

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université Ferhat Abbas–SETIF**  
**UFAS (ALGERIE)**

Mémoire  
Présenté à la Faculté des Sciences  
Département de Physique

Pour l'obtention du diplôme de

**MAGISTER**  
Option : Génie Physique

Par

**BOUKERDJA Layachi**

THÈME :

**ÉVALUATION DES DOSES THÉRAPEUTIQUES EN  
BORONEUTROTHERAPIE (BNCT)**

Soutenu Publiquement le 17/11/2007  
Devant la commission d'examen :

<b>Président :</b>	A. BOUCENNA	Professeur	Université Ferhat Abbas- Sétif
<b>Rapporteur :</b>	A.SEGHOUR	Maître de Recherches	Centres de Recherches Nucléaire d'Alger
<b>Examineur :</b>	A. BELAFRITES	Maître de conférences	Université A/Hak Ben Hammouda- Jijel
<b>Invité :</b>	S. BENTRIDI	Chargé de cours	Centre universitaire de Khemiss Miliana

*Cette thèse est dédiée à mes parents,  
à mes frères et sœurs,  
à ma femme et mes petites filles  
Yusra et Roukiya  
à la famille et à tous mes amis.*

## Remerciements

*Je tiens tout d'abord à remercier la Direction Générale du Centre de Recherche Nucléaire de Birine (CRNB) pour les facilités et les moyens offerts pendant toute la durée de mon travail et qui m'ont permis de mener à bonne fin cette thèse.*

*J'exprime ma profonde reconnaissance aux examinateurs, Monsieur A. BOUCENNA, président du Jury, Messieurs A. BELAFRITES et S. BENTRIDI, qui ont pris le temps de lire ce manuscrit et d'apporter des remarques constructives sur le sujet.*

*Je voudrais à présent, exprimer mes remerciements les plus respectueux à mon encadreur Monsieur A. SEGHOUR, pour l'aide et les précieux conseils dont j'ai bénéficié tout au long de la préparation de cette thèse.*

*Je remercie tous mes collègues du centre de recherche Nucléaire de Birine (CRNB) de l'aide qu'ils m'ont apportée de près ou de loin à la réalisation de cette thèse. Je voudrais citer, Madame F. KENDIL, Messieurs H. BENKJARFIA, M. HACHOUF, O. MEGLALI, A. AIDOUNI, F. KHARFI, N. BARBECHE.*

*Merci à ma famille qui m'a soutenu tout au long de cette période et merci à tous ceux que j'ai malencontreusement oubliés !*

---

## Résumé

---

Dans ce travail, nous avons utilisé la méthode de Monte Carlo pour évaluer la dose physique reçue par les tumeurs cancéreuses et les cellules saines lors d'un traitement par irradiation aux neutrons en milieu boré connu sous le terme de boroneurothérapie (BNCT).

Deux organes ont fait l'objet de simulations : la tête et le sein. Le premier a été modélisé par un fantôme cylindrique de 16 cm de hauteur et 15.24 cm de diamètre et le deuxième par une demi sphère de 13 cm de diamètre. Dans les deux groupes de simulations, la tumeur a été modélisée par un cylindre de 2 cm de diamètre, 1 cm de hauteur dans le cas d'un cancer cérébral, et 2 cm de hauteur pour un cancer du sein.

La source de neutrons a été représentée par une surface plane émettant un flux de neutrons monoénergétiques et unidirectionnels. Des simulations ont été effectuées pour différentes valeurs des énergies de neutrons. La répartition des doses en profondeur dans les organes a été étudiée en fonction du taux de répartition du bore entre les cellules tumorales et les tissus sains.

Les résultats obtenus montrent que la dose augmente en fonction de la concentration du  $^{10}\text{B}$ , et que les neutrons épithermiques sont les mieux adaptés pour le traitement des tumeurs situées à quelques centimètres en profondeur de l'organe.

---

## Abstract

---

In this work, we used the Monte Carlo method to evaluate the physical dose received by the tumours and the healthy cells during irradiations to neutrons of a borated media, known as boroneurotherapy (BNCT).

