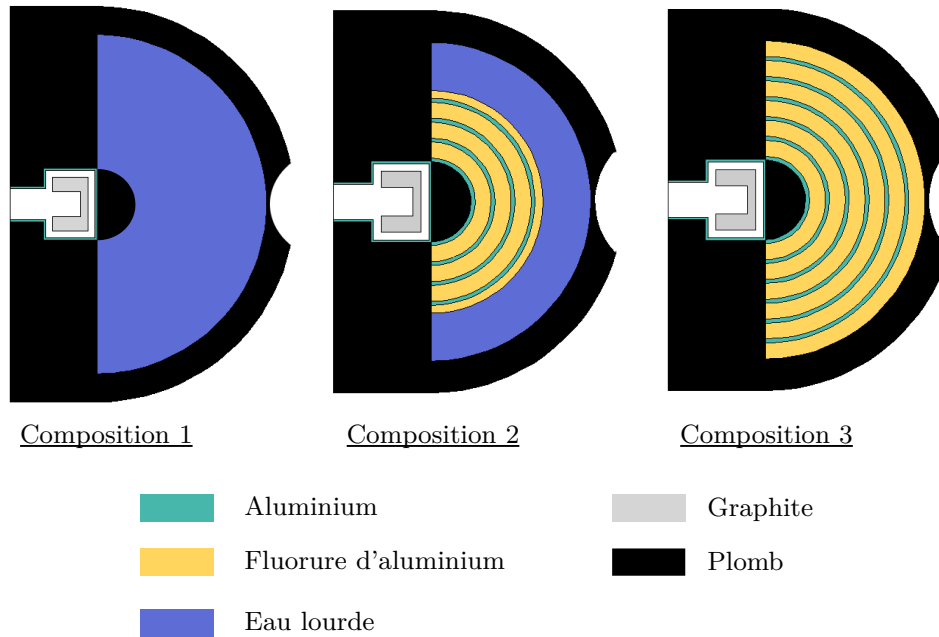


FIGURE 3.5 – Schéma du plan de coupe des trois modèles étudiés pour le modérateur, avec le détail des trois compositions en matériaux (rayon principal du modérateur = 20 cm).

3.1.5 Modèle du fantôme et conditions de traitement

Le cadre de cette étude est identique à celui de l'étude réalisée dans le chapitre précédent : on considère un cas modélisé de tumeur dans un fantôme de tête (glioblastome). Le fantôme considéré est le modèle de tête de Snyder (dont les équations sont détaillées dans la section 2.2.1) dans lequel est ajoutée une tumeur. Ce modèle se présente sous la forme de trois ellipsoïdes caractéristiques des 3 tissus sains de la tête : la peau, le crâne et le cerveau. La composition de chacun de ces tissus provient des données issues du rapport 46 de la Commission internationale des unités et mesures radiologiques [53], dont les valeurs sont précisées dans la table 2.1 (section 2.2.2). La tumeur est définie selon une sphère de 1 cm de rayon dont la position du centre dans le fantôme varie de 1 à 7 cm par pas de 2 cm. Les ellipsoïdes de la peau et du crâne sont concentriques. L'ellipsoïde caractérisant le cerveau possède un centre translaté de 1 cm selon l'axe Z de la géométrie par rapport au centre commun des ellipsoïdes de la peau et du crâne. La figure 3.6 représente un plan de coupe de la géométrie lorsque le fantôme est intégré au modèle du modérateur. Une partie de l'enveloppe en plomb entourant le modérateur est creusée et la cavité est adaptée à la forme du fantôme modélisé.

La concentration en ^{10}B dans le sang et dans les tissus est considérée identique à celle utilisée lors du chapitre précédent (voir section 2.2.1). Le tableau 3.3 rappelle les concentrations utilisées lorsque le BPA est considéré comme l'agent porteur du bore pour le traitement. Ces concentrations ainsi que la valeur du facteur EBR pour la dose bore D_B dépend de l'agent

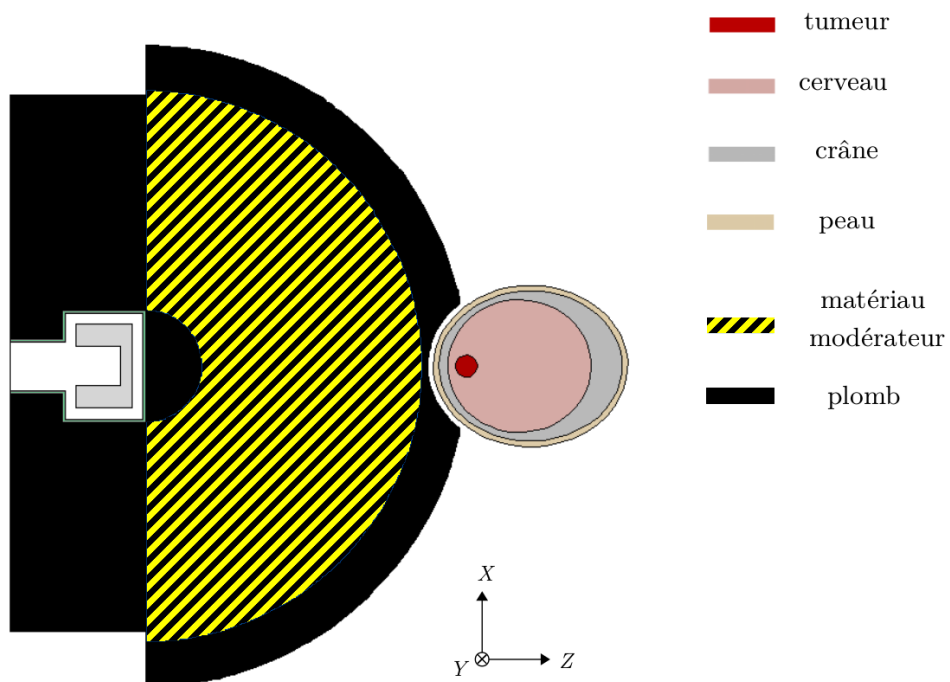


FIGURE 3.6 – Schéma du plan de coupe du modèle du modérateur étudié avec la présence du fantôme de Snyder modélisé incluant une tumeur sphérique de 1 cm de rayon à 3 cm de profondeur (rayon du modérateur = 25 cm).

porteur de bore considéré (voir section 1.3.2).

tissu	sang	tumeur	cerveau	crâne	peau
concentration absolue [ppm]	15	52,5	15	15	22,5

TABLE 3.3 – Rappel des concentrations de ^{10}B dans les différents tissus et la concentration dans le sang pour le modèle de glioblastome utilisé dans les simulations (valeurs caractéristiques du BPA).

3.1.6 Champ d'étude et paramètres limites.

L'objectif de cette étude est de développer un modérateur optimisé pour le traitement des tumeurs du cerveau en AB-BNCT, dans le cadre de l'utilisation de la réaction $^9\text{Be}(d(1,45 \text{ MeV}),n)^{10}\text{B}$ en tant que source neutronique. La variation de différents paramètres est prise en compte pour cette optimisation. L'influence de la dimension caractéristique du modérateur (taille du rayon de la demi-sphère modératrice) sur la dose dans les tissus est évaluée, ainsi que la composition du modérateur selon 3 matériaux différents : l'eau lourde, une combinaison de fluorure d'aluminium et d'aluminium et un assemblage d'eau lourde et de cette combinaison de fluorure d'aluminium et d'aluminium. Seuls ces 3 matériaux seront pris en compte dans notre champ d'étude. Cette étude est réalisée pour des tumeurs sphériques de 1 cm de rayon allant de 1 jusqu'à 7 cm de profondeur dans le fantôme selon l'axe Z de la géométrie, avec un pas de 2 cm. L'épaisseur maximale de tissus selon cet axe Z étant de 8,8 cm, la dernière position étudiée est à 7 cm de profondeur puisque la position suivante selon le pas de l'étude est située à 9 cm de profondeur. Cette position se situe dans la deuxième moitié du fantôme selon notre axe d'étude. Une irradiation selon l'autre côté du fantôme apparaît plus avantageuse puisqu'une épaisseur moindre de tissu sépare la tumeur de la surface du fantôme dans ce cas. En raison d'une asymétrie du modèle de Snyder selon l'axe Z de notre étude, cette dernière position nécessiterait une deuxième étude complète en plaçant la source de l'autre côté du fantôme selon cet axe. Le centre de la tumeur est positionné selon l'axe Z, à [1,3,5,7] cm de profondeur dans les tissus. Dans cette configuration, pour obtenir la profondeur de la tumeur dans le cerveau il faut retrancher à cette valeur 1,3 cm qui correspondent aux 50 mm de peau et 80 mm de crâne.

L'évaluation de l'optimisation du modérateur se fait au moyen du calcul de la dose dans les différents tissus ainsi que de l'estimation de la dose maximale qu'il est possible d'administrer à la tumeur. L'objectif est de maximiser la dose dans la tumeur tout en conservant une dose minimale dans les tissus sains. Différentes grandeurs sont évaluées pour estimer ce contraste. Le Gain Thérapeutique (GT) est estimé, il a été défini dans le chapitre précédent selon :

$$GT = \frac{D_{tumeur}^{biol,tot}}{D_{cerveau}^{biol,tot}} \quad (3.9)$$

où $D_{tumeur}^{biol,tot}$ représente la dose biologique totale dans la tumeur et $D_{cerveau}^{biol,tot}$ représente la dose biologique totale dans le cerveau. Ce rapport permet de mettre en évidence le contraste entre

la dose totale déposée dans le cerveau sain et la tumeur. Les doses biologiques sont calculées à l'aides des facteurs RBE et CBE (voir 1.3.2), comme pour le chapitre précédent. Un rappel des valeurs utilisées est présenté dans le tableau 3.4 . Dans ce chapitre, la dose absorbée n'est

tissu	w_c	w_n	w_p	w_γ
tumeur	3,8	3,2	3,2	1
cerveau	1,3	3,2	3,2	1
crâne	1,3	3,2	3,2	1
peau	2,5	3,2	3,2	1

TABLE 3.4 – Rappel des facteurs EBR pour les différentes composantes de la dose lorsque le BPA est considéré comme porteur de bore.

pas employée. Comme seule la dose biologique est présentée, elle est exprimée en Gy sans annotations supplémentaires par soucis de clarté.

La dose maximale dans la tumeur est estimée au moyen du calcul de la *peak dose* maximale dans un tissu sain. La *peak dose* est définie comme la dose calculée dans 1 cm^3 de tissu. Dans la littérature, la *peak dose* maximale pour le cerveau a été estimée. Pour le cerveau, cette dose est de $14,1 \pm 1,8\text{ Gy[RBE]}$ (en dose biologique) et elle correspond à 50% de probabilité de développer un syndrome de somnolence à la suite du traitement [75].

Dans notre simulation, la *peak dose* maximale dans un tissu est atteinte pour un nombre de neutrons sources N_0 directement dépendant de la composition et de la taille du modérateur. La dose maximale dans la tumeur correspond alors à la dose biologique totale dans la tumeur induite par ce nombre N_0 de neutrons sources. Une cellule sphérique de $0,62\text{ cm}$ de rayon est utilisée pour calculer la dose dans 1 cm^3 de tissu. Pour estimer la *peak dose* dans le cerveau, cette cellule est positionnée à différentes profondeurs dans le fantôme de 2, 3, 4, 5, 6 et 8 cm.

Enfin, le temps estimé pour atteindre la valeur maximale de la dose dépend du rendement de la réaction et du courant dans l'accélérateur. Le rendement de la réaction ${}^9\text{Be}(d(1,45\text{ meV}),n){}^{10}\text{B}$ est de $2,97\ 10^{11}\text{ n/mC}$ (voir section 1.2.1). Le courant de l'accélérateur est considéré à 20 mA. Cette valeur correspond à une valeur du courant que la cible développée au laboratoire peut supporter selon les simulations thermiques réalisées [76]. Le nombre de neutrons produits au niveau de la cible est calculé comme le produit entre le rendement et le courant. Le temps de traitement pour atteindre la dose maximale dans la tumeur est alors obtenu par le rapport entre le nombre de neutrons sources estimés pour atteindre la dose maximale dans la tumeur et le nombre de neutrons sources produits avec 20 mA de courant.

Les résultats présentés dans la suite de ce chapitre sont issus de l'analyse d'un ensemble de simulations réalisées indépendamment de la première étude. Chaque simulation considère la modélisation de la source neutronique choisie, le modèle de modérateur étudié ainsi que le fantôme dans une configuration donnée (pour une profondeur de tumeur donnée dans le fantôme et pour un jeu de paramètres donnés pour le modèle du modérateur *i.e.* une composition et un rayon).

3.2 Caractérisation neutronique

3.2.1 Spectre en sortie de modérateur

Le calcul du spectre en sortie de modérateur est réalisé en considérant comme surface de calcul la surface représentant l'intersection d'un cylindre de 5,73 cm de rayon centré selon l'axe de symétrie de la géométrie et la surface externe du modérateur lorsque l'enveloppe de plomb présente l'encoche adaptée au fantôme. Cette surface représente la surface externe de la cavité creusée dans l'enveloppe de plomb. Elle est surlignée en rouge sur la figure 3.7, qui représente le plan de coupe du modèle utilisé dans la simulation lorsque le rayon principal du modérateur est de 20 cm.

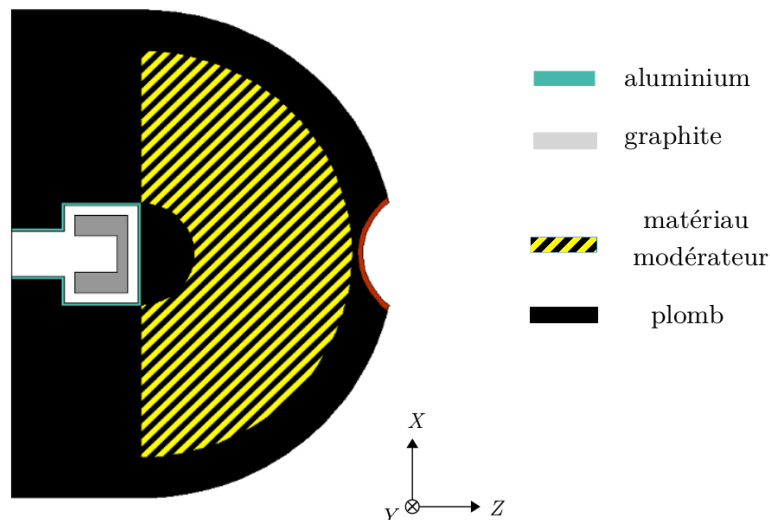


FIGURE 3.7 – Schéma du plan de coupe du modèle du modérateur avec en rouge la surface selon laquelle le calcul du flux est réalisé dans la simulation (rayon du modérateur = 20 cm).

Les spectres en sortie de modérateur en fonction du rayon principal du modérateur et de sa composition sont présentés dans les figure 3.8, 3.9 et 3.10 . La figure 3.8 représente l'évolution du spectre neutronique en fonction du rayon du modérateur lorsqu'il est composé d'eau lourde. Les résultats obtenus dans le cas où le modérateur est composé d'eau lourde et de fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium sont représentés dans la figure 3.9 . Enfin, la figure 3.10 présente les résultats obtenus lorsque le modérateur est entièrement composé de la combinaison du fluorure d'aluminium et de l'aluminium.

Lorsque le modérateur est composé d'eau lourde (figure 3.8) on remarque dans le spectre

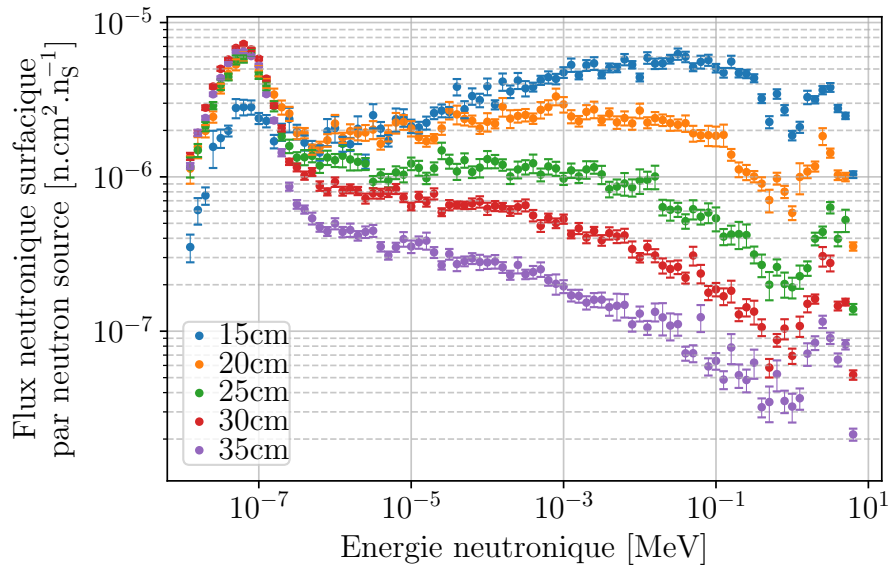


FIGURE 3.8 – Spectre neutronique représentant le flux neutronique estimé à la surface de sortie du modérateur en fonction du rayon principal du modérateur lorsque celui ci est composé d'eau lourde (composition 1).

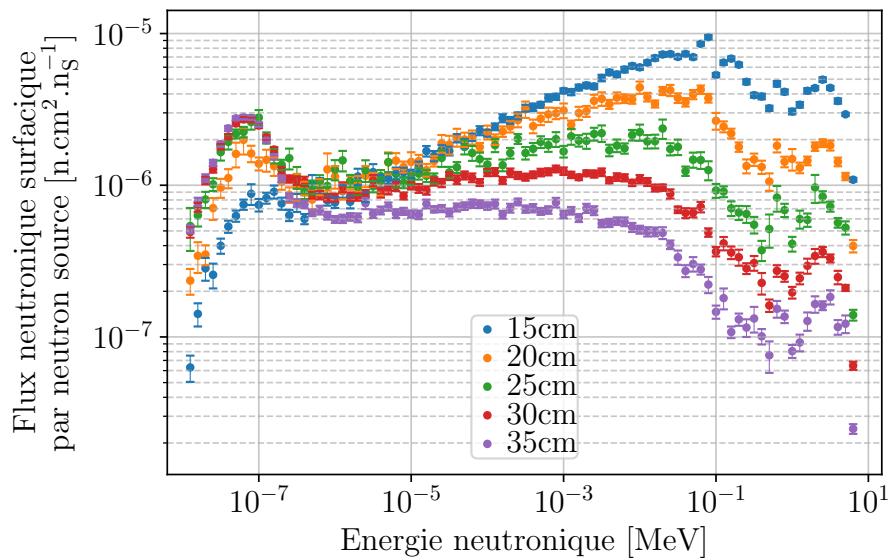


FIGURE 3.9 – Spectre neutronique représentant le flux neutronique estimé à la surface de sortie du modérateur en fonction du rayon principal du modérateur lorsque celui ci est composé d'eau lourde et de fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium (composition 2).

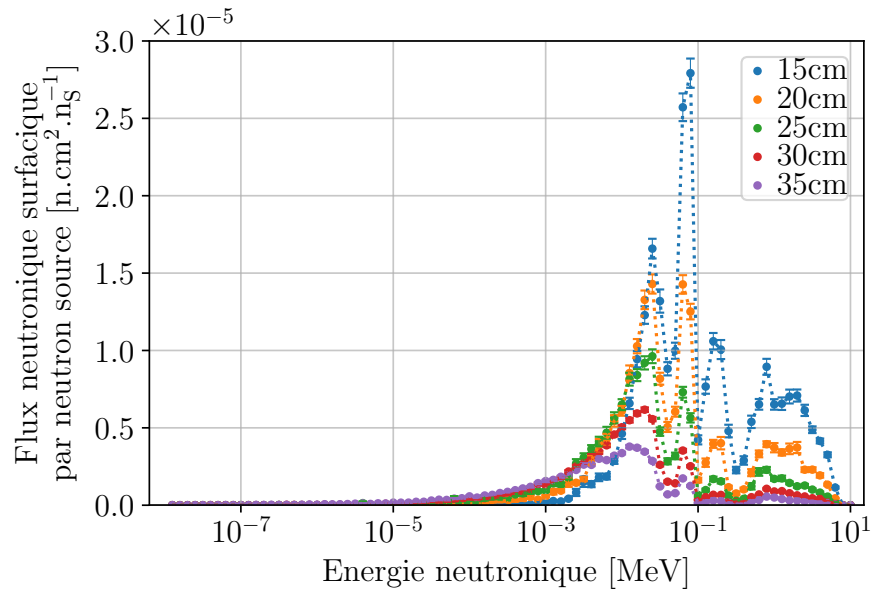


FIGURE 3.10 – Spectre neutronique représentant le flux neutronique estimé à la surface de sortie du modérateur en fonction du rayon principal du modérateur lorsque celui ci est entièrement composé de la combinaison du fluorure d’aluminium et de l’aluminium (composition 3).

en sortie de modérateur la présence d’une bosse dans le domaine en énergie autour de 0,1 eV, représentant la composante thermique du spectre. L’augmentation du rayon du modérateur induit une diminution du nombre de neutrons de haute énergie dans ce spectre ainsi qu’une transition des énergies épithermiques les plus élevées (centrées autour de 10 keV) à des énergies épithermiques plus faibles, tout en alimentant la composante thermique.

Sur la figure 3.9, la diminution de l’énergie des neutrons lorsque le rayon du modérateur augmente est moins marquée que sur la figure 3.8. La présence de fluorure d’aluminium permet aussi de limiter la croissance de la composante thermique. Cette caractéristique est potentiellement plus intéressante pour le traitement de tumeurs non-superficielles puisque les neutrons thermiques ne parviendront pas jusqu’à une tumeur située à plusieurs centimètres de profondeur dans les tissus. De plus l’intensité de la plage épithermique semble conservée puisqu’à 35 cm de rayon le flux de neutrons entre 1 eV et 1 keV varie peu à l’échelle logarithmique. En revanche, la composante rapide est d’autant moins diminuée et les neutrons rapides résiduels impactent négativement le traitement en participant à la dose sur les tissus sains.