Two organs were the subject of simulations: the head and the breast. The first is modelled by a cylindrical phantom of 16 cm of height and 15.24 cm of diameter and the second by a half sphere of 13 cm of diameter. In the two groups of simulations, the tumour was modelled by a cylinder of 2 cm of diameter 1 cm of height for the cerebral cancer case and 2 cm of height for the breast cancer case.

The neutron source was represented by a planar surface that emits a monoenergetic and unidirectional neutron flux. Simulations have been performed with different neutrons energies. The in-depth dose repartition in the organs has been studied as a function of the boron distribution in the cancer cells and the healthy tissues.

The obtained results show that the dose increase according to the  $^{10}\text{B}$  concentration and that epithermal neutrons are better adapted for the treatment of tumours located at a few centimetres in organ depth.

---

## ملخص

---

استعملنا في هذه الدراسة، طريقة مونت كارلو لتقييم الجرعات الفيزيائية التي تتلقاها الأورام السرطانية و الخلايا السليمة أثناء العلاج بالتعرض لاشعاعات النوترونات في وسط مشبع بعنصر البور أو ما يعرف ب(البورونثروني).

عضوان كانا موضوع هذه المحاكاة وهما رأس و الثدي. الأول ممثل بأسطوانة ارتفاعها 16سم و قطرها 15.24سم، و الثاني بنصف كرة قطرها 13سم. في كلا العضوين مثلنا الورم بأسطوانة قطرها 2سم، ارتفاعها 1سم بالنسبة للرأس و 2سم بالنسبة للثدي. كما قمنا بدراسة تغير الجرعة مع نسب البور داخل الخلايا المصابة و المعافات

صور منبع النوترونات بمساحة مستوية أحادية الطاقة و الاتجاه. النتائج المتحصل عليها تظهر أن الجرعة ترتفع بزيادة تركيز  $^{10}\text{B}$  و أن النوترونات المتوسطة الحرارة هي الأنسب لعلاج الأورام المتواجدة على بعد سنتيمترات من سطح العضو.



# *SOMMAIRE*

# SOMMAIRE

Introduction Générale.....	1
----------------------------	---

## *Chapitre I. Interaction Rayonnement - Matière et Dosimétrie*

<b>I.1. Classification des rayonnements.....</b>	<b>4</b>
I.1.1. Les rayonnements ionisants.....	5
1. Les rayonnements directement ionisants.....	5
2. Les rayonnements indirectement ionisants.....	5
I.1.2. Les rayonnements non ionisants.....	5
<b>I.2. Interaction des particules chargées avec la matière.....</b>	<b>5</b>
I.2.1 Passage d'une particule chargée dans la matière.....	5
1. Interaction coulombienne.....	6
2. Collision nucléaire.....	6
3. Emission radiative.....	6
I.2.1. Transfert d'énergie linéique.....	7
I.2.2. Perte d'énergie des particules $\alpha$ .....	7
I.2.3. Parcours des particules chargées.....	8
<b>I.3 .Interaction photon-matière.....</b>	<b>9</b>
I.3.1. Effet photoélectrique.....	9
I.3.2. Effet Compton.....	10
I.3.3. Effet de création de paires.....	11
I.3.4. La diffusion Thomson.....	11
<b>I.4. Interaction neutron-matière.....</b>	<b>12</b>
I.4.1. Propriétés des neutrons.....	12
1. Neutrons thermiques.....	12
2. Neutrons intermédiaires.....	13
3. Neutrons rapides.....	13
I.4.2. Interaction des neutrons avec la matière.....	13
1. Réactions de fission (n, f).....	14
2. Réactions nucléaires (n, x).....	14

3. Diffusions inélastiques (n, n'), (n, n'γ).....	15
4. Captures radiatives (n, γ).....	16
5. Diffusions élastiques (n, n).....	16
<b>I.5. Dosimétrie.....</b>	<b>17</b>
I.5.1 Grandeurs dosimétriques.....	17
1. Exposition.....	17
2. Dose.....	18
3. Kerma.....	18
4. Notion de l'efficacité biologique relative et de dose équivalente.....	19
5. Dose effective.....	20
I.5.2. Distribution de la dose spatiale.....	21
1. Rendement en profondeur.....	22
2. Rendement autour de l'axe du faisceau : couche isodose.....	22
3. Rendement en volume : surface isodose.....	22
4. Optimisation du rendement en profondeur.....	23