La figure 3.10 n’est pas représentée avec une échelle logarithmique sur l’axe des ordonnées pour plus de visibilité. Avec la composition 3, les neutrons de faible énergie ($E < 100$ eV) sont extrêmement présents dans le spectre en sortie du modérateur. Lorsque le rayon du modérateur est faible (autour de 15 et 20 cm) la composante rapide est encore très présente sur le spectre en sortie du modérateur et l’augmentation du rayon montre une diminution de cette composante. Une plage d’énergie centrée autour de quelques keV se forme lorsque le rayon du modérateur est supérieur à 30 cm, le risque de travailler avec des rayons plus

important étant de diminuer l'intensité finale du flux en sortie de modérateur et donc de rallonger le temps de traitement.

Les spectres des modérateurs ayant les deux premières compositions possèdent des caractéristiques similaires. Le spectre avec le modérateur ayant la dernière composition est plus centré autour des hautes énergies (de l'ordre du keV à la dizaine de keV). Ces premières figures permettent de visualiser l'impact de la composition et du rayon du modérateur sur le spectre en sortie du modérateur qui est utilisé pour le traitement. Un examen plus détaillé de ces spectres est réalisé dans le paragraphe suivant, avec le calcul des proportions de chaque composante neutronique.

3.2.2 Répartition de la population neutronique et intensité en sortie de modérateur

Le spectre neutronique peut être divisé en 3 plages énergétiques distinctes : les neutrons thermiques ($E < 0,5 \text{ eV}$), les neutrons épithermiques ($0,5 \text{ eV} < E < 10 \text{ keV}$) et les neutrons rapides ($E > 10 \text{ keV}$). Les tableaux 3.5, 3.6 et 3.7 présentent le pourcentage de neutrons du spectre appartenant à chaque population, pour chaque composition du modérateur.

Composition 1 (D ₂ O)	Rayon du modérateur [cm]				
	15	20	25	30	35
Thermique	10,2±1,3%	28,1±2,4%	45,2±3,0%	64,5±1,9%	77,9±2,2%
Épithermique	48,7±4,8%	49,7±5,2%	42,7±4,7%	29,7±2,2%	18,9±1,7%
rapide	39,6±2,9%	20,7±2,2%	11,2±1,5%	5,5±0,6%	3,0±0,5 %

TABLE 3.5 – Répartition de la population neutronique en % en fonction du rayon du modérateur lorsque le modérateur est composé d'eau lourde (composition 1).

Composition 2 (Al/AlF ₃ + D ₂ O)	Rayon du modérateur [cm]				
	15	20	25	30	35
Thermique	3,3±0,4%	9,5±1,4%	20,8±2,3%	30,7±1,4%	42,5±1,7%
Épithermique	40,3±2,3%	51,3±5,2%	54,4±5,5%	53,5±3,1%	47,4±2,9%
rapide	54,2±1,9%	36,6±2,8%	22,9±2,7%	14,5±1,1%	9,3±0,9 %

TABLE 3.6 – Répartition de la population neutronique en % en fonction du rayon du modérateur lorsque le modérateur est composé d'eau lourde et de fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium (composition 2).

Le tableau 3.5 montre que la composante énergétique majoritaire dans le flux en sortie du modérateur avec la composition 1 est la composante épithermique lorsque le rayon est compris entre 15 et 20 cm. À partir de 25 cm de rayon, la composante thermique devient majoritaire. Le nombre de neutrons rapides devient inférieur à 10 % de la population total du spectre lorsque le rayon du modérateur est supérieur à 25 cm. Pour le modérateur composé

Composition 3 (Al/AlF ₃)	Rayon du modérateur [cm]				
	15	20	25	30	35
Thermique	~0%	~0%	~0%	~0%	0,2±0,1%
Épithermique	4,6±0,8%	15,2±1,8%	29,2±3,3%	42,3±2,1%	56,5±2,7%
rapide	93,6±4,8%	81,2±4,2%	65,5±4,2%	51,8±2,0%	38,0±1,6 %

TABLE 3.7 – Répartition de la population neutronique en % en fonction du rayon du modérateur lorsque le modérateur est composé de fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium (composition 3).

d'eau lourde, un rayon trop élevé ne semble pas adapté au traitement de tumeurs non superficielles en raison de l'importante composante thermique engendrée. Du point de vue de la modération neutronique, ces données sont en accord avec l'efficacité de modération de l'eau lourde, discutée dans la section 3.1.3.

Pour le modérateur avec la composition 2, la majeure partie de la population neutronique se situe dans la plage épithermique lorsque le rayon est supérieur ou égal à 20 cm. La composante rapide est la composante majoritaire uniquement lorsque le rayon est de 15 cm. Pour que les neutrons rapides représentent moins de 10 % de la population totale le rayon du modérateur doit être supérieur à 30 cm. Seulement, à partir de ce rayon le nombre de neutrons thermique devient supérieur à 30 % de la population totale.

Les résultats obtenus pour la composition 3 représentés dans le tableau 3.7 mettent en évidence un spectre en sortie de modérateur avec une population neutronique majoritairement rapide pour un rayon allant jusqu'à 30 cm. Cela implique la nécessité de travailler avec un rayon important lorsque la modérateur est uniquement composé de fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium. Ainsi, cette combinaison induit une modération moindre des neutrons que les deux compositions précédentes, ce qui permet de limiter l'augmentation du nombre de neutrons thermiques lors de la modération en alimentant uniquement une population de neutrons épithermiques. En revanche, une quantité plus importante de matériau modérateur est nécessaire pour obtenir un flux en sortie majoritairement épithermique ce qui induit une diminution du nombre de neutrons en sortie de modérateur.

L'analyse de la répartition de la population neutronique favorise l'utilisation d'un modérateur de composition 1 ou 2. Cependant, l'intensité du flux neutronique en sortie de modérateur est un paramètre important à considérer puisqu'il conditionne le temps de traitement du patient.

L'intensité du flux neutronique en sortie de modérateur est estimée en calculant le nombre total de neutrons traversant la surface de sortie du modérateur par neutron source. Cette estimation est faite selon la surface utilisée pour estimer le spectre neutronique en sortie de modérateur (représentée en rouge sur la figure 3.7). Le tableau 3.8 représente les résultats obtenus pour chaque composition et chaque rayon de modérateur étudié, avec une incertitude relative inférieure à 1 %.

Sur l'ensemble des rayons étudiés, les résultats obtenus avec la composition 1 sont supérieurs à ceux obtenus avec la composition 2 ou 3, de l'ordre de 10 %. L'intensité en sortie de modérateur est plus importante lorsqu'il est composé uniquement d'eau lourde. La différence

Composition	Rayon du modérateur [cm]				
	15	20	25	30	35
1 (D_2O)	$2,94 \cdot 10^{-4}$	$1,97 \cdot 10^{-4}$	$1,35 \cdot 10^{-4}$	$9,57 \cdot 10^{-5}$	$6,98 \cdot 10^{-5}$
2 ($\text{Al}/\text{AlF}_3 + \text{D}_2\text{O}$)	$2,75 \cdot 10^{-4}$	$1,78 \cdot 10^{-4}$	$1,20 \cdot 10^{-4}$	$8,62 \cdot 10^{-5}$	$6,18 \cdot 10^{-5}$
3 (Al/AlF_3)	$2,57 \cdot 10^{-4}$	$1,72 \cdot 10^{-4}$	$1,23 \cdot 10^{-4}$	$8,67 \cdot 10^{-5}$	$6,38 \cdot 10^{-5}$

TABLE 3.8 – Nombre de neutrons par neutron source estimé en sortie de modérateur, pour chaque composition et chaque rayon étudiés.

entre les résultats obtenus avec la composition 2 et les résultats obtenus avec la composition 3 est inférieure à 5 %, quel que soit le rayon du modérateur. Une intensité neutronique en sortie de modérateur plus élevée permet de potentiellement maximiser le dépôt de dose dans la tumeur sur la durée caractéristique d'un plan de traitement en BNC (de l'ordre d'une heure). Ces résultats sont à mettre en parallèle avec la décomposition en énergie du flux neutronique en sortie de modérateur. Par exemple, un flux neutronique dont le spectre est majoritairement composé de neutrons rapides paraît moins adapté qu'un flux neutronique d'intensité moindre mais dont le spectre est majoritairement composé de neutrons épithermiques : la dose déposée par collision élastique par les neutrons rapides est plus grande que celle déposée par les neutrons épithermiques et la probabilité de capture sur le ${}^{10}\text{B}$ dans la tumeur est plus élevée pour des neutrons épithermiques que pour des neutrons rapides en considérant la modération engendrée par la traversée des tissus sains.

Les informations apportées par l'analyse de la caractérisation neutronique apportent de premiers éléments sur les caractéristiques du modèle de modérateur optimal pour le traitement de tumeurs non-superficielles à profondes. La section suivante regroupe l'étude des calculs de dose biologique dans les différents tissus ainsi que l'évaluation d'observables dont la dose maximale potentielle sur la tumeur, utilisée lors des plans de traitements en BNCT.

3.3 Calculs de dose

3.3.1 Dose biologique dans les tissus en fonction de la profondeur

La dose biologique dans les tissus du fantôme est calculée à l'aide des facteurs EBR rappelés dans le tableau 3.4. On s'intéresse d'abord à l'évolution de la dose biologique dans la tumeur en fonction des paramètres de l'étude, puis à la dose biologique dans les tissus sains. Chaque dose biologique est exprimée en Gray[RBE] par neutron source et notée $[\text{Gy} \cdot n_s^{-1}]^a$.

^a. la notation $\text{Gy}[\text{RBE}] \cdot n_s^{-1}$ n'est pas utilisée afin de faciliter les notations des unités

3.3.1.1 Dose biologique dans la tumeur

 $D_{B,w}$, dose biologique induite par la capture sur le ^{10}B dans la tumeur

La dose $D_{B,w}$ dans la tumeur est la dose que l'on souhaite maximiser dans le cadre du traitement. Cette dose est proportionnelle aux nombres de captures sur le ^{10}B au sein de la tumeur. Elle dépend de l'énergie des neutrons qui arrivent au niveau de la tumeur. La figure 3.11 représente la dose biologique par neutron source induite par les captures sur le ^{10}B dans la tumeur, en fonction du rayon du modérateur et pour chacune des compositions étudiées.

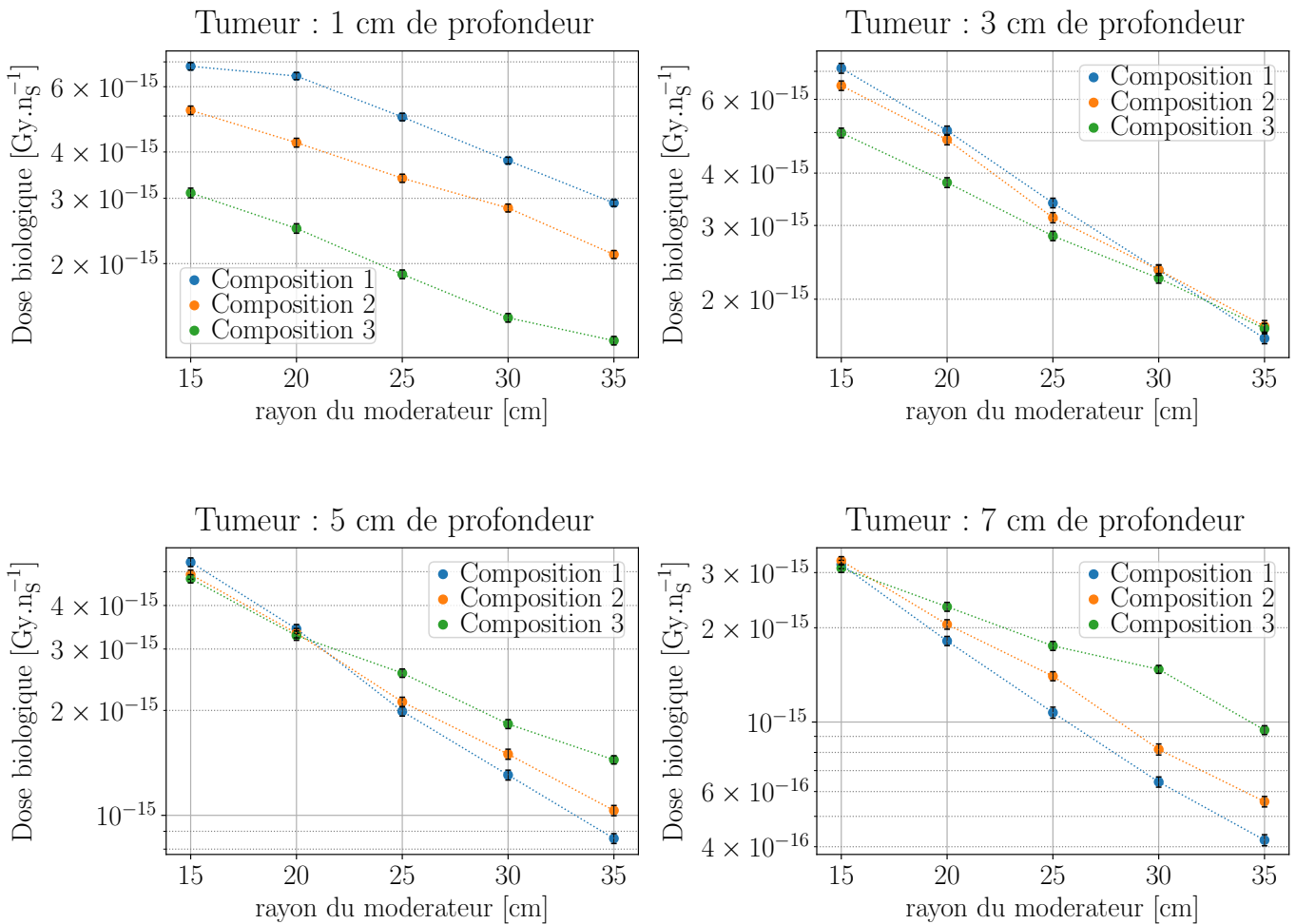


FIGURE 3.11 – Dose biologique $D_{B,w}$ par neutron source [$\text{Gy} \cdot \text{n}_s^{-1}$] induite par les captures sur le ^{10}B dans la tumeur, pour chaque profondeur étudiée, en fonction du rayon du modérateur et de sa composition (composition 1 = eau lourde; composition 2 = eau lourde et fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium; composition 3 = fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium).

La composition 1 (eau lourde) permet d'induire une dose biologique $D_{B,w}$ par neutron source plus importante sur la tumeur lorsque celle-ci est située entre 1 et 3 cm de profondeur

dans les tissus, quel que soit le rayon du modérateur, et dans le cas où la tumeur est située à 5 cm de profondeur pour un rayon du modérateur inférieur ou égal à 20 cm. Dans le cas où la tumeur est située à 5 cm de profondeur, la composition 3 (fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium) est la composition avec la dose $D_{B,w}$ par neutron source la plus importante dans la tumeur, comparée aux autres compositions et pour un rayon du modérateur supérieur ou égal à 25 cm. De même, à 7 cm de profondeur, la dose $D_{B,w}$ par neutron source dans la tumeur est plus élevée lorsque le modérateur possède la composition 3, pour un rayon de modérateur supérieur ou égal à 20 cm.

Lorsque la profondeur de la tumeur augmente dans les tissus, l'intervalle de rayons du modérateur dans lequel la composition 3 permet d'obtenir la dose $D_{B,w}$ par neutron source dans la tumeur la plus élevée devient de plus en plus grand. La transition entre l'état où la composition 1 est la plus adaptée et celui où la composition 3 est la plus adaptée pour un grand nombre de rayons a lieu entre le cas où la tumeur se situe à 3 cm et celui où elle se situe à 5 cm de profondeur. Le cadre de cette étude étant centré autour des tumeurs non-superficielles à profondes, les résultats obtenus indiquent que la composition 3 est la plus adaptée pour maximiser la dose $D_{B,w}$ par neutron source dans la tumeur.

Dose biologique totale dans la tumeur

La dose biologique totale par neutron source dans la tumeur est représentée dans la figure 3.12, pour chaque profondeur de tumeur étudiée, en fonction du rayon du modérateur et de sa composition.

Lorsque la tumeur est située à 1 cm de profondeur, la dose biologique par neutron source pour un modérateur de composition 3 est supérieure à la dose biologique par neutron source pour un modérateur de composition 1 ou 2, lorsque le rayon est compris entre 15 et 20 cm. À partir de 3 cm de profondeur, la dose biologique dans la tumeur est supérieure avec la composition 3 à la dose calculée lorsque le modérateur est composé de la composition 1 ou 2, quel que soit le rayon du modérateur.

La comparaison de ces résultats avec ceux du calcul de la dose biologique $D_{B,w}$ par neutron source indique que la dose secondaire dans la tumeur est plus importante lorsque la composition du modérateur contient du fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium. L'étude de la dose biologique par neutron source dans les tissus sains ainsi que la mise en perspective de cette dose avec la dose biologique dans la tumeur sont alors nécessaires pour estimer les paramètres optimaux permettant de maximiser la dose dans la tumeur tout en limitant la dose dans les tissus sains.

3.3.1.2 Dose biologique dans les tissus sains

La variation de la dose biologique par neutron source dans les tissus sains en fonction de la position de la tumeur étant inférieure à 3 % (en pourcentage relatif), les résultats sont présentés pour une position de la tumeur fixée arbitrairement et dont les observations pourront être étendues aux autres positions de la tumeur dans le fantôme.

Les résultats du calcul de la dose biologique par neutron source dans les tissus sains sont

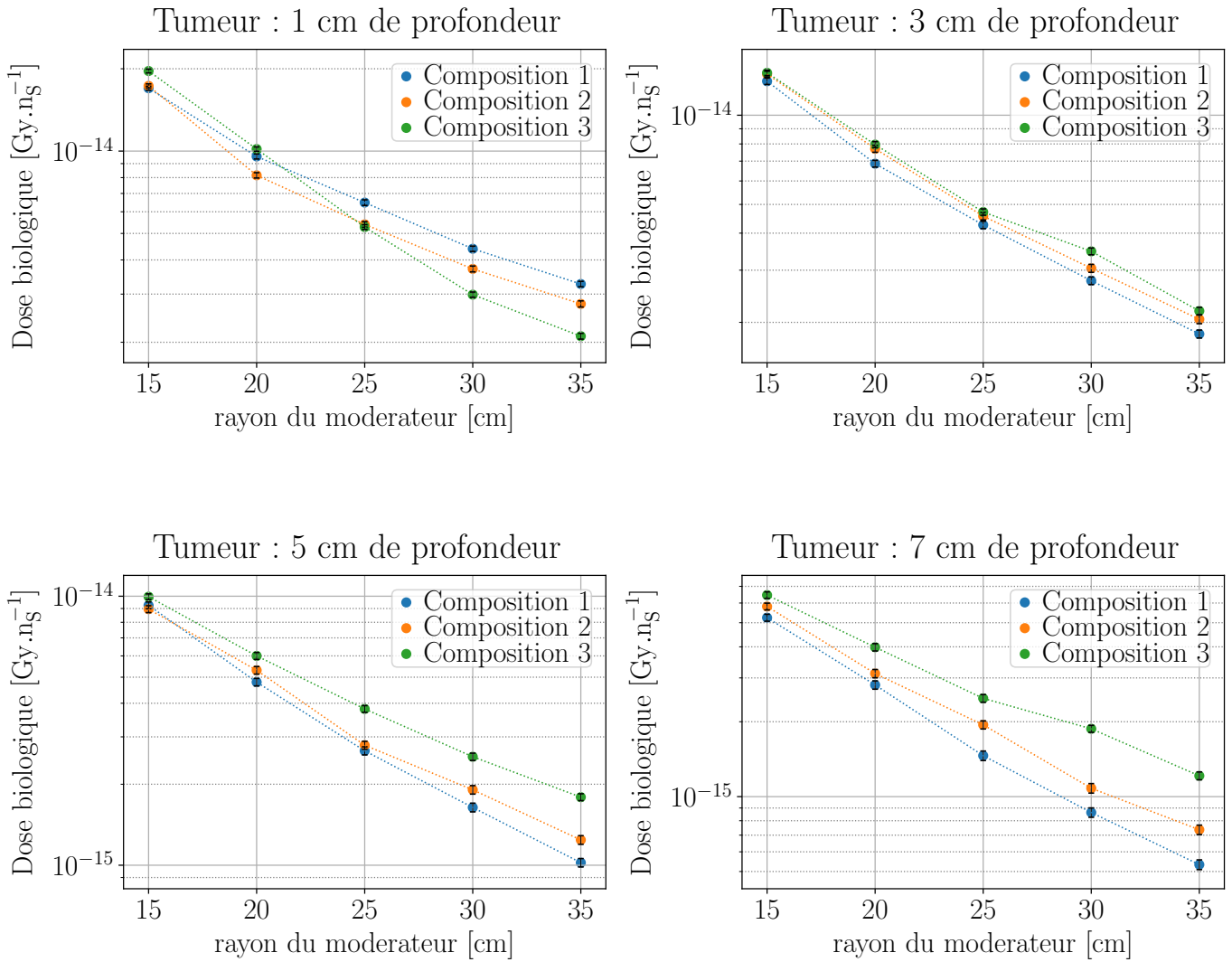


FIGURE 3.12 – Dose biologique par neutron source [Gy.n_s⁻¹] dans la tumeur, pour chaque profondeur étudiée, en fonction du rayon du modérateur et de sa composition (composition 1 = eau lourde ; composition 2 = eau lourde et fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium ; composition 3 = fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium).

présentés dans la figure 3.13, pour chaque tissu, en fonction du rayon du modérateur et de sa composition dans le cas où la tumeur est située à 5 cm de profondeur.

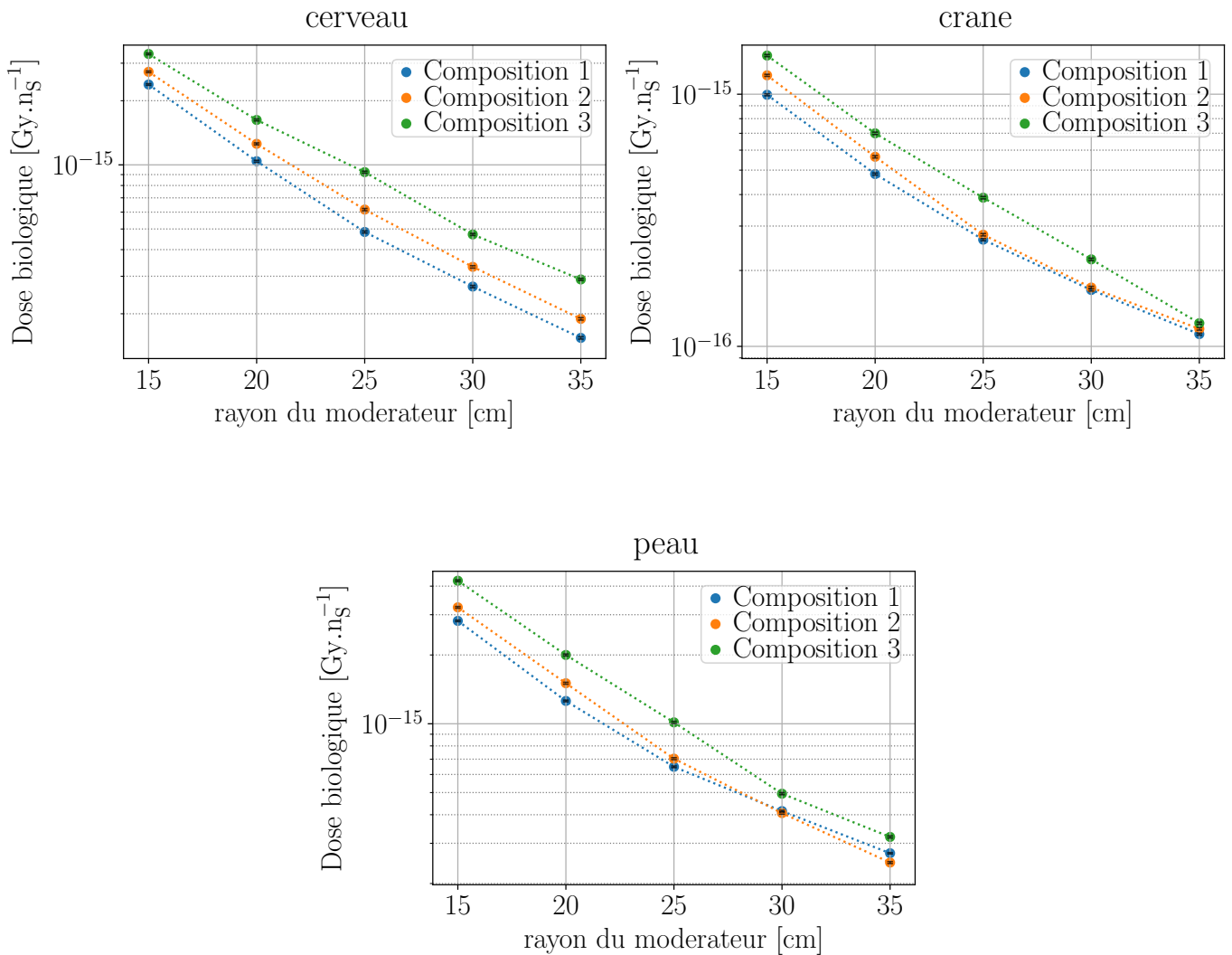


FIGURE 3.13 – Dose biologique par neutron source [Gy.n_s^{-1}] dans les tissus sains en fonction du rayon du modérateur et de sa composition (composition 1 = eau lourde; composition 2 = eau lourde et fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium; composition 3 = fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium), dans le cas où la tumeur est située à 5 cm de profondeur dans le fantôme.

Pour tous les tissus sains, les modérateurs possédant la composition 3 induisent une dose biologique par neutron source supérieure à celle obtenue avec la composition 1 ou 2, quel que soit le rayon du modérateur. La composition 1 minimise la dose par neutron source sur les tissus en comparaison aux compositions 2 ou 3, à l'exception de la peau quand le rayon du modérateur devient supérieur à 30 cm où la composition du modérateur minimisant la

dose par neutron source devient la composition 2. Or quel que soit le rayon du modérateur, l'utilisation de la composition 1 induit un flux neutronique plus intense que les compositions 2 et 3 (voir tableau 3.8). La composition 3 induit un flux neutronique plus intense que la composition 2 quand le rayon du modérateur est supérieur ou égal à 25 cm. En moyenne, un neutron issu d'un modérateur avec la composition 3 ou 2 va induire un dépôt de dose plus important dans les tissus sains qu'un neutron issu d'un modérateur avec la composition 3. Cependant, comme explicité dans le paragraphe précédent, l'utilisation de la composition 3 induit une dose biologique plus importante dans la tumeur que l'utilisation des autres composition. Afin de mettre en perspective ces résultats, la section suivante s'intéresse au calcul du Gain Thérapeutique (GT).

3.3.2 Gain Thérapeutique

La définition du Gain Thérapeutique (GT) a été rappelée dans la section 3.1.6 comme le rapport entre la dose biologique totale dans la tumeur et la dose biologique totale dans le cerveau (voir équation 2.12). La dose biologique dans la tumeur est calculée pour une configuration donnée regroupant un rayon du modérateur et une profondeur dans les tissus étant fixés. Pour cette même configuration, la dose biologique dans le cerveau est calculée et le rapport des deux doses permet d'accéder au GT. La figure 3.14 regroupe les résultats obtenus, affichés pour chaque position de la tumeur dans le fantôme, en fonction du rayon du modérateur et de sa composition. La ligne en rouge représente un GT de 1, limite à partir de laquelle la dose biologique dans la tumeur devient inférieure à celle dans le cerveau.

Il est à noter que pour chaque profondeur de tumeur étudiée le GT croît lorsque le rayon du modérateur augmente. Une modulation plus importante entraîne un contraste plus fort entre la dose biologique dans le cerveau et la dose biologique dans la tumeur quel que soit la composition et la position de la tumeur dans les tissus.

Lorsque le centre de la tumeur est situé entre 1 et 5 cm de profondeur, le GT est plus élevé avec un modérateur de composition 1 en comparaison des autres compositions, quel que soit le rayon du modérateur. Pour ces positions, l'ajout du fluorure d'aluminium combiné à l'aluminium entraîne une augmentation de la dose biologique dans les tissus sains plus importante que l'augmentation de la dose biologique dans la tumeur. L'agrandissement du modérateur, dans la limite de notre champ d'étude de 15 cm de rayon à 35 cm de rayon, ne permet pas d'inverser cette tendance pour une tumeur localisée jusqu'à 5 cm de profondeur dans le fantôme. Cependant à 7 cm de profondeur, le contraste entre la dose biologique dans la tumeur et la dose biologique dans le cerveau est plus élevée avec une composition 2 quand le modérateur possède un rayon de 25 cm. Au delà de ce rayon et pour la même profondeur de tumeur, la composition 3 permet d'obtenir le GT le plus avantageux.

Dans note champ d'étude, l'utilisation de l'eau lourde apporte le contraste le plus élevé pour des tumeurs centrées jusqu'à 5 cm de profondeur dans les tissus. À 7 cm de profondeur, le GT est maximisé lorsque le modérateur est uniquement composé de fluorure d'aluminium combiné à l'aluminium.

Il est à noter que la peau est le tissu sain le plus exposé puisque la dose biologique par neutron source dans la peau est supérieure à celle dans le cerveau et le crâne quel que soit

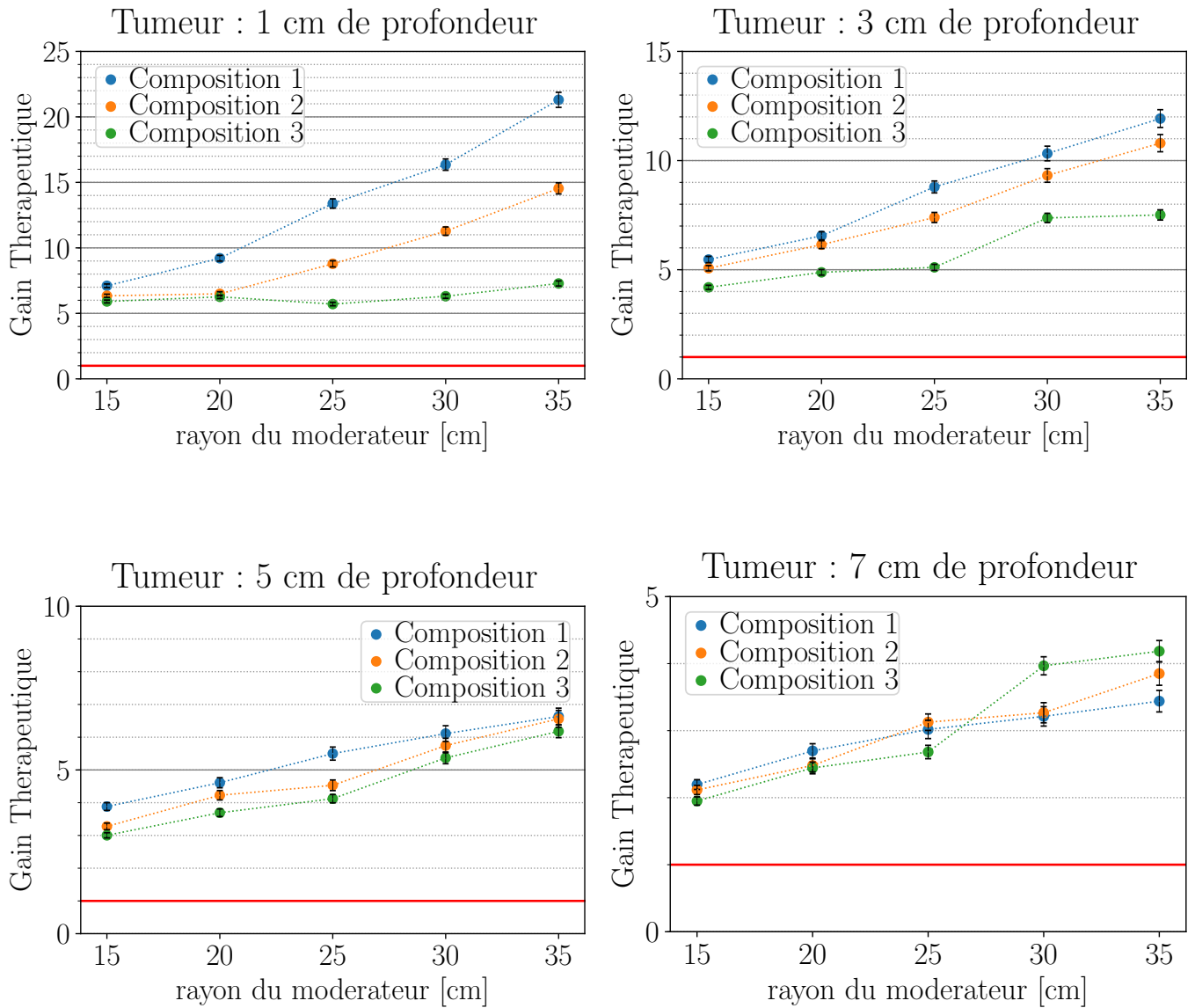


FIGURE 3.14 – Gain thérapeutique, défini comme le rapport entre la dose biologique dans la tumeur et la dose biologique dans le cerveau, en fonction du rayon du modérateur et de sa composition (composition 1 = eau lourde ; composition 2 = eau lourde et fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium ; composition 3 = fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium), pour chaque profondeur de la tumeur étudiée.

la configuration étudiée. Cependant, le cerveau représente le tissu sain ayant les limites de dose totale et de dose locale (*peak dose*) les plus faibles. L'utilisation de la dose biologique dans le cerveau lors du calcul du GT reste pertinent. Néanmoins, l'estimation du GT en tant que rapport entre la dose biologique par neutron source dans la tumeur et la dose biologique

par neutron source dans la peau permet d'apporter des conclusions similaires. En effet, la composition 1 induit le GT le plus élevé pour une tumeur à 1 cm et 3 cm de profondeur, quel que soit le rayon du modérateur. Lorsque la tumeur est à 5 cm de profondeur, la composition 1 induit un GT plus élevé pour un rayon de modérateur inférieur ou égal à 25 cm. À cette même profondeur et pour 30 et 35 cm de rayon, la composition 2 engendre un GT plus élevé que les autres compositions. Elle permet d'obtenir la valeur maximale du GT pour une tumeur à 5 cm de profondeur lorsque le rayon du modérateur est de 35 cm. À 7 cm de profondeur le schéma est identique au GT utilisant la dose biologique dans le cerveau : à partir de 30 cm la composition 3 permet d'obtenir le GT le plus élevé et celui-ci est maximal à 35 cm de rayon dans cette configuration.

Mais l'utilisation de rayons plus grands entraîne une diminution de l'intensité neutronique directement liée au temps de traitement. Le GT ne prend pas en compte la limite temporelle associée au traitement ainsi que la distribution locale de la dose dans les tissus sains. Ces aspects sont considérés dans l'établissement de la dose potentielle maximale dans la tumeur, calculée à l'aide de l'estimation des doses limites dans les tissus sains.

3.3.3 Estimation de la dose maximale dans la tumeur et du temps de traitement équivalent

De manière générale, on souhaite obtenir une dose dans la tumeur comprise dans une plage définie entre 30 et 50 Gy[RBE] afin d'obtenir des résultats du même ordre de grandeur que dans la littérature [74].

Dans cette sous-section est aussi introduite la limite usuelle de temps de traitement en BNCT fixée à 60 minutes. Cette limite est établie afin de pouvoir considérer une concentration en ^{10}B stable dans la tumeur pendant la durée du traitement [77].

3.3.3.1 Limite imposée par la dose totale maximale dans les tissus

Une dose maximale dans la tumeur peut être estimée à partir de la dose limite dans le cerveau. La limite de dose moyenne sur la totalité du cerveau est estimée à $6,2 \pm 1$ Gy[RBE]. Cette dose est associée à une probabilité de 50 % de développer un syndrome de somnolence (toxicité subaiguë) pour le patient, selon les conclusions de l'essai clinique Harvard-MIT publiées dans [75].

La figure 3.15 regroupe les résultats obtenus de doses maximales dans la tumeur équivalentes à 6,2 Gy[RBE] dans le cerveau, affichés pour chaque position de la tumeur dans le fantôme, en fonction du rayon du modérateur et de sa composition. A chaque courbe caractéristique d'une composition est associée une plage de valeurs correspondant aux doses maximales dans la tumeur obtenues en prenant en compte l'incertitude de ± 1 Gy sur la limite de 6,2 Gy[RBE] dans le cerveau, ce qui correspond à un intervalle de dose dans le cerveau allant de 5,2 à 7,2 Gy[RBE]. Chaque point est annoté d'une valeur qui représente l'estimation du temps de traitement, exprimé en minutes, comme le rapport du nombre de neutrons nécessaires à l'obtention de 6,2 Gy[RBE] dans le cerveau et le nombre de neutrons

produits par unité de temps au niveau de la source. Ce temps est calculé à partir des conditions optimales considérées pour la cible de beryllium développée (soit 20 mA de courant) et un rendement neutronique de $2,97 \cdot 10^{11}$ n/mC.

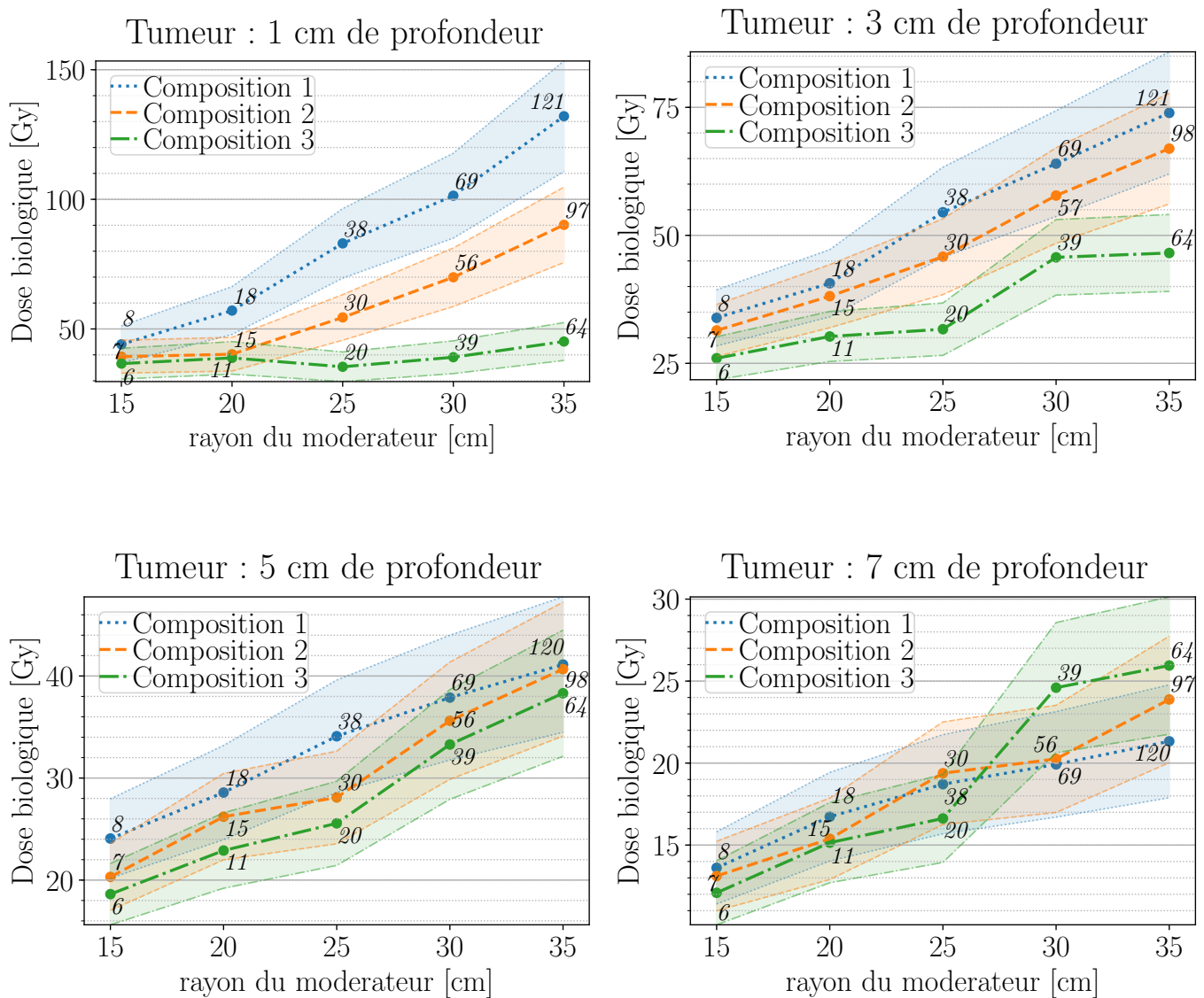


FIGURE 3.15 – Dose dans la tumeur (Gy[RBE]) équivalent à une dose totale dans le cerveau de 6,2 Gy[RBE], en fonction du rayon du modérateur et de sa composition (composition 1 = eau lourde ; composition 2 = eau lourde et fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium ; composition 3 = fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium), pour chaque profondeur de la tumeur étudiée. Le temps associé à chaque configuration est affiché en italique sur le point considéré.

La dose biologique totale dans la tumeur augmente avec le rayon du modérateur, quel que

soit la composition de celui-ci ou la position de la tumeur dans les tissus sains. On remarque que l'écart entre la dose dans la tumeur pour 5,2 Gy[RBE] dans le cerveau et la dose dans la tumeur pour 7,2 Gy[RBE] dans le cerveau (représenté graphiquement comme la largeur de la plage colorée) augmente lorsque le rayon du modérateur augmente. Lorsque la dose dans le cerveau est fixée, l'augmentation du rayon du modérateur induit une augmentation de la dose induite dans la tumeur. Ces observations sont en accord avec une augmentation du GT lorsque le rayon du modérateur augmente.

Lorsque la tumeur est située entre 1 et 5 cm de profondeur dans le fantôme, la composition associée aux valeurs de doses les plus élevées dans la tumeur est la composition 1. Toujours dans cet intervalle de profondeur de la tumeur et pour une composition donnée, la dose dans la tumeur est maximale lorsque le rayon est de 35 cm. À 7 cm de profondeur, la composition 3 donne la valeur de dose la plus élevée de dose totale dans la tumeur, pour un rayon de 35 cm également.

Cependant si l'on ajoute le critère d'un temps de traitement inférieur à 1 h, on remarque que les modérateurs avec les rayons les plus élevés ne sont pas adaptés bien qu'ils permettent de délivrer la dose la plus importante dans la tumeur. Le temps de traitement pour une composition donnée et un rayon fixé ne varie pas en fonction de la profondeur de la tumeur puisqu'il est calculé à partir du nombre de neutrons provenant de la source nécessaires pour obtenir la dose tolérable maximale dans le cerveau et la production du nombre de neutrons au niveau de la source par unité de temps. Hors la dose biologique par neutron source dans le cerveau varie extrêmement peu en fonction de la profondeur de la tumeur pour une configuration (composition et rayon du modérateur) donnée (voir section 3.3.1.2).