## *Chapitre II. Effets Biologiques des Rayonnements Ionisants*

<b>II.1. Généralités.....</b>	<b>24</b>
<b>II.2. Les interactions physiques rayonnements-matière.....</b>	<b>25</b>
II.2.1. Les étapes physico-chimiques et chimie de la radiolyse de l'eau.....	26
1. Réactions physico-chimiques et formation de radicaux libres.....	27
2. Etape chimique et formation des produits radicalaires et moléculaires.....	28
2.1. Le rôle du transfert linéique d'énergie.....	29
2.2. L'influence de la présence d'oxygène.....	30
<b>II.3. Les lésions moléculaires.....</b>	<b>30</b>
II.3.1. Lésions induites par transfert direct d'énergie.....	30
II.3.2. Lésions induites par transfert indirect d'énergie.....	31
<b>II.4. Effets cellulaires des rayonnements ionisants.....</b>	<b>32</b>
II.4.1. La mort cellulaire.....	32
II.4.2. Les courbes de survies cellulaires.....	32
1. Aspects et modélisation des courbes de survies cellulaires pour des	

irradiations X ou $\gamma$ .....	33
1.1. Courbe de survie exponentielle.....	33
1.2. Courbe de survie avec épaulement.....	34
a. Modèle quadratique.....	35
b. Modèle linéaire quadratique.....	35
2. Courbe de survie pour un rayonnement neutronique.....	37
<b>II.5 Importance de l'effet oxygène.....</b>	<b>38</b>

## *Chapitre III. Radiothérapie et Principes Généraux de la boroneutronothérapie (BNCT)*

<b>III.1. Histoire et statut actuel de la BNCT.....</b>	<b>39</b>
<b>III.2. Radiothérapie.....</b>	<b>42</b>
III.2.1. La radiothérapie conventionnelle.....	43
III.2.2. La protonthérapie.....	43
III.2.3. L'irradiation par des neutrons rapides.....	45
III.2.3. La curiethérapie.....	45
<b>III.3. La boroneutronothérapie : Thérapie par capture de neutrons par le bore (BNCT).....</b>	<b>46</b>
III.3.1. Principe de la thérapie.....	46
1. Fondement de la BNCT et conditions de base.....	46
2. Intérêts radio-biologiques.....	47
3. Choix du Bore 10 comme noyau cible.....	48
4. Flux de neutrons nécessaire.....	50
III.3.3 Composés de Bore utilisés.....	50
III.3.4 Paramètres du faisceau de neutron désiré.....	52
1. Propriétés générales du faisceau.....	52
2. Intensité du faisceau épithermique.....	53
3. Qualité du faisceau incident.....	53
3.1. Neutrons rapides.....	53
3.2. Rayons gamma.....	54

3.3. Rapport entre le flux thermique et flux épithermique.....	54
3.4. Rapport entre le courant total et la flux total de neutrons.....	54
3.5. Dimensions du faisceau.....	55
III.3.5 Sources de neutrons pour la BNCT.....	55
1. Réacteur nucléaire.....	55
2. Les accélérateurs.....	56
2.1. Les accélérateurs de basse énergie et de haute intensité.....	56
2.2. Les accélérateurs de haute énergie et de haute intensité.....	57
3. Source de Californium.....	57
III.3.6 Radiobiologie de la BNCT.....	58
1. Composantes de dose en BNCT.....	58
2. Facteurs affectant les effets biologiques.....	60
2.1. Efficacité Biologique Relative (EBR).....	60
2.2. Efficacité Biologique Composée (CBE) ou Facteur Composé (CF).....	60
2.3. Facteur de Réduction de Dose pour la composante gamma (DRF- $\gamma$ ).....	61
3. Escalade de dose.....	61
4. Limites de dose.....	62
III.3.7 Système de Planification de Traitement (TPS).....	62
1. Le protocole EORTC 11011.....	63
2. NCTPlan (Normal Tissue Complication Probability) du TPS.....	64
III.3.8 Traitement.....	65