Pour la composition 1, le temps de traitement est inférieur à 1 h lorsque le rayon du modérateur est compris entre 15 et 25 cm. Pour cette composition, le modèle de modérateur de 25 cm de rayon correspond à la valeur maximale de dose biologique dans la tumeur qu'il est possible d'administrer en moins d'une heure.

Pour les compositions 2 et 3, le temps de traitement est inférieur à 1 h lorsque le rayon du modérateur est compris entre 15 et 30 cm. Les modèles de modérateur de 30 cm de rayons correspondent aux doses dans la tumeur les plus élevées pour ces compositions.

Selon les critères établis, aucun modèle n'apporte des résultats suffisants pour convenir au traitement d'une tumeur à 7 cm de profondeur, les doses ne dépassant pas les 25 Gy[RBE] pour une heure de traitement quelle que soit la composition et le rayon du modérateur.

Pour les tumeurs situées entre 1 et 5 cm de profondeur, deux modèles de modérateurs peuvent être considérés comme les plus adaptés au traitement de ces tumeurs : le modèle de modérateur de composition 1 et de 25 cm de rayon et le modèle de modérateur de composition 2 et de 30 cm de rayon. Ces modèles seront respectivement notés [composition 1 ; 25 cm] et [composition 2 ; 30 cm] pour faciliter la lecture de la suite de ce chapitre. Le temps de traitement est de 38 minutes pour le modèle [composition 1 ; 25 cm] et de 56 minutes pour le modèle [composition 2 ; 30 cm].

Pour un temps de traitement 1,5 fois plus long, le modèle [composition 2 ; 30 cm] délivre 3,2 Gy[RBE] de plus que le modèle [composition 1 ; 25 cm] pour une tumeur située à 3 cm de profondeur et 1,5 Gy[RBE] de plus pour une tumeur située à 5 cm de profondeur. Pour une

tumeur à 1 cm de profondeur, le modèle [composition 1 ; 25 cm] délivre 13 Gy[RBE] de plus que le modèle [composition 2 ; 30 cm] (correspondant à 19 % de dose en plus).

Cependant la dose induite dans la tumeur à 1 cm de profondeur pour le modèle [composition 2 ; 30 cm] est estimée à 70 Gy[RBE], ce qui est au dessus de la plage des 30-50 Gy[RBE] initialement souhaitée. De plus les objectifs étant concentrés sur le traitement de tumeurs non-superficielles et profondes, les résultats obtenus aux positions les plus profondes dans les tissus sont d'avantage considérés que ceux à 1 cm de profondeur pour l'optimisation du modérateur.

L'étude de la dose maximale dans la tumeur lorsque la dose tolérable dans le cerveau est majorée permet donc de cibler deux modèles de modérateurs : le modèle de modérateur de composition 1 et de 25 cm de rayon (noté [composition 1 ; 25 cm]) et le modèle de modérateur de composition 2 et de 30 cm de rayon (noté [composition 2 ; 30 cm]).

La sous-section suivante s'attarde sur le calcul de la *peak dose* (estimation locale de la dose) pour ces deux modèles sélectionnés. L'objectif est d'obtenir la valeur de dose dans la tumeur correspondant à la limite locale de la dose dans le cerveau à ne pas dépasser.

3.3.3.2 Limite imposée par la *peak dose* maximale dans les tissus

La *peak dose* est définie comme la dose dans 1 cm^3 de tissu. C'est une évaluation locale de la dose dans le cadre des traitements en BNCT. Des caractérisations expérimentales ont permis de définir une *peak dose* limite dans le cerveau et dans la peau.

La limite de *peak dose* dans le cerveau est de $14,1\pm 1,8$ Gy[RBE] [75]. Elle correspond à la dose à partir de laquelle la probabilité de somnolence comme effet secondaire est de 50%.

Bien que l'analyse des fichiers PTRAC et les compteurs MCNP permettent d'obtenir l'information sur les valeurs de dose à l'échelle locale, la configuration considérée dans la littérature pour le calcul de la limite de *peak dose* dans le cerveau est reproduite ici. Cela permet de comparer les résultats obtenus dans les mêmes conditions. La dose biologique par neutron source est évaluée dans une cellule sphérique d'environ 1 cm^3 (0,62 cm de rayon) à des profondeurs de 2, 3, 4, 5, 6 et 8 cm dans le fantôme. Cette évaluation est réalisée pour les deux configurations sélectionnées précédemment : [composition 1 ; 25 cm] et [composition 2 ; 30 cm]. La figure 3.16 représente les valeurs obtenues de la dose locale dans le cerveau (calculée dans 1 cm^3 de tissu) en fonction de la profondeur dans le fantôme.

Pour les deux configurations étudiées, la cellule positionnée à 2 cm de profondeur est associée à la valeur de *peak dose* la plus élevée. À partir de cette valeur est calculée le nombre de neutrons provenant de la source nécessaires pour atteindre la valeur limite de $14,1\pm 1,8$ Gy[RBE] dans cette cellule. Le calcul de la dose maximale dans la tumeur est réalisé en multipliant ce nombre par la dose biologique par neutron provenant de la source dans la tumeur pour la configuration donnée.

Les valeurs obtenues sont présentées dans le tableau 3.9, l'incertitude sur chaque valeur étant directement liée à l'incertitude sur la valeur de la *peak dose* limite dans le cerveau.

Lorsque la dose locale dans le cerveau atteint la limite tolérable ($14\pm 1,8$ Gy[RBE]) la dose

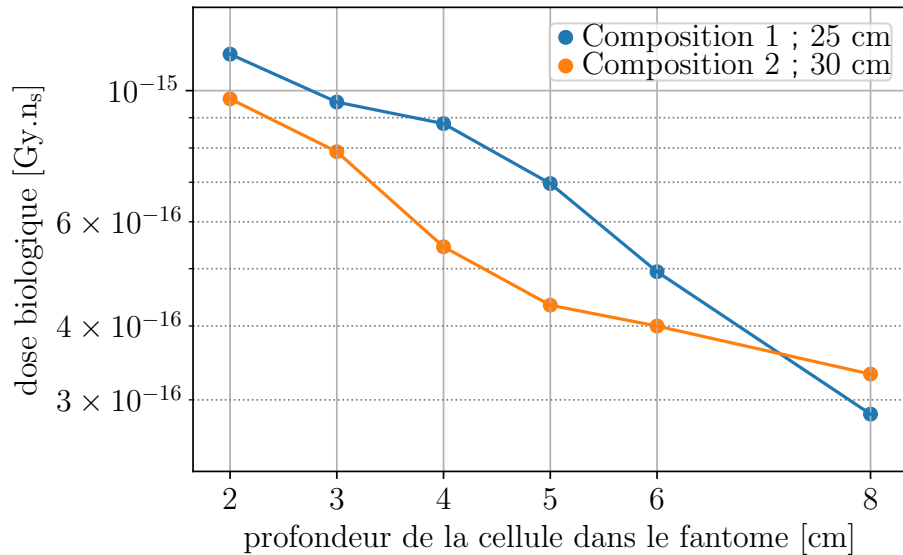


FIGURE 3.16 – Estimation de la dose [Gy.n_s^{-1}] dans 1 cm^3 de tissu (*peak dose*) en fonction de la profondeur dans le fantôme pour les deux modèles de modérateur retenus : [composition 1 ; 25 cm] et [composition 2 ; 30 cm]. Toutes les positions sont comprises dans le cerveau.

Configuration	Profondeur de la tumeur dans les tissus [cm]			
	1	3	5	7
Composition 1 ; R = 25 cm	$78,8 \pm 10,1$	$51,8 \pm 6,7$	$32,4 \pm 8,3$	$17,75 \pm 4,8$
Composition 2 ; R = 30 cm	$53,6 \pm 6,9$	$44,0 \pm 5,7$	$27,57 \pm 3,5$	$15,62 \pm 2,0$

TABLE 3.9 – Dose maximale (Gy[RBE]) dans la tumeur lorsque la *peak dose* dans le cerveau atteinte $14,1 \pm 1,8 \text{ Gy[RBE]}$ pour les deux configurations : modèle de modérateur avec la composition 1 (D_2O) et un rayon de 25 cm ; modèle de modérateur avec la composition 2 ($\text{Al/AlF}_3 + \text{D}_2\text{O}$) et un rayon de 30 cm.

dans la tumeur est inférieure à celle obtenue lorsque la dose totale dans le cerveau atteint la limite tolérable ($6,2\pm 1$ Gy[RBE]). La limite imposée à l'échelle locale est plus contraignante que la limite imposée à l'échelle globale.

Le temps de traitement associé à la configuration [composition 1 ; 25 cm] est de 34 minutes et celui associé à la configuration [composition 2 ; 30 cm] est de 41 minutes (toujours selon les conditions impliquant un courant de 20 mA et un rendement neutronique de $2,97\cdot 10^{11}$ n/mc).

Quelle que soit la profondeur de la tumeur, la configuration [composition 1 ; 25 cm] induit une dose plus importante dans la tumeur que la configuration [composition 2 ; 30 cm] lorsque la dose locale dans le cerveau atteint la limite tolérable. En considérant l'intervalle de dose obtenu, la configuration [composition 1 ; 25 cm] permet d'obtenir des valeurs de doses suffisantes jusqu'à 5 cm de profondeur (comprises dans la plage initialement souhaitée, allant de 30 à 50 Gy[RBE] ou supérieures) pour un temps de traitement de 34 minutes (inférieur aux 60 minutes représentant la durée maximale de traitement).

Pour ce modèle du modérateur, les paramètres caractéristiques recommandés par l'IAEA ont été évalués. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.10.

Paramètre	Recommandation	Valeurs obtenues pour notre modèle
ϕ_{epi} (n.cm ² .s ⁻¹)	> 1,00E+09	$3,23\cdot 10^8$
D_{fast} / ϕ_{epi} (Gy.cm ²)	< 2,00E-13	$2,35\cdot 10^{-13}$
D_{γ} / ϕ_{epi} (Gy.cm ²)	< 2,00E-13	$5,34\cdot 10^{-14}$
ϕ_{th} / ϕ_{epi}	< 0,05	1,24
J_{tot} / ϕ_{tot}	> 0,7	0,52

TABLE 3.10 – Valeurs obtenues pour notre modérateur comparées aux valeurs recommandées par l'IAEA des caractéristiques d'un champ neutronique adapté pour les thérapies par capture neutronique

Malgré les performances de ce modèle de modérateur, l'intensité du flux neutronique épithermique est inférieure à la valeur recommandée et l'observable liée à la dose rapide dans l'air (D_{fast} / ϕ_{epi}) est légèrement supérieure à la valeur recommandée. On remarque que la valeur du rapport entre le flux thermique et le flux épithermique est plus élevée que la recommandation, ceci est dû en raison de l'objectif même de notre modèle de modérateur qui est de favoriser les neutrons moins énergétiques.

Cependant, ces recommandations ont été élaborées pour contrôler l'ajustement des réacteurs de recherche à leur utilisation en BNCT. Ils ont été calculés ici à titre de comparaison mais ne sont pas considérés comme déterminants pour la validité de l'étude. Les paramètres potentiellement issus du rapport de la conférence ayant eu lieu en juillet 2020 seront à étudier pour alimenter la validité de cette étude.

Pour la position angulaire à 0° par rapport à l'axe Z de la géométrie, le modèle de modérateur optimisé selon les paramètres de notre étude est le modérateur composé d'eau lourde (composition 1) et de 25 cm de rayon.

Les résultats préliminaires obtenus lorsque le fantôme est situé à 45° par rapport à l'axe

Z de la géométrie sont présentés dans la sous-section suivante.

3.3.4 Comparaison des principaux résultats obtenus à 0° et à 45°

L'objectif de cette sous-section est de présenter les résultats préliminaires obtenus dans la configuration à 45° . La configuration à 45° est représentée sur la figure 3.17.

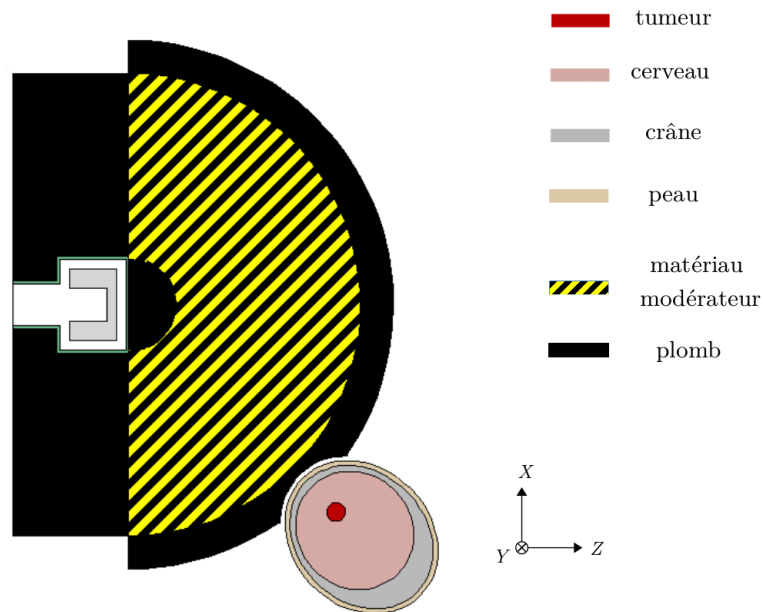


FIGURE 3.17 – Schéma du plan de coupe du modèle du modérateur étudié avec la présence du fantôme de Snyder modélisé incluant une tumeur sphérique de 1 cm de rayon à 5 cm de profondeur (rayon du modérateur = 25 cm) lorsque le fantôme est placé à 45° par rapport à l'origine de la source neutronique (configuration angulaire à 45°).

La figure 3.18 représente les valeurs de dose dans la tumeur obtenues lorsque la limite globale dans le cerveau est atteinte dans cette configuration, lorsque la tumeur est située entre 1 et 5 cm de profondeur dans les tissus.

Dans cette configuration la valeur de la dose dans la tumeur est inférieure à la valeur obtenue pour la configuration à 0° , lorsque la dose totale dans le cerveau atteint la limite tolérable.

Les tendances restent similaires : l'augmentation du rayon du modérateur permet d'augmenter la dose dans la tumeur lorsque la dose dans le cerveau est fixée ce qui signifie que le GT augmente avec le rayon. De plus les relations entre les compositions sont aussi inchangées : la composition 1 induit une dose plus importante que la composition 2 et la composition 3 induit la plus petite dose sauf à 5 cm de profondeur lorsque le rayon est élevé (35 cm).

Cependant, le critère limite d'une heure de traitement oriente le choix du modèle optimal de modérateur dans cette configuration sur le modérateur d'eau lourde (composition 1) avec

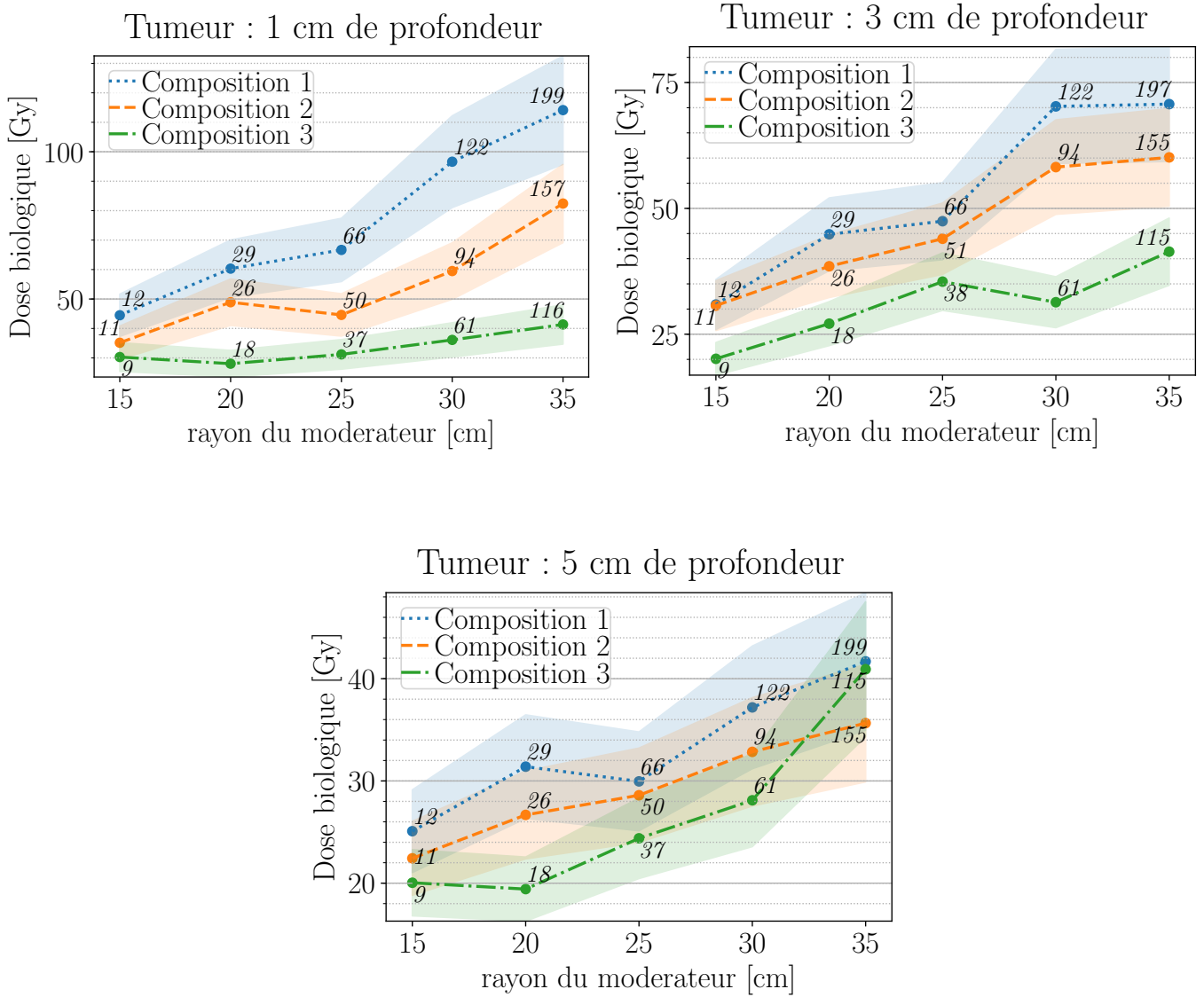


FIGURE 3.18 – Dose dans la tumeur équivalent à une dose totale dans le cerveau de 6,2 Gy[RBE], en fonction du rayon du modérateur et de sa composition (composition 1 = eau lourde ; composition 2 = eau lourde et fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium ; composition 3 = fluorure d'aluminium combiné à de l'aluminium), pour chaque profondeur de la tumeur étudiée et pour la configuration à 45°. Le temps associé à chaque configuration est affiché en italique sur le point considéré.

un rayon de 20 cm. Le rayon du modèle optimisé pour la configuration à 45° est inférieur au rayon du modèle optimisé pour la configuration à 0°. Le temps de traitement de 29 minutes associé au modèle [composition 1 ; 20 cm] est aussi inférieure au modèle optimisé à 0°. Ce modèle [composition 1 ; 20 cm] induit des doses dans la tumeur comprises entre 30 et 50 Gy[RBE] pour des tumeurs situées entre 1 et 5 cm de profondeur dans les tissus.

Ces premiers résultats sont à compléter de l'étude de la distribution de dose locale pour valider le modèle optimal à 45°, selon les limites de notre champ d'étude.

3.4 Bilan et conclusion générale du chapitre

L'objectif de cette étude était de déterminer les paramètres caractéristiques d'un modèle de modérateur adapté à la réaction ${}^9\text{Be}(d(1,45\text{ MeV}),n){}^{10}\text{B}$ et construit selon une demi-sphère, pour le traitement de tumeurs non-superficielles en AB-BNCT. Pour cela trois compositions de matériaux différentes ont été étudiées, avec un rayon variant de 15 à 35 cm pour la demi-sphère. L'évaluation de la dose biologique se fait dans un fantôme de tête (modèle Snyder) présentant une tumeur sphérique de 1 cm de rayon, située entre 1 et 7 cm de profondeur dans les tissus. La source neutronique implémentée dans la simulation reprend les données expérimentales sur la mesure des spectres neutroniques angulaires de la réaction ${}^9\text{Be}(d(1,45\text{ MeV}),n){}^{10}\text{B}$.

L'optimisation des caractéristiques du modèle de modérateur a été réalisée à partir des résultats obtenus sur le Gain Thérapeutique (GT), de la dose biologique maximale dans la tumeur en fonction de la limite tolérable de dose à l'échelle locale (dans 1 cm³) et globale (ensemble du volume) dans le cerveau et des temps de traitements équivalents. Les résultats complets et détaillés ont été présentés pour une configuration dite à 0°, dans laquelle le fantôme considéré est placé selon l'axe Z de la géométrie (axe du faisceau sur la cible). Dans cette configuration, le modèle optimisé selon les paramètres de cette étude est le modérateur composé d'eau lourde et de 25 cm de rayon. Ce modèle permet d'obtenir une dose biologique dans la tumeur comprise entre 30 et 80 Gy[RBE] pour des tumeurs situées entre 1 et 5 cm de profondeur, sans dépasser les limites tolérables de dose locale et globale dans le cerveau. Le temps de traitement pour cette configuration angulaire et ce modèle de modérateur est de 34 minutes, ce qui est inférieur au temps limite de 60 minutes à ne pas dépasser.

Pour une configuration à 45° (par rapport à l'axe Z), la dose biologique maximale dans la tumeur en fonction de la limite tolérable de dose globale a permis d'obtenir des résultats préliminaires sur le modèle de modérateur adapté à cette position angulaire du fantôme. En considérant la limite tolérable de dose dans le cerveau à l'échelle globale et un temps de traitement inférieur à 60 minutes, le modèle de modérateur d'eau lourde à 20 cm de rayon permet d'obtenir une dose dans la tumeur comprise dans l'intervalle de 30 à 50 Gy[RBE] (ou supérieure à ces valeurs) lorsque celle-ci est située entre 1 et 5 cm de profondeur. Le temps de traitement associé dans ce cas est de 29 minutes.

Cette étude paramétrique a permis d'établir un modèle de modérateur adapté à la réaction

${}^9\text{Be}(d(1,45\text{ MeV}),n){}^{10}\text{B}$ pour le traitement de tumeurs situées jusqu'à 5 cm de profondeur au moins. Ce modèle a été optimisé en considérant un fantôme située dans l'axe du faisceau sur la cible. La méthodologie développée lors de cette étude peut être appliquée à d'autres réaction de production neutronique. L'utilisation de la réaction ${}^9\text{Be}(d(1,45\text{ MeV}),n){}^{10}\text{B}$ a été encouragé par deux éléments importants : la caractérisation des spectres neutroniques angulaires de cette réaction ainsi que le développement (au stade expérimental) d'une cible innovante de ${}^9\text{Be}$ réalisée par notre équipe au sein du laboratoire.

On souhaite aussi faire mention du travail de Sébastien Chabod au LPSC qui a développé un algorithme qui permet d'optimiser un modèle de modérateur. Son objectif principal est de maximiser le contraste entre le dépôt de dose dans la tumeur et dans les tissus sains en fonction de la profondeur de la tumeur.

L'utilisation des mesures des spectres angulaires de cette réaction de production neutronique combinée à une nouvelle géométrie (sphérique) a permis d'ouvrir la possibilité de l'étude de la dose dans le fantôme en fonction de sa position angulaire par rapport à la source neutronique. Un premier modèle de modérateur adapté à une position angulaire du fantôme à 45° par rapport à la source neutronique a été présenté. Ces résultats sont considérés comme préliminaires puisqu'ils sont à compléter de l'étude de l'impact de la distribution de dose locale sur la dose dans la tumeur. De plus, ce modèle demi-sphérique de modérateur ouvre la possibilité d'utiliser un seul modérateur pour le traitement simultané de plusieurs patients. En effet, l'ensemble des positions angulaires reste à explorer et un modèle de modérateur optimisé pour les positions angulaires situées autour de 90° (et au delà) pourrait satisfaire l'ensemble des critères requis pour le traitement en BNCT.

Étude de la caractérisations d'un champ neutronique en AB-BNCT avec un détecteur μ TPC type MIMAC

Sommaire

4.1 Présentation du détecteur	102
4.1.1 Généralités	102
4.1.2 Principe de fonctionnement	102
4.1.3 Spécificité : l'anode pixélisée micromegas	105
4.2 Preuve de concept : le fantôme actif	106
4.2.1 Description du fantôme actif	106
4.2.2 Montage expérimental	107
4.3 Méthode d'analyse	111
4.3.1 Détection d'une capture neutronique sur le ^{10}B	112
4.3.2 Discrimination des différentes populations détectées	113
4.4 Conclusions	115

Le détecteur LNE-IRSN-MIMAC a été utilisé pour réaliser la mesure de spectres neutroniques selon 5 angles différents de la réaction $^9\text{Be}(d(1,45 \text{ MeV}),n)^{10}\text{B}$ [7]. Dans le chapitre 3, cette caractérisation d'un champ neutronique est utilisée dans les simulations pour la recherche d'un modérateur adapté à cette réaction, dans le cadre du traitement de tumeurs non-superficielles (de 3 à 7 cm de profondeur dans les tissus de la tête).

Dans ce chapitre une étude exploratoire est réalisée sur d'autres utilisations possibles d'un détecteur de type μ TPC type MIMAC dans le domaine de l'AB-BNCT. Ce détecteur permet déjà la caractérisation de champs neutroniques rapides, comme le montre notamment les résultats de la caractérisation de la réaction $^9\text{Be}(d(1,45 \text{ MeV}),n)^{10}\text{B}$ publiés dans [7]. L'objectif est de démontrer la possibilité d'utiliser un détecteur μ TPC type MIMAC en tant que fantôme actif pour la radiothérapie, dans une configuration dédiée à la mesure de champs neutroniques épithermiques. Cette caractérisation d'un champ de neutronique serait réalisée d'un point de vue dosimétrique. Le fonctionnement et les caractéristiques d'un détecteur μ TPC type MIMAC sont d'abord présentés dans ce chapitre. Puis, une preuve de concept de son utilisation

en tant que fantôme actif est présentée, exposant la méthode à suivre sur d'une expérience réalisée auprès d'un champ neutronique comportant des neutrons épithermiques.

4.1 Présentation du détecteur

4.1.1 Généralités

Une μ TPC (*micro Time Projection Chamber*) type MIMAC est une chambre à projection temporelle composée d'une anode pixélisée de type micromegas [78] et d'une électronique rapide (de 40 à 50 MHz) auto-déclenchante. Une chambre à projection temporelle est un détecteur gazeux soumis à un champ électrique, imposé au moyen d'une différence de potentiel entre une anode et une cathode [79]. Le laboratoire LMDN (Laboratoire de micro-irradiation, de Métrologie et de Dosimétrie des Neutrons - Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire) possède un prototype de μ TPC type MIMAC appelé LNE-IRSN-MIMAC.

La structure générale simplifiée du détecteur est présentée sur la figure 4.1. La grille au maillage micrométrique (micro-grille) sépare l'espace de dérive de l'espace d'amplification. Il est important de remarquer que le détecteur possède deux champs électriques distincts : une différence de potentiel ($E_{dérive}$) est présente entre la cathode et la grille micrométrique (aussi appelée micro-grille) située en amont de l'anode et une autre différence de potentiel ($E_{amplification}$) est présente entre la micro-grille et l'anode. Le principe de fonctionnement de ce détecteur est détaillé dans la sous-section suivante (4.1.2). La particularité du détecteur, qui réside en la présence d'une grille micrométrique couplée à une anode pixélisée, est présentée dans la sous-section 4.1.3.

4.1.2 Principe de fonctionnement

L'objectif est de pouvoir déterminer l'énergie des neutrons provenant de la source neutronique irradiant le détecteur. Lorsqu'un neutron interagit par collision élastique sur un des noyaux des atomes du gaz du détecteur, l'énergie du neutron incident peut être calculée selon l'équation :

$$E_n = \frac{(m_n + m_r)^2}{4 \cdot m_n \cdot m_r} \frac{E_r}{\cos^2(\theta)} \quad (4.1)$$

où E_n représente l'énergie du neutron avant l'interaction, E_r représente l'énergie cinétique du noyau de recul issu de l'interaction, m_r représente la masse de ce noyau et θ représente l'angle de diffusion entre la direction du neutron incident et la direction du noyau de recul dans le référentiel du laboratoire. Cette équation est obtenue d'après la conservation de l'impulsion et de la conservation de l'énergie lors de la collision élastique. Elle a déjà été présentée sous une forme équivalente dans le chapitre 4 (section 2.1). Les mesures de l'énergie cinétique du noyau de recul et de son angle de diffusion permettent d'obtenir l'estimation de l'énergie du neutron incident.

La détection d'un neutron par le détecteur peut se décomposer selon les étapes suivantes :

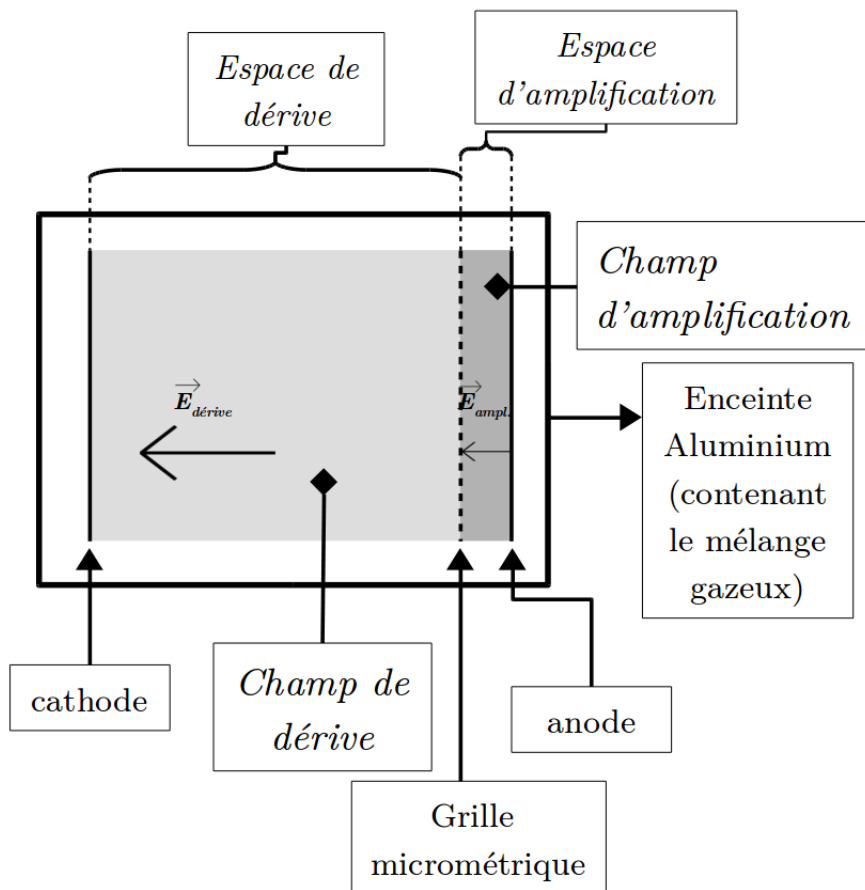


FIGURE 4.1 – Schéma simplifié de la structure d'un détecteur type μ TPC type MIMAC, les champs électriques appliqués sont mis en évidence en gras.

- A. **Interaction neutronique** : le neutron effectue une collision élastique sur un des noyaux des atomes du gaz du détecteur, ce noyau acquiert une énergie cinétique décrite selon l'équation 4.1. La probabilité d'interaction du neutron avec le mélange gazeux est reliée aux sections efficaces de chaque interaction possible sur les noyaux des atomes du gaz. Ces sections efficaces sont des fonctions de l'énergie du neutron.
- B. **Ionisation** : le noyau de recul ionise le gaz lors de son ralentissement. Son énergie cinétique est transférée en partie au milieu gazeux par formation de paires électrons-ions. Cette ionisation est appelée ionisation primaire. Lors de ce processus le phénomène de *quenching* en ionisation a lieu : la totalité de l'énergie cinétique disponible n'est pas transmise sous forme d'ionisation. L'énergie d'ionisation reçue par le milieu est donc inférieure à l'énergie cinétique du noyau de recul. Le calcul du facteur de *quenching* permet d'estimer l'énergie cinétique du noyau de recul à partir de l'information sur l'énergie d'ionisation transmise au milieu gazeux. Ce facteur dépend du gaz, de sa pression, de la masse et de l'énergie de la particule étudiée.
- C. **Dérive des charges** : le champ électrique imposé dans le détecteur va permettre la mise en mouvement des charges dans l'espace de dérive (voir figure 4.1). Les électrons migrent en direction de l'anode et les ions en direction de la cathode. Lors de cette dérive, les charges vont diffuser dans les 3 dimensions de l'espace. La diffusion selon un plan parallèle à l'anode est appelée diffusion transversale et la diffusion selon l'axe perpendiculaire à ce plan est appelée diffusion longitudinale. Ces diffusions sont caractérisées par un coefficient de diffusion et une vitesse de diffusion qui dépendent de la composition et de la pression du mélange gazeux ainsi que du champ électrique dans l'espace de dérive. Elles caractérisent en 3 dimensions les contours du nuage d'électrons (et d'ions) induit par l'ionisation du recul.
- D. **Passage de la micro-grille et amplification** : les électrons parviennent à l'espace d'amplification situé entre la micro-grille et l'anode. Le phénomène d'avalanche électronique permet de réaliser l'amplification des charges dans cet espace : le champ électrique élevé (de l'ordre d'une dizaine de kilovolts par centimètres) imposé entre la micro-grille et l'anode engendre une accélération des électrons suffisante pour qu'ils puissent ioniser le gaz à leur tour. L'avalanche électronique permet ainsi de multiplier les charges. Le nombre d'électrons collectés est proportionnel au nombre d'électrons issu de l'ionisation primaire (régime proportionnel). Le déplacement de ces charges induit un courant mesuré sur la micro-grille (située en amont de l'anode par rapport au déplacement des électrons). Le courant induit est proportionnel au produit scalaire du vecteur vitesse des charges libres et du champ électrique [80] [81]. La mesure de ce courant induit permet d'obtenir l'information sur l'énergie en ionisation perdue par le noyau de recul. Le produit de cette énergie et du facteur de *quenching* donne accès à l'énergie cinétique du noyau de recul issu de l'interaction du neutron avec le noyau du gaz du détecteur.

Le fonctionnement du détecteur est assuré par l'utilisation d'un gaz (ou mélange gazeux) qui possède les propriétés d'un gaz convertisseur et d'un gaz *quencheur*. Le gaz convertisseur doit contenir une proportion importante de noyaux cibles. Ces noyaux cibles sont définis à partir de la plage d'énergie étudiée et des informations disponibles sur les grandeurs caractéristiques des réactions nucléaires associées. Pour des neutrons dont l'énergie est de l'ordre du keV, les protons sont les noyaux cibles privilégiés. Leur nombre de masse permet de maxi-

miser le transfert d'énergie lors des collisions élastiques [82]. Le gaz *quencheur* est utilisé pour absorber les photons issus de l'excitation des électrons lors du phénomène d'avalanche électronique ayant lieu entre la micro-grille et l'anode.

La mesure du courant induit par le déplacement des charges dans l'espace d'amplification est réalisée sur la micro-grille à l'aide d'un préamplificateur de charges, assimilable à un circuit RC permettant d'intégrer le courant généré. Un convertisseur analogique-numérique (*flash Analog Digital Converter*) permet d'obtenir un profil de collection de charges par une lecture toutes les 20 ns du signal en sortie de préamplificateur (ce qui est équivalent à une fréquence d'échantillonnage de 50 MHz). Lorsque la différence entre l'amplitude d'un échantillon et l'amplitude de l'échantillon situé 16 échantillons plus tôt dépasse un seuil défini, l'acquisition d'un événement est déclenchée. L'ensemble du profil de collection de charges est alors enregistré et le passage de ce profil par un maximum permet de déterminer la fin d'un événement. Au delà de ce maximum, 128 échantillons sont encore enregistrés afin de valider la fin de l'événement.

La caractéristique du circuit RC assimilé au préamplificateur est ajustée pour que le temps de décroissance du préamplificateur soit suffisamment élevé pour enregistrer tout l'événement et suffisamment court pour ne pas enregistrer deux profils de collections de charges dans un événement (empilement). La différence obtenue entre le maximum et le minimum du signal de collection des charges correspond à l'amplitude du profil. Cette amplitude est affectée (de manière proportionnelle) par le convertisseur analogique-numérique à un des 4096 canaux disponibles. Ce procédé permet d'obtenir un spectre de l'énergie d'ionisation appelé spectre brut en l'absence d'étalonnage.

L'énergie cinétique du noyau de recul est donc déterminée au moyen de la mesure de l'ionisation produite dans le volume du détecteur et de l'information sur le facteur de *quenching*. Ce facteur est fortement non linéaire en fonction de l'énergie cinétique [83]. L'information sur la valeur de l'angle du recul est obtenue grâce à la pixélisation de l'anode permettant de remonter au profil 3D de la trace et dont les caractéristiques sont présentées dans la sous-section suivante.

4.1.3 Spécificité : l'anode pixélisée micromegas

Le détecteur μ TPC type MIMAC utilise une anode pixélisée recouverte d'une micro-grille et qui est caractérisée par la distance séparant ces deux éléments [78]. La présence de plots en silicium permet de maintenir une distance constante entre la micro-grille et l'anode sur l'ensemble de leurs surfaces [84]. La maîtrise de la distance entre la micro-grille et l'anode permet d'assurer un champ électrique uniforme dans l'espace d'amplification du détecteur. La taille réduite de cet espace (de l'ordre de la centaine de micromètres) permet de collecter rapidement les charges et ainsi d'éviter les problèmes d'empilement (détection d'autres signaux dans l'intervalle temporel du signal étudié) et de charge d'espace (accumulation des ions dans la zone d'amplification, qui est évitée ici en raison de la dimension de la zone permettant d'évacuer rapidement les ions). La taille des pixels de l'anode (200 μm de côté) permet de détecter des reculs de faible énergie possédant des traces de l'ordre de quelques millimètres.

La présence de la micro-grille induit une perte possible des électrons issus de l'ionisation primaire lors de leur passage de l'espace de dérive à l'espace d'amplification. Cependant un contraste élevé entre le champ électrique de dérive et le champ électrique d'amplification permet d'augmenter la transparence de la micro-grille, le passage de la micro-grille par ces électrons primaires est maximisé. Pour une micromegas de 256 μm avec un mélange gazeux composé d'hélium (^4He , 95%) et d'isobutane ($i\text{C}_4\text{H}_{10}$, 5%), la transparence de la micro-grille approche les 100 % lorsque le rapport entre les champs électriques est situé entre 0,002 et 0,01 [85]. Même si le mélange gazeux dans le détecteur diffère, cet intervalle de fonctionnement est conseillé pour ce modèle d'anode micromegas, qui est utilisé dans le détecteur LNE-IRSN-MIMAC.

La lecture des pixels n'est pas réalisée pixel par pixel. Les pixels d'une même rangée sont reliés entre eux par une piste de lecture. On compte alors 256 pistes de lecture en X et 256 pistes de lecture en Y. La position des pixels touchés est déterminée à l'aide du déclenchement en coïncidence de pistes X et Y. Cette approche permet de diminuer le temps de lecture en comparaison du temps de lecture nécessaire pour une lecture effectuée pixel par pixel.

Les 512 pistes de lecture de l'anode sont lues à l'aide de 8 circuits intégrés spécifiques (appelés ASICs pour *Application-specific integrated circuit*) toutes les 20 ns une fois qu'un événement a été dé. La synchronisation des ASICs est assurée par le fait que leurs horloges sont identiques. Le signal provenant de la grille est synchronisé avec le signal de l'anode pixélisée. Cette synchronisation des événements est effectuée par un réseau de portes programmables (appelé FPGA pour *Field-Programmable Gate Array*) qui reçoit les informations sur la lecture de la grille (provenant du convertisseur analogique-numérique) ainsi que la lecture des pistes (provenant des ASICs). Le FPGA déclenche l'acquisition complète d'un événement si des conditions fixées préalablement par l'utilisateur sont satisfaites.

La reconstruction en 3D des traces est possible grâce à l'échantillonnage de 50 MHz du signal reçu de l'anode pixélisée. Cette spécificité permet d'avoir accès à la mesure de l'angle de recul d'un événement, nécessaire au calcul de l'énergie du neutron incident (lors d'une interaction par collision élastique).

4.2 Preuve de concept : le fantôme actif

4.2.1 Description du fantôme actif

Le fantôme actif se caractérise par la combinaison d'un fantôme de radiothérapie et d'un détecteur de particules en un seul instrument. L'objectif est de prédéterminer la dose induite par les captures neutroniques sur le ^{10}B dans une tumeur lors d'un traitement en BNCT en caractérisant à l'aide du détecteur le nombre de captures dans le fantôme. Cette sous-section se concentre sur la présentation d'un détecteur μ TPC type MIMAC pour un fonctionnement en tant que fantôme actif. Le principe consiste à combiner un matériau représentatif des tissus humains (assimilable à un fantôme de radiothérapie, tel le polyéthylène) à la μ TPC type MIMAC à laquelle est ajoutée un dépôt contenant du ^{10}B et à soumettre l'ensemble

au champ neutronique que l'on souhaite caractériser. Le ^{10}B présent dans le dépôt peut être utilisé en tant qu'image du ^{10}B ajouté dans la tumeur lors du traitement BNCT.

Le détecteur LNE-IRSN-MIMAC est utilisé pour cette expérience. Il possède un dépôt de carbure de bore B_4C sur un support collé à la cathode, de caractéristiques connues (telle la concentration en ^{10}B et ses dimensions). Ce dépôt est composé de bore naturel, 20 % des atomes de bore dont il est composé sont donc des atomes de ^{10}B . En plaçant le détecteur dans un champ neutronique il est possible de calculer le nombre de captures réalisées sur les atomes de ^{10}B présents dans le dépôt. De cette estimation, il est possible de déduire le nombre de captures attendues dans une tumeur avec une concentration en ^{10}B fixée soumise au même champ neutronique dans le cadre de la thérapie. La profondeur de la tumeur dans les tissus peut être reproduite à l'aide de couches de polyéthylène de haute densité (PEHD) placées entre le détecteur et l'origine du champ neutronique.

L'épaisseur de l'enceinte du détecteur en aluminium, l'épaisseur du gaz présent entre l'enceinte et la cathode, l'épaisseur de la cathode ainsi que l'épaisseur du support sur lequel est placé le dépôt vont impacter le champ neutronique atteignant le dépôt présentant le ^{10}B . Une correction peut être apportée sur le taux de capture dans le dépôt pour considérer uniquement l'interaction du champ neutronique avec le PEHD (représentant la partie fantôme de radiothérapie du fantôme actif). Par simulation, il est possible de calculer le rapport entre le taux de capture dans le dépôt en présence des différentes épaisseurs citées et le taux de capture obtenu en l'absence de ces épaisseurs afin d'accéder à ce facteur correctif.