## *Chapitre IV. Simulation par Calcul Monte Carlo*

<b>IV.1. Historique.....</b>	<b>67</b>
<b>IV.2. Modélisation par la méthode Monte Carlo.....</b>	<b>67</b>
<b>IV.3. Principes généraux du code MCNP.....</b>	<b>68</b>
IV.3.1. Définition des surfaces.....	70
IV.3.2. Définition des cellules.....	72
IV.3.3. Définition des données.....	72
1. Définition des sources.....	72
2. Définition des tallies (estimateurs).....	73

3. Définition des matières.....	74
IV.3.4 Les estimateurs statistiques.....	75

## *Chapitre V. Résultats et Interprétation*

<b>Introduction.....</b>	<b>78</b>
<b>V.1 Modélisation de la tête.....</b>	<b>78</b>
V.1.1. Géométrie et composition du fantôme utilisé dans la simulation.....	78
V.1.2. Modélisation de la source de neutrons .....	80
V.1.3. Description de la géométrie de la simulation.....	80
V.1.4. Calcul de la distribution du flux thermique et de la dose à l'intérieur du fantôme simulant le cerveau et le crâne humain.....	81
1. Calcul de la distribution du flux thermique à l'intérieur du fantôme.....	81
2. Calcul de la distribution de doses (courbes de doses).....	85
2.1. Variation de la dose en fonction de la profondeur dans le fantôme pour différentes concentrations du $^{10}\text{B}$ avec différents faisceaux collimatés de neutrons monoénergétiques.....	85
2.2. Etude de l'effet de la concentration du $^{10}\text{B}$ sur la variation de la dose en fonction de la profondeur pour différentes énergies du faisceau de neutrons incident.....	88
2.3. Etude de la contribution de la dose gamma due aux réactions de captures radiatives ( $n, \gamma$ ) dans la dose totale.....	90
2.4. Calcul de la dose des rayons gamma émis par la source.....	91
V.1.5. Calcul de la dose physique délivrée à la tumeur.....	93
1. Calcul de la dose en fonction de l'énergie.....	94
1.1. Calcul du bruit de fond (background).....	94
2. Etude de la variation de la dose dans la tumeur en fonction de la concentration du $^{10}\text{B}$ .....	95
3. Etude de la variation de la dose dans la tumeur en fonction de la distance source-fantôme.....	96
4. Calcul de doses dans la tumeur pour différents rapports de la concentration du $^{10}\text{B}$ dans la tumeur et dans le tissu sain ( $T/T_S$ ).....	97

---

5. Etude de l'effet de la distribution du $^{10}\text{B}$ dans la tumeur sur l'homogénéité de la dose.....	98
<b>V.2. Modélisation des seins</b> .....	100
V.2.1 Géométrie et composition du fantôme.....	100
V.2.2 Méthode de calcul.....	101
V.2.3 Résultats et Interprétations.....	102
<b>Conclusion</b> .....	104
<b>Références</b> .....	106

## *Liste Des Tableaux*

<b>Tableau I-1</b> : Classification des neutrons en fonction de leur énergie.....	12
<b>Tableau I-2</b> : Réactions de capture avec leurs sections efficaces pour des neutrons thermiques.....	15
<b>Tableau I-3</b> : Seuil d'énergie de diffusion inélastique.....	15
<b>Tableau I-4</b> : Energie maximale cédée par un neutron dans une diffusion élastique.....	17
<b>Tableau I-5</b> : Les valeurs du facteur de pondération radiologique $W_R$ en fonction du type et domaine d'énergie du rayonnement.....	20
<b>Tableau I.6</b> : Les valeurs du facteur de pondération tissulaire $W_R$ pour différents organes.....	21
<b>Tableau III.1</b> : Récente contribution clinique des centres Japonais et Américains avec la BNCT.....	41
<b>Tableau III.2</b> : Section efficace de capture de neutrons de quelques isotopes.....	48
<b>Tableau III.3</b> : Comparaison des tissus et sections efficaces de capture de neutrons de quelques isotopes.....	49
<b>Tableau III.4</b> : Caractéristiques de quelques réactions nucléaires intéressantes pour les sources de neutrons basées sur l'accélérateur.....	57
<b>Tableau IV.1</b> : Bibliothèque des cartes des surfaces reconnues par MCNP.....	71
<b>Tableau V.1</b> : Composition du cerveau et le crâne humain selon ICRU46.....	79
<b>Tableau V.2</b> : Composition élémentaire de la tumeur utilisée dans la simulation.....	79
<b>Tableau V.3</b> : Distribution du flux gamma à quatre groupes d'énergies.....	92
<b>Tableau V.4</b> : Dose physique délivrée à la tumeur en absence du $^{10}\text{B}$ pour différentes énergies du faisceau de neutrons incident.....	94
<b>Tableau V.5</b> : Composition chimique des tissus.....	101