De plus, il est possible d'améliorer cette analogie en remplaçant une des extrémités de l'enceinte étanche par une plaque de PEHD et de compléter cette épaisseur par une épaisseur de PEHD équivalente à une profondeur donnée de tumeur dans les tissus. Un dépôt de bore de même concentration en ^{10}B que la concentration souhaitée dans la tumeur peut aussi être utilisé pour faciliter l'ensemble des calculs. La figure 4.2 représente un schéma en plan de coupe du détecteur adapté en fantôme actif dans le cas où l'enceinte est scellée avec un couvercle en PEHD ^a.

4.2.2 Montage expérimental

La caractérisation des produits de la réaction de capture neutronique sur le ^{10}B a déjà été réalisée avec le spectromètre Mimac-FastN (détecteur μTPC de type MIMAC) dans le cadre d'une étude sur la spectroscopie neutronique de 1 MeV à 15 MeV [86]. La figure 4.3 représente l'énergie d'ionisation mesurée des particules alpha ^4He et des noyaux de lithium ^7Li issus de la capture neutronique sur le dépôt de bore présent dans le détecteur Mimac-FastN dans un champ neutronique monoénergétique de 3 MeV modéré par 5 cm de PEHD (extrait de [86]). Le spectre obtenu est affiché selon le canal ADC du Flash-ADC.

Lors de cette étude, le détecteur μTPC type MIMAC a été utilisé dans une configuration adaptée à la détection de neutrons dont l'énergie est de l'ordre du MeV. Dans cette configuration, le gaz utilisé dans le détecteur est un mélange d'hélium (à 95%) et de dioxyde de carbone (à 5%) à 700 mbar.

^a. Ce matériau est considéré ici en raison de sa forme solide, cependant un fantôme en eau pourrait aussi être utilisé.

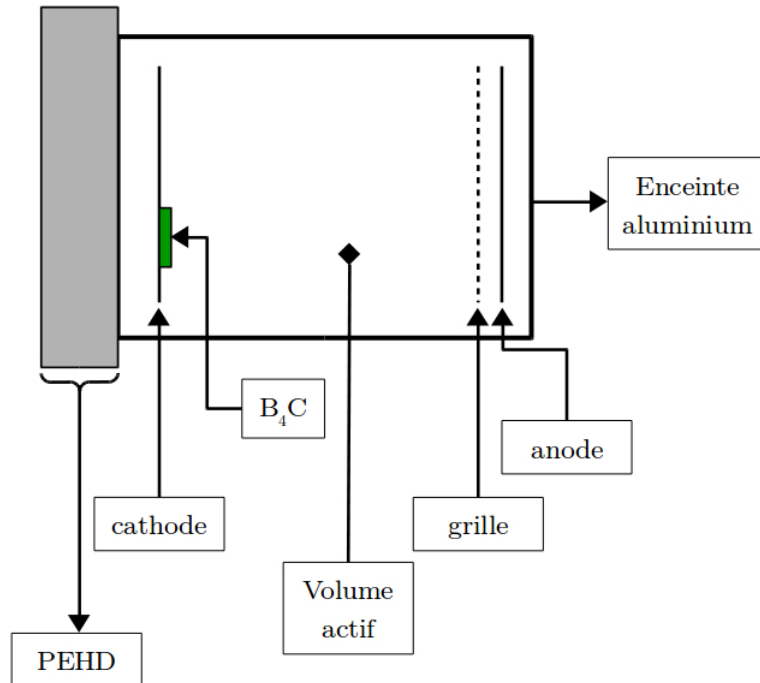


FIGURE 4.2 – Schéma simplifié du plan de coupe du détecteur LNE-IRS-N-MIMAC en tant que fantôme actif dans le cas où l'enceinte est scellée avec un couvercle en PEHD.

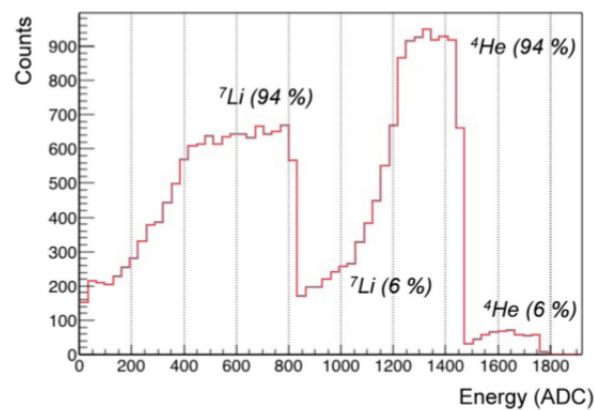


FIGURE 4.3 – Spectre en fonction du canal ADC des particules alpha et des noyaux de lithium produits de la capture neutronique sur le dépôt de B_4C présent dans le détecteur Mimac-FastN lors de l'irradiation par une source neutronique de 3 MeV modérée par 5 cm de PEHD.

L'objectif de l'expérience présentée dans ce chapitre est de démontrer qu'il est possible d'utiliser un μ TPC type MIMAC en tant que fantôme actif lorsque la configuration de celle-ci est adaptée à la détection de champs neutroniques épithermiques. Pour montrer l'adaptabilité du détecteur LNE-IRSN-MIMAC en tant que fantôme actif, on souhaite montrer qu'il est possible d'estimer le nombre de captures neutroniques sur le ^{10}B présent dans le dépôt lorsque le détecteur est soumis à un champ neutronique modéré. La configuration du détecteur adaptée à la caractérisation de champs neutroniques épithermiques implique notamment l'utilisation d'un mélange gazeux différent du mélange $\text{He} + \text{CO}_2$ avec lequel la caractérisation des produits de la capture neutronique sur le ^{10}B a déjà été réalisée. L'intérêt de cette expérience est de vérifier la possibilité d'utiliser une seule configuration du détecteur pour effectuer deux mesures distinctes et caractériser un champ neutronique épithermique donné.

Pour la détection de neutrons de l'ordre du keV, le gaz utilisé dans la μ TPC type MIMAC est un mélange d'isobutane (iC_4H_{10}) et de trifluorométhane (CHF_3) en proportions égales, à une pression de 30 mbar. L'isobutane (iC_4H_{10}) joue le rôle de gaz convertisseur et de gaz *quencheur*. Cependant la vitesse des électrons primaires dans ce gaz est trop importante comparée au temps d'échantillonnage pour permettre la reconstruction en 3D de la trace du recul nucléaire. Du trifluorométhane (CHF_3) est donc ajouté pour composer le mélange gazeux, permettant de ralentir la collection des électrons lors de leur dérive et ainsi d'améliorer la reconstruction de la trace du recul.

La source de ^{252}Cf de l'installation CEZANE de l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire) située sur le site de Cadarache est utilisée pour cette expérience. C'est une source de fission spontanée, caractérisée par une demi-vie de 2,645 ans. Le spectre neutronique de cette source de ^{252}Cf est représenté sur la figure 4.4. La source est placée au centre d'une sphère d'eau lourde de 150 mm de rayon afin de modérer le spectre neutronique. Cette diminution de l'énergie des neutrons issus de la source permet d'augmenter la probabilité de capture sur les atomes de ^{10}B du dépôt. La figure 4.5 représente le spectre en énergie de la source de ^{252}Cf modérée par la présence de l'eau lourde.

Une plaque de PEHD de 50 mm d'épaisseur est ajoutée entre le détecteur et la sphère d'eau lourde, afin d'augmenter la modération du flux neutronique issu de la source initiale. L'utilisation de la source de ^{252}Cf modérée par une sphère d'eau lourde de 150 mm de rayon et une plaque de PEHD de 50 mm d'épaisseur permet de se rapprocher expérimentalement de celle obtenue avec l'utilisation de la réaction de production neutronique $^9\text{Be}(\text{d}(1,45 \text{ MeV}), \text{n})^{10}\text{B}$ modérée par un modèle de modérateur d'eau lourde élaboré lors de l'étude numérique présentée dans le chapitre 3. Le schéma présenté dans la figure 4.6 rassemble l'ensemble des éléments de l'expérience.

La différence de potentiel entre la micro-grille et l'anode est identique à celle de la configuration utilisée pour la caractérisation d'une source monoénergétique à 27 keV exposée dans [82]. Ce champ électrique, qui est le champ d'amplification, conditionne le gain associé au détecteur. Dans cette configuration, le signal associé à la détection des particules alpha (issus de la capture neutronique) de 1,47 MeV (dans 94% des cas) et 1,77 MeV (dans 6% des cas) sature le préamplificateur. Seul le signal associé à la détection des noyaux de lithium issus de la capture neutronique à 1,01 MeV (6% des cas) et 840 keV (94% des cas) est collecté complè-

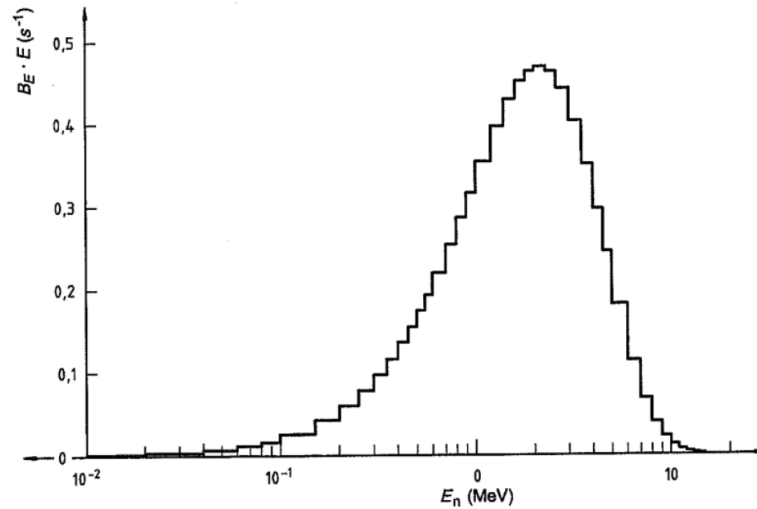


FIGURE 4.4 – Spectre de la source ^{252}Cf présente à l'installation CEZANE de l'IRSN, en unité de léthargie ($B_E = \Delta\Phi(E)/\Delta E$) [9].

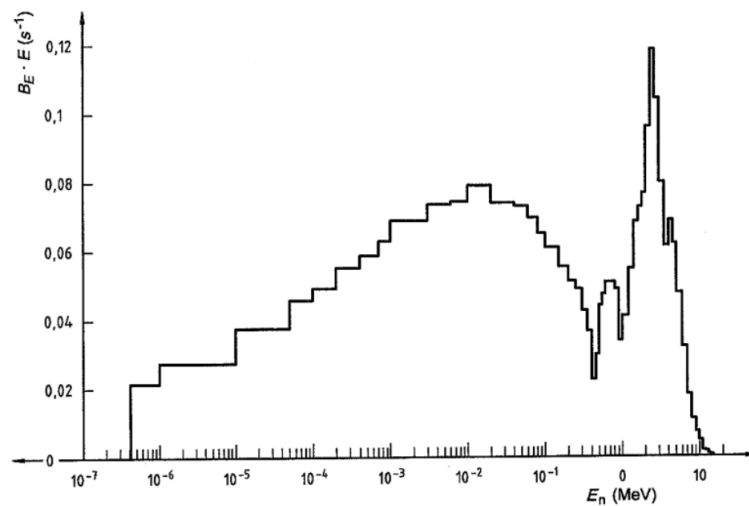


FIGURE 4.5 – Spectre obtenu lorsque la source de ^{252}Cf présente à l'installation CEZANE de l'IRSN est placée au centre d'une sphère d'eau lourde de 150 mm de rayon, en unité de léthargie ($B_E = \Delta\Phi(E)/\Delta E$) [9].

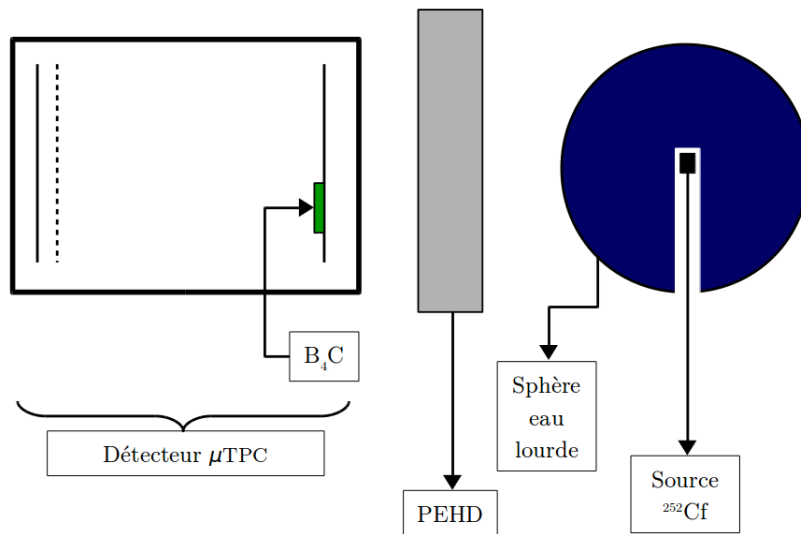


FIGURE 4.6 – Schéma simplifié du montage expérimental.

tement par le préamplificateur de charges sur la grille de la Micromégas. Cette détection avec la caractérisation complète de l'énergie des noyaux de lithium suffit à elle seule à compter le nombre de captures ayant lieu.

L'étalonnage peut être réalisé à partir de la limite supérieure en énergie de la population des noyaux de lithium (appelé aussi *end point*) issus de la capture, une fois celle-ci correctement identifiée et différenciée des autres événements détectés. Cette méthode a été utilisée pour réaliser l'étalonnage du détecteur lors de l'expérience réalisée dans [86]. Cependant dans notre cas, cet étalonnage n'est pas indispensable à l'estimation du taux de captures sur le ^{10}B dans le cadre de cette étude exploratoire autour du fantôme actif.

4.3 Méthode d'analyse

La méthode d'analyse de cette expérience peut être résumée selon les points clés suivants :

- A. la sélection des noyaux de lithium issus de la capture neutronique sur le ^{10}B présent dans le dépôt,
- B. le comptage de ces événements,
- C. l'estimation de l'efficacité des coupures (réalisée par simulation),
- D. la détermination du nombre de captures,
- E. la vérification de la cohérence du résultats par la comparaison du comptage du nombre de reculs de noyaux de lithium et du nombre de reculs de particules alpha issus du dépôt.

Dans cette dernière étape, le comptage du nombre de particules alpha est possible en additionnant le nombre de particules alpha issues du dépôt qui ne saturent pas le préamplificateur de charges au nombre de particules alpha issues du dépôt qui le saturent. Cette discrimination

peut être réalisée sur une observable permettant de dissocier les traces de particules alpha des autres événements qui peuvent saturer le préamplificateur.

L'estimation de l'efficacité des coupures s'effectue par simulation. Ces simulations n'ont pas pu être menées pendant la durée de cette thèse, mais sont nécessaires à la méthode décrite pour déterminer le nombre de captures neutroniques ayant lieu sur le ^{10}B présent dans le dépôt.

L'objectif de cette section est de détailler la discrimination de la population des noyaux de lithium provenant du dépôt, correspondant à la première étape de l'analyse. Une fois cette population identifiée, le comptage des événements se fait de manière immédiate en dénombrant cette population. Cependant, seule la première étape est détaillée dans ce chapitre pour mettre en avant la capacité de différenciation des événements en raison de la spécificité du détecteur.

4.3.1 Détection d'une capture neutronique sur le ^{10}B

L'objectif est de déterminer le nombre de captures sur le ^{10}B présent dans le dépôt sur la cathode du détecteur. Le comptage d'une capture peut être validé par la détection d'une trace de particule alpha (^4He) ou d'un noyau de lithium (^7Li) provenant du dépôt.

Le neutron ayant plus de probabilité d'être capturé par le ^{10}B à faible énergie cinétique (inférieure à 10 keV), l'énergie cinétique du neutron peut être considérée comme négligeable par rapport à l'énergie mise en jeu par la capture neutronique ($Q = 2,792$ MeV ou $Q = 2,310$ MeV, voir section 1.1.2). Le système $\{\text{neutron} + ^{10}\text{B}\}$ peut être supposé au repos dans le référentiel du laboratoire. Ainsi, lors d'une capture neutronique sur le ^{10}B , la particule alpha et le noyau de lithium sont émis dans des directions opposées (en raison de la conservation de l'impulsion). Ces particules sont émises de manière isotrope dans 4π . La figure 4.7 représente les deux possibilités de détection d'une capture neutronique pour un angle arbitraire dans le référentiel du laboratoire : dans le premier cas c'est la particule alpha qui atteint le volume actif, dans le deuxième cas c'est le noyau de lithium qui l'atteint. L'épaisseur du dépôt de B_4C est de 500 nm, ce qui permet de négliger la probabilité que l'un des produits de la capture neutronique ne soit entièrement absorbée dans le dépôt. L'épaisseur du support est de 1,5 mm (avec une distance de 3 mm entre les bords du dépôt et du support).

Puisqu'aucune direction angulaire (dans le référentiel du laboratoire) n'est privilégiée pour l'émission des produits de cette réaction nucléaire, la probabilité d'obtenir dans le détecteur la présence de l'une ou l'autre de ces particules est identique. Pour un nombre suffisamment élevé de captures, le nombre de noyaux de lithium provenant du dépôt et qui atteignent le volume actif du détecteur est identique au nombre de particules alpha provenant du dépôt et qui atteignent le volume actif du détecteur. Le nombre de captures neutroniques sur le ^{10}B peut donc être déterminé en sommant le nombre de particules alpha et de noyaux de lithium détectés dans le volume actif du détecteur ou en doublant le comptage d'une de ces deux populations. Cette dernière technique est employée dans notre méthode : l'objectif est de compter le nombre de noyaux de lithium et d'utiliser le comptage du nombre de particules alpha pour vérifier la valeur obtenue.

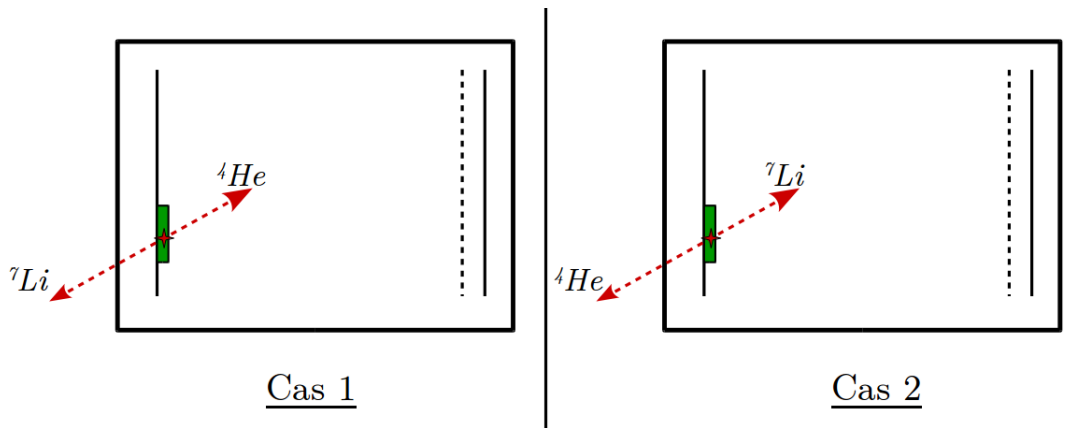


FIGURE 4.7 – Schéma représentant les deux possibilités pour la détection d'une capture neutronique sur le ^{10}B pour l'exemple d'un angle arbitraire dans le référentiel du laboratoire. Le cas 1 représente la situation où la trajectoire de la particule alpha (^4He) est comprise dans le volume actif du détecteur et la trajectoire du noyau de lithium (^7Li) est orientée en dehors de ce volume. Le cas 2 représente la situation où la trajectoire du noyau de lithium (^7Li) est orientée en direction le volume actif du détecteur et la trajectoire de la particule alpha (^4He) est orientée en dehors de ce volume. Il est à noter que les flèches pointillées représentent les directions associées à chacune des trajectoires des particules. Le noyau ^4He possède un parcours supérieure à celui du noyau de ^7Li en raison de leurs énergies et de leurs masses. Ils sont absorbés par le support (1,5 mm d'épaisseur) et le dépôt (de 500 nm d'épaisseur) lorsque qu'ils sont émis en direction de la cathode.

4.3.2 Discrimination des différentes populations détectées

Un code d'analyse permet de calculer des observables à partir des données acquises par le détecteur sur le profil de collection des charges d'un événement et l'échantillonnage temporel des pistes X et Y potentiellement déclenchées en coïncidence durant cet événement. Ces observables sont utilisées pour discriminer les différentes particules détectées dans le volume actif du détecteur. Ces particules peuvent être regroupées en 3 catégories principales :

- les reculs liés aux captures neutroniques sur le ^{10}B du dépôt de B_4C présent sur la cathode du détecteur, soit les noyaux de lithium et les particules alpha issus de cette réaction nucléaire ;
- les reculs liés aux collisions élastiques des neutrons sur les noyaux des atomes du mélange gazeux du détecteur ($\text{CHF}_3 + \text{iC}_4\text{H}_{10}$), soit principalement les protons de reculs et les carbones de reculs ainsi qu'une proportion relativement faible de reculs de fluors (en raison entre autre d'un rapport stœchiométrique moindre et d'une section efficace de collision élastique plus faible, environ 4 barns à 1 keV pour le fluor et 20 barns à la même énergie pour l'hydrogène d'après la base de données ENDF) ;
- des événements associés à un fond, produit par les interactions des photons avec le mélange gazeux produisant des électrons par effet compton et photoélectrique, les réactions nucléaires des neutrons avec les différents matériaux composant le détecteur (autre que le dépôt de B_4C) produisant entre autres des particules alpha et les réactions d'activa-

tions sur ces mêmes matériaux.