## Table Des Figures

<b>Figure I.1 :</b> Classification des rayonnements.....	4
<b>Figure I.2 :</b> Effet Photoélectrique.....	9
<b>Figure I.3 :</b> Cinématique de l'effet Compton.....	10
<b>Figure I.4 :</b> Phénomène de Matérialisation et d'annihilation.....	11
<b>Figure II.1 :</b> Variation de $G(e_{aq}^-)$ , $G(OH^\bullet)$ , $G(H_2O_2)$ , $G(H^\bullet)$ et $G(H_2)$ en fonction du TEL moyen. Valeurs obtenues expérimentalement (traits pointillés) et par calculs théoriques (traits pleins)....	29
<b>Figure II.2 :</b> Schéma des différentes étapes aboutissant à une lésion létale ou non létale de l'ADN....	31
<b>Figure II.3 :</b> Courbe de survie exponentielle.....	34
<b>Figure II.4 :</b> Courbe de survie donnée par le modèle quadratique.....	35
<b>Figure II.5 :</b> Courbe de survie donnée par le modèle quadratique –linéaire.....	36
<b>Figure II.6 :</b> Influence du TEL sur les courbes de survie cellulaire.....	37
<b>Figure III.1 :</b> La dose optimale pour la radiothérapie : la tumeur souffre de la dose du rayonnement dont celle-ci reste encore tolérée par le tissu sain.....	42
<b>Figure III.2 :</b> Dépôt d'énergie pour différentes particules en fonction de la matière traversée en mm.....	43
<b>Figure III.3 :</b> Pic de Bragg.....	44
<b>Figure III.4 :</b> Principe de la réaction de capture du neutron par le $^{10}B$ .....	47
<b>Figure III.5 :</b> Structure de la molécule L-BPA et BSH utilisées en BNCT.....	51
<b>Figure III.6 :</b> Comparaison entre la distribution en profondeur des neutrons thermiques et des neutrons épithermiques.....	52
<b>Figure III.7 :</b> Courbes de doses pondérées pour une variété de composantes.....	60
<b>Figure III.8 :</b> Vues des deux parties distinctes composant le TPS NCTplan (a) NCTPlan Partie I pour la définition du modèle géométrique et (b) NCTPlan Partie II pour l'affichage des distributions de dose.....	64
<b>Figure III.9 :</b> Schéma de l'installation de BNCT associée au réacteur Fir1 (Finlande).....	65
<b>Figure IV.1 :</b> Un exemple d'application de la méthode Monte Carlo.....	68
<b>Figure IV.2 :</b> Schéma d'un fichier input du code MCNP.....	75
<b>Figure V.1 :</b> Fantôme cylindrique simulant le cerveau et le crâne humain.....	79
<b>Figure V.2 :</b> Modélisation de la source de neutrons.....	80
<b>Figure V.3 :</b> Géométrie de la simulation réalisée avec le code MCNP.....	81

<b>Figure V.4 :</b> Distribution du flux thermique ( $\leq 0.025$ eV) en fonction de la profondeur du fantôme pour trois type de spectres de neutrons.....	83
<b>Figure V.5 :</b> Distribution du flux thermique ( $\leq 0.025$ eV) en fonction de la profondeur dans le fantôme pour des faisceaux collimatés de neutrons monoénergétiques.....	84
<b>Figure V.6 :</b> Géométrie de la modélisation utilisée pour le calcul de la distribution du flux de neutrons thermique et de la dose à l'intérieur du fantôme.....	85
<b>Figure V.7 :</b> Variation de la dose en fonction de la profondeur pour différentes énergies et différentes concentrations du $^{10}\text{B}$ .....	87
<b>Figure V.8 :</b> Variation de la dose en fonction de la concentration du $^{10}\text{B}$ pour différentes énergies du faisceau de neutrons incident.....	89
<b>Figure V.9 :</b> Etude de la contribution de la dose gamma dans la dose totale en fonction de la profondeur dans le fantôme pour :	
(a) : $[^{10}\text{B}]=0\mu\text{g/g}$ et $E_n=0.025\text{eV}$ , (b) : $[^{10}\text{B}]=35\mu\text{g/g}$ et $E_n=0.025\text{eV}$ .....	90
<b>Figure V.10 :</b> Etude de la contribution de la dose gamma dans la dose totale en fonction de la profondeur dans le fantôme pour :	
(a) : $[^{10}\text{B}]=0\mu\text{g/g}$ et $E_n=35\text{keV}$ , (b) : $[^{10}\text{B}]=35\mu\text{g/g}$ et $E_n=35\text{keV}$ .....	91
<b>Figure V.11 :</b> Distribution de la dose gamma à l'intérieur du fantôme pour différentes énergies	
(a) : Faisceau non collimaté ; (b) : Faisceau collimaté.....	92
<b>Figure V.12 :</b> Effet de la collimation du faisceau gamma sur la distribution de la dose.....	93
<b>Figure V.13 :</b> Relation entre la dose et la concentration du $^{10}\text{B}$ .....	95
<b>Figure V.14 :</b> Variation de la dose en fonction de la distance source – patient.....	96
<b>Figure V.15 :</b> Variation de la dose en fonction du temps d'exposition pour différents rapports de concentration du $^{10}\text{B}$ dans la tumeur et le tissu sain.....	97
<b>Figure V.16 :</b> Modélisation de la tumeur.....	99
<b>Figure V.17 :</b> Variation radiale de la dose dans le cas d'une distribution non homogène du $^{10}\text{B}$ à l'intérieur de la tumeur	
<b>Figure V.18 :</b> Fantôme modélisant le sein et la tumeur.....	101
<b>Figure V.19 :</b> Le maximum de dose délivrée au tissu adipeuse à $T_{25}$ en fonction de la concentration du bore dans la tumeur.....	102
<b>Figure V.20 :</b> Variation de la dose à l'intérieur du volume de la tumeur en fonction de la concentration du $^{10}\text{B}$ .....	103

# *Introduction Générale*

## Introduction Générale

Le cancer est un problème majeur de la santé publique, il est classé parmi les premières causes de mortalité dans le monde. La société Américaine du cancer avance, pour l'année 1999, un chiffre de 1 million de cancers invasifs pour une population de 250 millions [1].

Le traitement du cancer est devenu un défi des pays développés pendant les dernières décennies. Le traitement conventionnel comprend trois modalités : chirurgie, radiothérapie, et chimiothérapie (ou une combinaison entre eux).

La plupart des tumeurs ont des limites spatiales bien définies. Il est donc possible d'enlever chirurgicalement la tumeur ou de la détruire au moyen de radiations ionisantes, ce que l'on appelle la radiothérapie. Mais certaines tumeurs comme le Glioblastome, une tumeur du cerveau, infiltrent les tissus cérébraux voisins avec des cellules cancéreuses. Après la résection chirurgicale de la tumeur ou après une radiothérapie, une récurrence de la tumeur est très probable. Pour contrôler le Glioblastome et des tumeurs similaires, il est indispensable de pouvoir détruire de manière sélective les cellules cancéreuses mélangées aux cellules saines, sans endommager ces dernières.

Actuellement, plusieurs laboratoires en Europe, Etats-Unis, Asie et Australie travaillent intensivement sur une radiothérapie, appelée la boroneurothérapie ou la thérapie par capture de neutron par le bore (BNCT : Boron Neutron Capture Therapy) dont le principe a été suggéré pour la première fois par Gordon Locher en 1936 [2]. Dans cette méthode, l'avantage est pris des propriétés nucléaires de certains éléments tel que le bore. Un médicament qui véhicule du bore est spécialement préparé pour être sélectivement pris par les cellules cancéreuses, est administré au patient. La partie cancéreuse du corps est alors irradié par des neutrons thermiques ou épithermiques. La section efficace thermique prédominante dans le médicament produit la réaction  $^{10}\text{B} (n, \alpha)^7\text{Li}$  qui donne lieu à des particules de recul lourdes ayant une énergie et un parcours suffisants pour endommager uniquement la cellule où se trouve le composé de bore. Ainsi une concentration élevée de bore provoque la mort préférentielle de la cellule dans ce tissu. Le tissu sain avec sa faible concentration en bore reçoit une dose beaucoup plus petite.