Sur l'ensemble des événements détectés, seuls les événements qui possèdent un profil de collection des charges associé à une trace (correspondant au déclenchement des pistes en X et Y en coïncidence) sont sélectionnés pour rejeter une partie du fond constitué des événements qui ne déposent pas suffisamment d'énergie pour déclencher les pistes en X et en Y. À cette première condition est ajoutée un critère sur la forme de la trace elle-même : seules les traces possédant moins de 1% de trous (pixels vides dans la trace) sont conservées. Cette condition permet de ne considérer que des traces correspondant à des particules avec une densité de charges plus importante (comme les particules alpha et les noyaux de lithium issus de la capture sur le ^{10}B) et de rejeter les particules avec une faible densité de charges (une partie des électrons).

À partir de cette première sélection, différentes coupures sont mises en place pour parvenir à discriminer les populations de particules. Ces coupures peuvent être résumées ainsi :

- **Coupe sur la position du point de la première interaction** : la position du dépôt de B_4C sur le plan de la cathode étant connue, une coupe peut être réalisée pour sélectionner les traces dont les premiers pixels (correspondant au début de la trace) sont localisés dans l'aire de la projection du dépôt selon le plan de l'anode^b. Cette coupe géométrique permet de rejeter une partie des reculs de protons et de carbones qui ont lieu dans le volume actif du détecteur.
- **Coupe sur les traces qui sortent du volume actif du détecteur en X et Y** : lorsque la trace d'une particule sort du volume actif en X ou Y, l'information sur son énergie et les caractéristiques de sa trace (longueur totale, premier point de la trace et dernier point de la trace) ne sont plus exploitables. Ces reculs ne peuvent être rattachés aux différentes populations décrites précédemment.
- **Coupe en énergie selon les canaux de l'ADC** : une coupe en énergie est réalisée selon le spectre brut de l'acquisition, soit le nombre de coups en fonction des canaux de l'ADC. En dessous d'une valeur en énergie (équivalente à un numéro de canal ADC) la différenciation entre les populations des reculs de protons, des reculs de carbone et des noyaux de lithium issus du dépôt devient difficile quelque soit l'observable considérée. De même, au dessus d'une valeur en énergie la distinction des noyaux de lithium issus du dépôt et des particules alpha issues du dépôt n'est plus possible. La plage en énergie obtenue est centrée sur la population des noyaux de lithium issus du dépôt, seuls les extrémités en énergie de cette population sont en partie rejetées par cette coupe.
- **Coupe sur la longueur rectiligne** : une coupe sur la longueur rectiligne est réalisée dans le but d'exclure les événements ne faisant pas partie de la population de lithium malgré les coupures déjà présentes. La longueur rectiligne est estimée selon la distance entre le premier point et le dernier point en coïncidence de la trace, en 3 dimensions dans le volume (la dimension selon Z de la trace étant reconstruite grâce à l'échantillonnage temporel). La vitesse de collection des charges dans le mélange gazeux

^b. Ces premiers pixels correspondent aux dernières coïncidences des pistes X et Y déclenchées car le déplacement des particules ionisant le milieu gazeux est beaucoup plus rapide comparé au déplacement produit par le champ électrique de dérive des électrons issus de cette ionisation.

à la pression considérée est utilisée afin de remonter au calcul de cette valeur ^c. Cette observable sur la dimension des traces permet de différencier les espèces selon leur parcours dans le mélange gazeux du détecteur.

- **Coupure sur l'observable "E/L"** : l'observable "E/L" représente l'énergie (ici en canal ADC) de l'événement divisée par sa longueur rectiligne. La coupure sur cette observable complète la coupure précédente en permettant d'améliorer la discrimination entre certaines espèces.

Ces deux dernières coupures sont complémentaires : la discrimination entre deux espèces sera plus aisée selon l'une ou l'autre des observables associées. La démarche décrite se veut conservatrice puisque l'objectif est d'accéder au comptage des noyaux de lithium.

L'ensemble des coupures présentées dans cette sous-section permet d'aboutir à une première sélection autour des noyaux de lithium ⁷Li issus de la capture neutronique sur le ¹⁰B du dépôt.

La figure 4.8 rassemble les valeurs obtenus sur les observables présentées avec l'ensemble des coupures décrites dans la sous-section précédente (sous-section 4.3.2). On remarque que l'ensemble des coupures appliquées entraîne une définition précise des contours de la projection du dépôt de B₄C (sous-figure (2) de la figure 4.8).

Afin d'accéder à la valeur du nombre de particules alpha issues de la capture neutronique sur le ¹⁰B il faut pouvoir différencier la population des reculs de particules alpha issues du dépôt qui saturent sur le Flash-ADC des autres événements qui saturent sur le Flash-ADC. Une coupure considérant les événements dont la longueur rectiligne est inférieure à 120 mm peut être utilisée pour estimer la proportion de particules alpha issues du dépôt et qui saturent sur le Flash-ADC. En ajoutant à cette valeur le nombre de particules alpha de la population qui ne sature pas, le nombre de particules alpha issues du dépôt qui restent dans le volume actif est alors accessible.

Les incertitudes liées à l'efficacité de chacune des coupures présentées restent à estimer pour accéder à la valeur du nombre de captures réalisées pendant l'irradiation.

4.4 Conclusions

Dans ce chapitre a été présenté le mode de fonctionnement d'un détecteur μ TPC type MIMAC ainsi que la méthode d'analyse à mettre en place pour déterminer le nombre de capture neutroniques sur un échantillon de ¹⁰B présent dans le détecteur μ TPC LNE-IRSN-MIMAC en utilisant les données issus d'une expérience menée auprès de l'installation CEZANE de l'IRSN. Cette méthode caractérise l'utilisation de ce détecteur en tant que fantôme actif. En effet, il est possible de déterminer la dose induite par la capture neutronique sur le ¹⁰B dans une tumeur à partir du nombre estimé de captures neutroniques sur le ¹⁰B dans le détecteur pour une concentration donnée. Cette estimation est réalisée en combinant l'identification

^c. Cette vitesse est estimée au moyen du code de simulation MAGBOLTZ [87], qui permet aussi d'obtenir les informations sur les coefficients de diffusions (caractérisant la diffusion transversale et longitudinale)

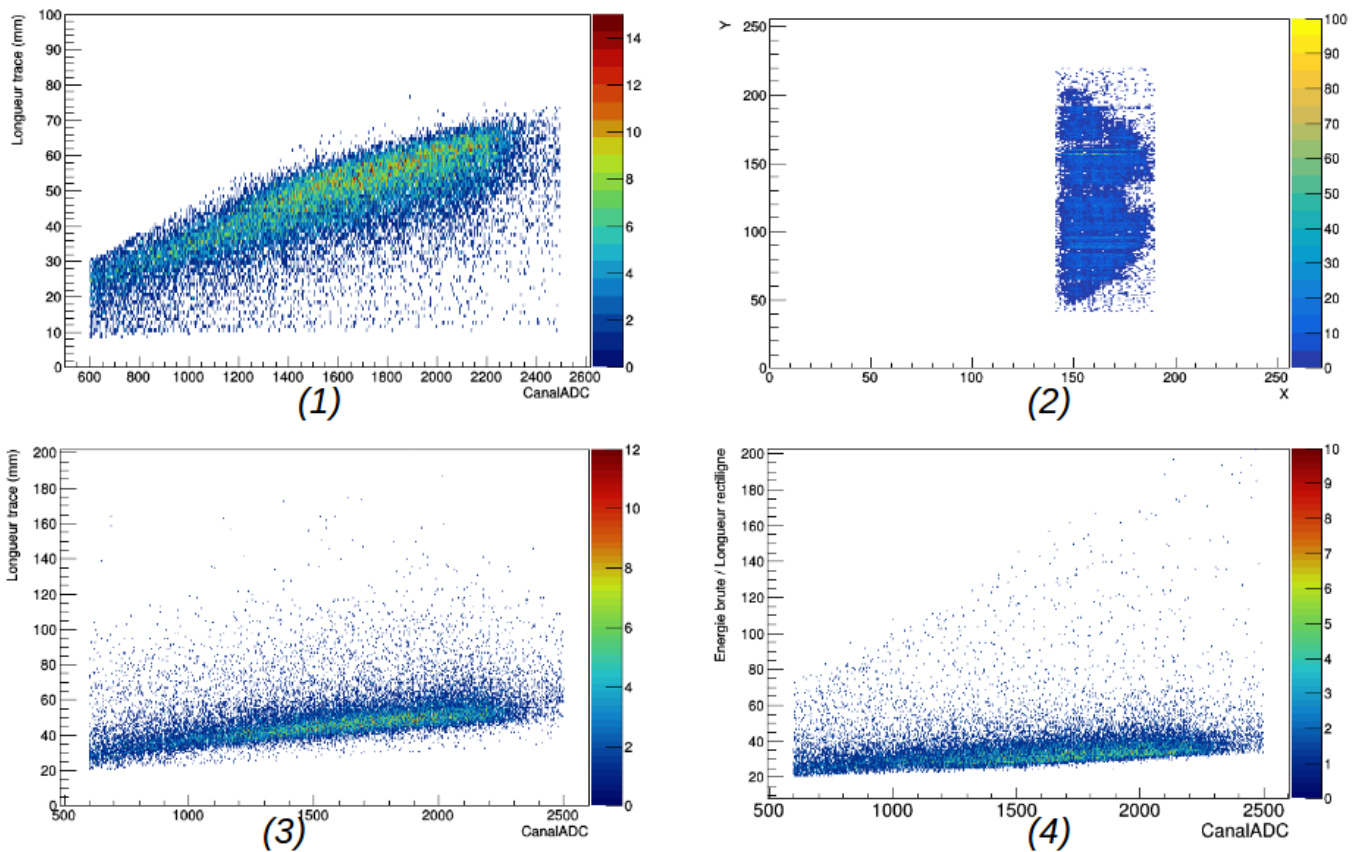


FIGURE 4.8 – Observables obtenues sur la population obtenus au moyen des coupures décrites dans 4.3.2 : (1) longueur rectiligne en fonction du canal ADC ;(2) position du premier pixel de la trace selon le plan de l'anode ;(3) longueur curviligne en fonction du canal ADC ;(4) longueur rectiligne divisée par la valeur du canal ADC en fonction du canal ADC.

de la population de ${}^7\text{Li}$ détectés (par des coupures justifiées sur des observables caractéristiques) au calcul par simulation du pourcentage d'événements appartenant à cette population qui sont exclus lors des différentes coupures. Cette discrimination est possible grâce à la nature du détecteur, qui rend accessible des observables déterminantes pour l'identification des espèces. La discrimination des espèces a été décrite dans ce chapitre.

L'étude exploratoire réalisée a permis de montrer que l'utilisation de la μTPC type MIMAC en tant que fantôme actif est possible dans la configuration adaptée à la caractérisation des champs neutroniques épithermique (mélange gazeux $\text{CHF}_3[50\%] + \text{iC}_4\text{H}_{10}[50\%]$ à 30 mbar). L'avantage de ce modèle réside en la capacité de caractériser le champ neutronique utilisé et la dose induite dans la tumeur par la présence du ${}^{10}\text{B}$. Cependant bien que la méthode à appliquer ait été décrite il est nécessaire de l'appliquer avec l'utilisation d'un champ neutronique monoénergétique de référence. Cela permettrait de valider l'ensemble de cette méthode dans des conditions de référence et de montrer sur une même expérience la reconstruction spectrométrique et dosimétrique au moyen du détecteur μTPC type MIMAC.

Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail de thèse, une étude a été réalisée pour estimer les énergies neutroniques les plus adaptées à des tumeurs situées entre 1 et 8 cm de profondeur dans les tissus. Les résultats obtenus ont orienté le champ d'étude pour la conception d'un modèle de modérateur optimisé pour le traitement des tumeurs non superficielles en considérant les critères de doses maximales tolérables par les tissus sains. Une démonstration expérimentale appuyée sur une étude exploratoire a été réalisée, montrant qu'il est possible de mesurer la dose induite par la présence de ^{10}B à l'aide d'un détecteur μTPC type MIMAC dans une configuration adaptée à la caractérisation de spectres neutroniques épithermiques.

L'ensemble des résultats présentés dans les chapitres 2 et 3 permettent d'apporter de nouveaux éléments pour justifier de la possibilité d'utiliser l'AB-BNCT dans le cas de tumeurs situées jusqu'à 5 cm de profondeur (au moins) dans les tissus et d'améliorer le contraste entre la dose dans les tissus sains et dans les tissus tumoraux. Ces résultats ont été obtenus en utilisant des énergies neutroniques inférieures au keV ou de l'ordre du keV.

En effet, l'utilisation de neutrons d'énergie cinétique inférieure à 10 keV permet d'augmenter le rapport entre la dose dans la tumeur et la dose dans le cerveau (Gain Thérapeutique) lorsque la tumeur est située entre 0 et 6 cm de profondeur dans les tissus. Ces résultats ont été obtenus dans des conditions "idéales" adaptées à la compréhension de la contribution de chaque variable, avec un champ neutronique monoénergétique et monodirectionnel ainsi que la présence de vide entre la source neutronique et le fantôme représentant la tête du patient (pour ne pas altérer l'énergie et la direction du neutron avant son interaction avec le fantôme). Le détail sur les différentes composantes de la dose totale dans chaque tissu a permis de comprendre et de justifier l'impact plus faible sur les tissus sains d'un champ neutronique à 1 keV comparé à un champ neutronique à 10 keV.

Seul le Gain Thérapeutique (GT) est nécessaire pour évaluer l'impact de la diminution de l'énergie épithermique recommandée puisque dans le cadre de cette étude la définition de la source est commune à toutes les énergies. Dans cette configuration, l'évaluation de ce rapport entre la dose biologique dans la tumeur et la dose biologique dans les tissus sains permet de comparer effets des différentes énergies étudiées. Jusqu'à 4 cm de profondeur pour la tumeur, le GT est plus élevé avec des neutrons de 10 eV que des neutrons d'énergie plus élevée (entre 100 eV et 10 keV). Les neutrons de 1 keV induisent un GT plus élevé que les neutrons de 10 keV pour des tumeurs situées jusqu'à 6,3 cm de profondeur. Ce résultat est obtenu pour une tumeur sphérique de 1,5 cm de diamètre. Cette valeur augmente de 1,5 % (atteignant 6,4 cm) lorsque l'étude est réalisée avec une tumeur dont le diamètre est doublé (3 cm de diamètre), consistant avec une faible dépendance de ce résultat en fonction de la taille de la tumeur.

Les résultats de cette étude ont été pris en compte lors de la conception d'un modèle de modérateur pour le traitement de tumeurs non superficielles, dans l'objectif de limiter le cadre du champ d'étude. Les spectres angulaires en énergie de la réaction $^9\text{Be}(d(1,45 \text{ MeV}), n)^{10}\text{B}$ mesurés expérimentalement ont été implémentés dans la définition de la source dans

les simulations. Des éléments caractérisés par des capacités de modération neutronique importantes ont été choisis pour obtenir des neutrons dont l'énergie cinétique est située entre 10 eV et 1 keV puisqu'ils permettent d'améliorer le GT jusqu'à plus de 6 cm de profondeur. Ce choix a été réalisé en considérant cet objectif d'obtenir des énergies neutroniques de l'ordre du keV tout en limitant la perte d'intensité du champ neutronique induite par la traversée du modérateur (par capture neutronique et en raison de l'augmentation de la distance entre la source et la tumeur à atteindre). Trois compositions en terme de matériaux ont ainsi pu être sélectionnées : une composition majoritaire d'eau lourde, une composition associant l'eau lourde et une combinaison sous forme de couches de fluorure d'aluminium et d'aluminium et une dernière composition uniquement composée de cette combinaison de fluorure d'aluminium et d'aluminium.

L'optimisation du modérateur a été réalisée en considérant la dose dans la tumeur lorsque la dose maximale tolérable par le cerveau était atteinte à l'échelle globale (sur l'ensemble du tissu) ou à l'échelle locale (dans 1 cm^3 de tissu). Pour des tumeurs sphériques de 1 cm de rayon et situées entre 1 et 5 cm de profondeur, le modérateur composé d'eau lourde est associé aux doses biologiques dans la tumeur les plus élevées lorsque la dose tolérable dans le cerveau atteint sa valeur maximale et ce quelque soit le rayon du modérateur (entre 15 et 35 cm selon les paramètres de notre étude). Le temps de traitement maximal considéré en BNCT et AB-BNCT est de 1 h. La production de neutrons par seconde au niveau de la source a été calculé selon le rendement neutronique de la réaction de production neutronique (estimé par la mesure expérimentale du spectre) et selon la valeur de courant attendue que peut supporter la cible. Cette donnée est utilisée pour déterminer le temps de traitement associé aux valeurs de doses dans la tumeur obtenues en considérant la limite globale dans le cerveau. Seuls les rayons inférieurs ou égaux à 25 cm délivrent l'ensemble de la dose dans un délai inférieur ou égal à 1 h (à 1 h et 7 min pour les modérateurs de 25 cm de rayon). Le modèle optimal au regard de notre étude est le modérateur composé d'eau lourde de 25 cm de rayon. Pour ce modèle, la dose biologique maximale déposée dans la tumeur est de 83,9 Gy[RBE] pour 1 cm de profondeur, 54,5 Gy[RBE] pour 3 cm de profondeur, 34 Gy[RBE] pour 5 cm de profondeur et 18,7 Gy[RBE] pour 7 cm de profondeur. À 7 cm de profondeur, quelque soit la composition du modérateur, la dose dans la tumeur ne dépasse pas 25 Gy[RBE] lorsque le traitement est inférieur à 1 h. Les doses usuellement attribuées lors des traitements en radiothérapie dépendent notamment du type de tumeur, de la masse tumorale, de la tolérance aux radiations des organes à proximité, mais peut usuellement être considérée entre 40 et 50 Gy[RBE]. Le modérateur d'eau lourde de 25 cm de rayon permet d'induire un dépôt de dose de 40 Gy[RBE] dans une tumeur à 5 cm de profondeur lorsque la valeur de dose tolérable dans le cerveau à l'échelle globale est maximisée en ajoutant l'incertitude de 16 % à sa valeur (soit 7,2 Gy[RBE]).

Ces valeurs de dose obtenues en considérant la limitation de dose dans le cerveau à l'échelle globales sont comparées aux valeurs obtenues en considérant cette limitation à l'échelle locale. Dans 1 cm^3 de tissu cérébral la dose ne doit pas dépasser 14,1 Gy[RBE]. Cette dose locale est atteinte avant la dose tolérable maximale dans le cerveau lorsque le rayon du modérateur est de 15 cm ou 20 cm, quelque soit la profondeur de la tumeur. À partir de 25 cm de rayon, la dose tolérable maximale dans le cerveau est atteinte à l'échelle globale avant de l'être à l'échelle locale. Pour le modèle de modérateur optimisé que l'on a obtenu, la dose tolérable

maximale dans le cerveau à l'échelle globale est donc la dose limitant la valeur maximale de dose dans la tumeur qui peut être déposée.

Une étude préliminaire sur l'influence de la position angulaire du fantôme par rapport à l'axe du faisceau au niveau de la cible a montré des tendances similaires mais des résultats légèrement inférieurs en terme de dose. Cette étude est à développer notamment en vérifiant que la dose maximale tolérable par le tissu cérébral à l'échelle globale est bien atteinte avant la dose locale maximale tolérable par ce tissu. De plus l'hypothèse de traitement fractionné sous forme de deux séances ou plus (sur le modèle des radiothérapies conventionnelles et hadronthérapies) reste à explorer dans le cadre de cette étude pour vérifier si ce critère permettrait d'augmenter la dose déposée dans la tumeur.

Le dernier chapitre présente la méthode pour déterminer la dose induite par la capture sur le ^{10}B de manière expérimentale. Le détecteur LNE-IRSN-MIMAC (μTPC type MIMAC) a été utilisé pour déterminer le nombre de captures induites sur un dépôt de bore (contenant du ^{10}B) collé à la cathode, dans un champ neutronique issu d'une source de ^{252}Cf modérée par une sphère d'eau lourde et une plaque de polyéthylène de haute densité.

Le détecteur μTPC type MIMAC a été utilisé dans sa configuration adaptée à la caractérisation des champs neutroniques épithermiques (de l'ordre du keV), c'est-à-dire considérant le mélange gazeux C_4H_{10} (50%) et CHF_3 (50 %) à 30 mbar. Ce mode a été choisi pour montrer la possibilité d'utiliser ce détecteur pour deux caractérisations distinctes avec la même configuration : une caractérisation du spectre neutronique déjà présentée dans un travail de thèse [82] et une caractérisation dosimétrique présentée dans ce manuscrit. Cette caractérisation dosimétrique est effectuée en considérant le détecteur comme fantôme actif : un matériau modérateur est ajouté entre le détecteur et le champ neutronique que l'on souhaite caractériser pour représenter l'épaisseur de tissu derrière laquelle est située la tumeur à traiter.

La signature d'une capture étant reliée au nombre de lithium détectés, le comptage de cette population est nécessaire. La discrimination des différentes populations détectées est possible en raison des observables spécifiques à ce détecteur, telle la caractérisation des traces de recul en 3 dimensions dans le détecteur en raison de la présence d'une anode pixélisée. La méthode pour discriminer les différentes espèces et permettre d'obtenir une estimation du nombre de lithium détectés pendant l'expérience est décrite dans ce manuscrit. Pour chaque étape de cette méthode, le nombre de noyaux de lithium rejetés par ces coupures appliquées peut être estimé par simulation. Ce dernier chapitre a permis de démontrer qu'il était possible d'utiliser un détecteur μTPC de type MIMAC pour mesurer la dose induite par la capture neutronique pour une concentration de ^{10}B donnée et dans un champ neutronique à caractériser.

Le travail de recherche effectué au cours de cette thèse a permis de démontrer l'intérêt de diminuer l'énergie neutronique épithermique optimale pour le traitement des tumeurs non-superficielles. La mesure expérimentale des spectres à différents angles de la source $^9\text{Be}(d(1,45\text{ MeV}), n)^{10}\text{B}$ présentée dans [7] a été utilisée pour la première fois dans la conception d'un modérateur innovant adapté au traitement de tumeurs présentes jusqu'à 5 cm de profondeurs dans les tissus. Ce modèle innovant de modérateur ouvre une possibilité de l'irradiation de

Chapitre 4. Étude de la caractérisations d'un champ neutronique en AB-BNCT 122 avec un détecteur μ TPC type MIMAC

plusieurs patients par la même source neutronique. en profitant de la distribution quasi isotropique du champ neutronique modéré. Finalement la description de la méthode de mesure de dose a ouvert la possibilité de l'utilisation d'un seul détecteur μ TPC de type MIMAC pour caractériser de manière dosimétrique et spectroscopique les champs neutroniques (rapides et épithermiques) en BNCT. Cependant la mesure du spectre d'une source neutronique épithermique de référence est nécessaire pour démontrer la double caractérisation possible du champ neutronique par le même détecteur dans une même configuration.

Bibliographie

- [1] J. Colnot, *Risques de complications associés à la radiothérapie externe : étude comparative des doses délivrées aux tissus sains par les techniques avancées de radiothérapie*. PhD thesis, Paris Saclay, 2019.
- [2] M. Durante and J. S. Loeffler, “Charged particles in radiation oncology,” *Nature reviews Clinical oncology*, vol. 7, no. 1, pp. 37–43, 2010.
- [3] A.-C. Knopf and A. Lomax, “In vivo proton range verification : a review,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 58, no. 15, p. R131, 2013.
- [4] C. Prouillac, *Synthèse et évaluation de nouveaux composés organiques et phosphorés contre les effets des rayonnements ionisants. Etude de leur mécanisme d'action in vitro*. PhD thesis, 2006.
- [5] M. E. Capoulat, D. M. Minsky, and A. J. Kreiner, “Computational assessment of deep-seated tumor treatment capability of the $9\text{Be}(\text{d}, \text{n})^{10}\text{B}$ reaction for accelerator-based boron neutron capture therapy (ab-bnct),” *Physica Medica*, vol. 30, no. 2, pp. 133–146, 2014.
- [6] J. Guzek, U. Tapper, W. McMurray, and J. I. Watterson, “Characterization of the $9\text{Be}(\text{d}, \text{n})^{10}\text{B}$ reaction as a source of neutrons employing commercially available radio frequency quadrupole (rfq) linacs,” in *International Conference Neutrons in Research and Industry*, vol. 2867, pp. 509–512, International Society for Optics and Photonics, 1997.
- [7] M. Capoulat, N. Sauzet, A. Valda, L. Galletti, O. Guillaudin, L. Lebreton, D. Maire, P. Mastinu, J. Praena, Q. Riffard, *et al.*, “Neutron spectrometry of the $^9\text{Be}(\text{d}(1.45\text{ MeV}), \text{n})^{10}\text{B}$ reaction for accelerator-based BNCT,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 445, pp. 57–62, 2019.
- [8] J. M. Verbeke, J. L. Vujic, and K. N. Leung, “Neutron beam optimization for boron neutron capture therapy using the D-D and D-T high-energy neutron sources,” *Nuclear Technology*, vol. 129, no. 2, pp. 257–278, 2000.
- [9] F. Quéinnec and M.-A. Chevallier, “Dosimétrie individuelle pour les neutrons - point sur les normes existantes.” Journées Société Française de RadioProtection, 2013.
- [10] A. J. Kreiner, J. Bergueiro, D. Cartelli, M. Baldo, W. Castell, J. G. Asoia, J. Padulo, J. C. S. Sandín, M. Igarzabal, J. Erhardt, *et al.*, “Present status of accelerator-based bnct,” *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, vol. 21, no. 2, pp. 95–101, 2016.
- [11] K.-H. Beckurts and K. Wirtz, *Neutron physics*. Springer Verlag, 1964.
- [12] M. Van Herk, “Errors and margins in radiotherapy,” in *Seminars in radiation oncology*, vol. 14, pp. 52–64, Elsevier, 2004.
- [13] N. G. Burnet, S. J. Thomas, K. E. Burton, and S. J. Jefferies, “Defining the tumour and target volumes for radiotherapy,” *Cancer Imaging*, vol. 4, no. 2, p. 153, 2004.

- [14] E. Weiss and C. F. Hess, "The impact of gross tumor volume (gtv) and clinical target volume (ctv) definition on the total accuracy in radiotherapy," *Strahlentherapie und Onkologie*, vol. 179, no. 1, pp. 21–30, 2003.
- [15] S. Curtioni, *Développement d'un démonstrateur d'hodoscope faisceau en diamant pour le contrôle en ligne du parcours des ions en hadronthérapie*. PhD thesis, Université Grenoble Alpes, 2020.
- [16] F. Pöller, A. Wittig, and W. Sauerwein, "Calculation of boron neutron capture cell inactivation in vitro based on particle track structure and x-ray sensitivity," *Radiation and environmental biophysics*, vol. 37, no. 2, pp. 117–123, 1998.
- [17] R. Warters and K. Hofer, "Radionuclide toxicity in cultured mammalian cells : Elucidation of the primary site for radiation-induced division delay," *Radiation research*, vol. 69, no. 2, pp. 348–358, 1977.
- [18] M. Hasmim, Y. Messai, M. Z. Noman, and S. Chouaib, "L'hypoxie tumorale-un déterminant clé de la réactivité stromale et de la réponse antitumorale," *médecine/sciences*, vol. 30, no. 4, pp. 422–428, 2014.
- [19] W. A. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, and Y. Nakagawa, *Neutron capture therapy : principes and applications*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [20] J. Chadwick, "Possible existence of a neutron," *Nature*, 1932.
- [21] H. Taylor and M. Goldhaber, "Detection of nuclear disintegration in a photographic emulsion," *Nature*, vol. 135, no. 3409, pp. 341–341, 1935.
- [22] G. L. Locher, "Biological effects and therapeutic possibilities of neutron," *American Journal of Roentgenology*, vol. 36, p. 1, 1936.
- [23] P. A. Zahl and F. S. Cooper, "Localization of lithium in tumor tissue as a basis for slow neutron therapy," *Science*, vol. 93, no. 2403, pp. 64–65, 1941.
- [24] W. H. Sweet, "The uses of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor," *New England Journal of Medicine*, vol. 245, no. 23, pp. 875–878, 1951.
- [25] D. N. Slatkin, "A history of boron neutron capture therapy of brain tumours : postulation of a brain radiation dose tolerance limit," *Brain*, vol. 114, no. 4, pp. 1609–1629, 1991.
- [26] A. Soloway, H. Hatanaka, and M. Davis, "Penetration of brain and brain tumor. vii. tumor-binding sulfhydryl boron compounds," *Journal of medicinal chemistry*, vol. 10, no. 4, pp. 714–717, 1967.
- [27] H. Hatanaka and Y. Nakagawa, "Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 28, no. 5, pp. 1061–1066, 1994.
- [28] R. F. Barth, P. Mi, and W. Yang, "Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer," *Cancer Communications*, vol. 38, no. 1, pp. 1–15, 2018.
- [29] M. F. Hawthorne and M. W. Lee, "A critical assessment of boron target compounds for boron neutron capture therapy," *Journal of neuro-oncology*, vol. 62, no. 1, pp. 33–45, 2003.
- [30] I. A. E. Agency, *IAEA-TECDOC-1223 Current Status of neutron capture therapy*. 2001.

- [31] R. G. Fairchild and G. L. Brownell, "Proceedings of the first international symposium on neutron capture therapy," tech. rep., Brookhaven National Lab., Upton, NY (USA), 1982.
- [32] N. Cerullo, J. Esposito, and B. Montagnini, "Feasibility of a neutron beam for bnct application based on nuclear fusion reactions dd and dt," *Journal of Nuclear Science and Technology*, vol. 37, no. sup1, pp. 384–388, 2000.
- [33] T. E. Blue and J. C. Yanch, "Accelerator-based epithermal neutron sources for boron neutron capture therapy of brain tumors," *Journal of Neuro-oncology*, vol. 62, no. 1, pp. 19–31, 2003.
- [34] S. Halfon, M. Paul, A. Arenshtam, D. Berkovits, M. Bisyakoev, I. Eliyahu, G. Feinberg, N. Hazenshrung, D. Kijel, A. Nagler, *et al.*, "High-power liquid-lithium target prototype for accelerator-based boron neutron capture therapy," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 69, no. 12, pp. 1654–1656, 2011.
- [35] J.-F. Muraz, D. Santos, V. Ghetta, J. Giraud, J. Marpaud, M. Hervé, P. Sortais, and M. Forlino, "Development of a regenerated beryllium target and a thermal test facility for compact accelerator-based neutron sources," in *EPJ Web of Conferences*, vol. 231, p. 03003, EDP Sciences, 2020.
- [36] N. Therapeutics, "A Compact Neutron Source Designed for the Hospital Environment," 2019.
- [37] N. Therapeutics, "Neutron Therapeutics Installs Europe's First Accelerator-Based Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) Platform – On Track for First Cancer Patient Treatment in 2019," 2019.
- [38] N. Therapeutics, "Neutron Therapeutics to Install its BNCT Cancer Therapy System into Japan's Largest Private Hospital Chain," 2019.
- [39] J. A. Coderre, M. S. Makar, P. L. Micca, M. M. Nawrocky, H. B. Liu, D. D. Joel, D. N. Slatkin, and H. I. Amols, "Derivations of relative biological effectiveness for the high-let radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9l rat gliosarcoma in vitro and in vivo," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 27, no. 5, pp. 1121–1129, 1993.
- [40] F. H. Attix, "Introduction to radiological physics and radiation dosimetry," *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*, p. 628, 1987.
- [41] X. Sun, W. Qu, J. Duan, and J. Zhang, "New calculation method of neutron kerma coefficients for carbon and oxygen below 30 mev," *Physical Review C*, vol. 78, no. 5, p. 054610, 2008.
- [42] F. Attix, "Energy imparted, energy transferred and net energy transferred," *Physics in Medicine & Biology*, vol. 28, no. 12, p. 1385, 1983.
- [43] F. Hsu, C. Tung, J. Chen, Y. Wang, H. Huang, and R. Zamenhof, "Dose-rate scaling factor estimation of thor bnct test beam," *Applied radiation and isotopes*, vol. 61, no. 5, pp. 881–885, 2004.
- [44] S. González, "Nctplan, the new pc version of macnctplan : improvements and verification of a bnct treatment planning system," in *Proc. 10th Int. Congress on Neutron Capture Therapy for Cancer, Essen, Germany, 2002*, 2002.

- [45] W. Sweet, A. Soloway, and G. Brownell, "Boron-Slow Neutron Capture Therapy Gliomas," *Acta Radiologica : Therapy, Physics, Biology*, pp. 114–121, 1963.
- [46] R. Fairchild and V. Bond in *Workshop on Neutron Capture Therapy*, 1986. Brookhaven National Laboratory Upton, Long Island, New York 11973.
- [47] R. Barth, A. Soloway, R. Fairchild, and R. Brugger, "Boron Neutron Capture Therapy for Cancer, Realities and Prospects," *CANCER*, vol. 70, pp. 2995–3007, 1992.
- [48] E. Bisceglie, P. Colango, N. Colonna, P. Santorelli, and V. Variale, "On the optimal energy of epithermal neutron beams for BNCT," *Phys. Med. Biol.*, vol. 45, pp. 49–58, 2000.
- [49] V. Niervaart, R. Moss, J. Kloosterman, T. van der Hagen, and H. van Dam, "A parameter study to determine the optimal source neutron energy in boron neutron capture therapy of brain tumours," *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, pp. 4277–4292, 2003.
- [50] K.-N. Leung, "Compact neutron generator for bnct," in *Neutron Capture Therapy*, pp. 55–67, Springer, 2012.
- [51] R. Fairchild, D. Slatkin, J. Coderre, P. Micca, B. Laster, S. Kahl, P. SOM, I. Fand, and F. Wheeler, "Optimization of Boron and Neutron Delivery for Neutron Capture Therapy," *Pigment Cell Research*, pp. 309–318, 1989.
- [52] J. Goorley, W. Kiger, and R. Zamenhof, "Reference dosimetry calculations for neutron capture therapy with comparison of analytical and voxel models," *Med. Phys.*, vol. 29, no. 2, 2002.
- [53] International Commission on Radiation Units and Measurements, "Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues," *ICRU-report*, vol. 46, 1992.
- [54] J. A. Coderre, A. D. Chanana, D. D. Joel, E. H. Elowitz, P. L. Micca, M. M. Nawrocky, M. Chadha, J.-O. Gebbers, M. Shady, N. S. Peress, *et al.*, "Biodistribution of boronophenylalanine in patients with glioblastoma multiforme : boron concentration correlates with tumor cellularity," *Radiation research*, vol. 149, no. 2, pp. 163–170, 1998.
- [55] H. Fukuda, J. Hiratsuka, C. Honda, T. Kobayashi, K. Yoshino, H. Karashima, J. Takahashi, Y. Abe, K. Kanda, and M. Ichihashi, "Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using 10b-paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin.," *Radiation research*, vol. 138, no. 3, pp. 435–442, 1994.
- [56] M. Chadha, J. Capala, J. A. Coderre, E. H. Elowitz, J.-i. Iwai, D. D. Joel, H. B. Liu, L. Wielopolski, and A. D. Chanana, "Boron neutron-capture therapy (bnct) for glioblastoma multiforme (gbm) using the epithermal neutron beam at the brookhaven national laboratory," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 40, no. 4, pp. 829–834, 1998.
- [57] C. Ferrari, C. Zonta, L. Cansolino, A. Clerici, A. Gaspari, S. Altieri, S. Bortolussi, S. Stella, P. Bruschi, P. Dionigi, *et al.*, "Selective uptake of p-boronophenylalanine by osteosarcoma cells for boron neutron capture therapy," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 67, no. 7-8, pp. S341–S344, 2009.
- [58] D. D. Joel, J. A. Coderre, P. L. Micca, and M. M. Nawrocky, "Effect of dose and infusion time on the delivery of p-boronophenylalanine for neutron capture therapy," *Journal of neuro-oncology*, vol. 41, no. 3, pp. 213–221, 1999.

- [59] S. Bortolussi, I. Postuma, N. Protti, L. Provenzano, C. Ferrari, L. Cansolino, P. Dionigi, O. Galasso, G. Gasparini, S. Altieri, *et al.*, “Understanding the potentiality of accelerator based-boron neutron capture therapy for osteosarcoma : dosimetry assessment based on the reported clinical experience,” *Radiation Oncology*, vol. 12, no. 1, p. 130, 2017.
- [60] “X-5 Monte Carlo Team, MCNP - A general Monte Carlo N-Particle transport code, version 5,” *LANL*, vol. volume I : overview and theory, 2003.
- [61] C. T. Ballinger, “The direct S (α , β) method for thermal neutron scattering,” in *Proceedings of the international conference on mathematics and computations, reactor physics, and environmental analyses. Volume 1 and 2*, 1995.
- [62] O. Calzetta Larrieu, H. Blaumann, J. Longhino, and A. Albornoz, “BNCT facility at the RA-6 reactor,” tech. rep., 2001.
- [63] V. Nievaart, R. Moss, J. Kloosterman, T. Van der Hagen, and H. Van Dam, “A parameter study to determine the optimal source neutron energy in boron neutron capture therapy of brain tumours,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 49, no. 18, p. 4277, 2004.
- [64] E. Bisceglie, P. Colangelo, N. Colonna, P. Santorelli, and V. Variale, “On the optimal energy of epithermal neutron beams for BNCT,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 45, no. 1, p. 49, 2000.
- [65] S. Wallace, J. Mathur, and B. Allen, “Treatment planning figures of merit in thermal and epithermal boron neutron capture therapy of brain tumours,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 39, no. 5, p. 897, 1994.
- [66] D. Santos, N. Sauzet, O. Guillaudin, and J.-F. Muraz, “Neutron spectroscopy from 1 to 15 MeV with Mimac-FastN, a mobile and directional fast neutron spectrometer and an active phantom for BNCT and PFBT,” in *EPJ Web of Conferences, 8th International Meeting of Union for Compact Accelerator-Driven Neutron Sources (UCANS-8)*, vol. 231, p. 05003, EDP Sciences, 2020.
- [67] Z. X. Zhao, C. Y. Fu, and D. C. Larson, “Calculated cross sections for neutron induced reactions on ^{19}F and uncertainties of parameters,” *Engineering Physics and Mathematics Division*, 1990.
- [68] G. M. Hale and H. M. Hofmann, “Neutron standard cross sections for ^1H and ^6Li from R-matrix analyses and microscopic calculations for the N-N and ^7Li systems,” *AIP Conference Proceedings*, vol. 769, no. 2005, pp. 75–78, 2005.
- [69] I. Auterinen, P. Hiismäki, P. Kotiluoto, R. J. Rosenberg, S. Salmenhaara, T. Seppälä, T. Serén, V. Tanner, C. Aschan, M. Kortensniemi, *et al.*, “Metamorphosis of a 35 year-old TRIGA reactor into a modern BNCT facility,” in *Frontiers in neutron capture therapy*, pp. 267–275, Springer, 2001.
- [70] P. Hiismaeki and I. Auterinen, “Moderator material for neutrons and use of said material ; Neutronien hidastinmateriaali ja sen kaeyttoe [US5703918A],” Sep 1994.
- [71] M. Maučec, “Feasibility of the Utilization of BNCT in Thermalizing Column of TRIGA Reactor,” in *Frontiers in Neutron Capture Therapy*, pp. 337–343, Springer, 2001.
- [72] N. Cerullo, J. Esposito, and G. Daquino, “Spectrum shaping assessment of accelerator-based fusion neutron sources to be used in BNCT treatment,” *Nuclear Instruments and*

- Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 213, pp. 641–645, 2004.
- [73] O. Calzetta Larrieu, H. R. Blaumann, J. M. Longhino, and A. F. Albornoz, “BNCT facility at the RA-6 reactor,” tech. rep., International Atomic Energy Agency (IAEA), 2001. IAEA-TECDOC-1223.
- [74] M. E. Capoulat, M. S. Herrera, D. M. Minsky, S. J. González, and A. J. Kreiner, “ $^9\text{Be}(d, n)^{10}\text{B}$ -based neutron sources for BNCT,” *Applied radiation and isotopes*, vol. 88, pp. 190–194, 2014.
- [75] J. Coderre, J. Hopewell, J. Turcotte, K. Riley, P. Binns, W. Kiger III, and O. Harling, “Tolerance of normal human brain to boron neutron capture therapy,” *Applied radiation and isotopes*, vol. 61, no. 5, pp. 1083–1087, 2004.
- [76] J.-F. Muraz, D. Santos, V. Ghetta, J. Giraud, J. Marpaud, M. Hervé, P. Sortais, and M. Forlino, “Development of a regenerated beryllium target and a thermal test facility for compact accelerator-based neutron sources,” (Paris, France), Jul. 2019.
- [77] D. D. Joel, J. A. Coderre, P. L. Micca, and M. M. Nawrocky, “Effect of dose and infusion time on the delivery of p-boronophenylalanine for neutron capture therapy,” *Journal of neuro-oncology*, vol. 41, no. 3, pp. 213–221, 1999.
- [78] Y. Giomataris, P. Rebougeard, J. P. Robert, and G. Charpak, “Micromegas : a high-granularity position-sensitive gaseous detector for high particle-flux environments,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 376, no. 1, pp. 29–35, 1996.
- [79] D. R. Nygren, “The time projection chamber,” 1978.
- [80] W. Shockley, “Currents to conductors induced by a moving point charge,” *Journal of Applied Physics*, vol. 9, no. 10, pp. 635–636, 1938.
- [81] S. Ramo, “Currents Induced by Electron Motion,” *Proceedings of the IRE*, vol. 27, no. 9, pp. 584–585, 1939.
- [82] D. Maire, *Développement d’une TPC pour les références en énergie et en fluence des champs neutroniques de basses énergies (de 8 keV à 5 MeV)*. PhD thesis, Université Grenoble Alpes, 2015.
- [83] B. Tampon, D. Santos, O. Guillaudin, J.-F. Muraz, L. Lebreton, T. Vinchon, and P. Querre, “Ionization quenching factor measurement of 1 keV to 25 keV protons in isobutane gas mixture,” in *EPJ Web of Conferences*, vol. 153, p. 01014, EDP Sciences, 2017.
- [84] G. Puill, *Le développement de micromegas, un nouveau détecteur gazeux de position à microgrille*. PhD thesis, 2000.
- [85] B. Tampon, *Qualification expérimentale de la μTPC LNE-IRSN-MIMAC comme instrument de référence pour les mesures en énergie et en fluence de champs neutronique entre 27keV et 6, 5 MeV*. PhD thesis, Grenoble Alpes, 2018.
- [86] N. Sauzet, D. Santos, O. Guillaudin, G. Bosson, J. Bouvier, T. Descombes, M. Marton, and J.-F. Muraz, “Fast neutron spectroscopy from 1 meV up to 15 meV with mimac-fastn, a mobile and directional fast neutron spectrometer,” *Nuclear Instruments and Methods*

in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, p. 163799, 2020.

- [87] S. Biagi, “Magboltz-transport of electrons in gas mixtures,” *CERN program library*, 2011.