Les réacteurs nucléaires ou les accélérateurs peuvent être utilisés comme source de neutrons.

Le développement d'accélérateurs appropriés à la BNCT devient cliniquement attrayant si la composante épithermique d'intensité suffisamment élevée peut être délivrée au tissu cible. De nos jours, seuls les dispositifs basés sur le réacteur nucléaire ont pu atteindre les niveaux de flux exigés.

La réussite de la BNCT dépend de plusieurs facteurs dont le plus important est la concentration du  $^{10}\text{B}$ , qui doit être très élevée dans la tumeur et faible dans le tissu sain, ainsi que le nombre et l'énergie des neutrons qui atteignent la tumeur. Les réactions induites dans les tissus n'auront pas lieu uniquement entre le bore et les neutrons thermiques, mais aussi avec les atomes d'hydrogènes et d'azotes qui entrent dans la composition des tissus. Malgré la faible probabilité d'interaction neutronique (section efficace) de ces noyaux d'hydrogène et d'azote comparativement à la section efficace de la réaction du bore, leur concentration dans les cellules est très élevée et peuvent conduire ainsi à d'importantes doses d'exposition [3].

De grands efforts sont actuellement consentis parallèlement pour l'élaboration de nouveaux produits chimiques à grande concentration de bore ainsi que dans la conception des faisceaux épithermiques capables de fournir la dose nécessaire pour détruire les cellules tumorales dans des temps de traitement courts et sans causer des endommagements au niveau des tissus sains. A l'instar des techniques de radiothérapies, la BNCT nécessite une organisation de la procédure du traitement depuis la consultation du patient jusqu'au traitement par irradiation. En fait, le traitement doit être précédé d'une phase de simulation du traitement à l'aide d'un programme de planification du traitement (en anglais, TPS ou Traitment Planning Software).

L'objectif de cette opération est de simuler le traitement sur le patient « virtuel » entré dans le programme. Elle permet de déterminer les différents facteurs qui affectent le traitement à savoir : la position de la source d'irradiation, les angles d'incidences pour éviter au maximum les structures et organes les plus critiques, l'énergie du faisceau adéquat, le calcul de la dose déposée par chaque faisceau et la quantification de l'irradiation dans chaque organe considéré.

A l'aide de la simulation par la méthode Monte Carlo, et en utilisant le code MCNP 4B, on a procédé à la modélisation de deux organes à savoir : la tête et le sein

et le calcul de la dose physique déposée par différents faisceaux neutroniques dans la tumeur et dans le tissu sain.

Le présent manuscrit est composé de cinq chapitres. Dans le premier, nous présentons les bases théoriques nécessaires à la compréhension des mécanismes d'interaction des rayonnements avec la matière et quelques notions de dosimétrie. Dans le deuxième chapitre, nous présentons les techniques de radiothérapies, avant de détailler la technique de la thérapie par capture de neutron par le bore (BNCT). Pour comprendre les phénomènes physico-chimiques intervenant au cours de la radiothérapie, nous présentons dans le troisième chapitre l'action des rayonnements ionisants sur le tissu vivant.

Le quatrième chapitre décrit les méthodes de simulation basée sur la méthode Monte Carlo. L'accent sera mis sur le code mis en œuvre dans ce travail à savoir le code MCNP développé par le Laboratoire National de Los Alamos.

Le cinquième chapitre est réservé à la discussion des résultats obtenus avec les calculs de simulation Monte Carlo réalisés à l'aide du code MCNP. La dose physique a été évaluée en fonction de l'énergie du faisceau de neutrons incident et la concentration du  $^{10}\text{B}$  dans les tissus.

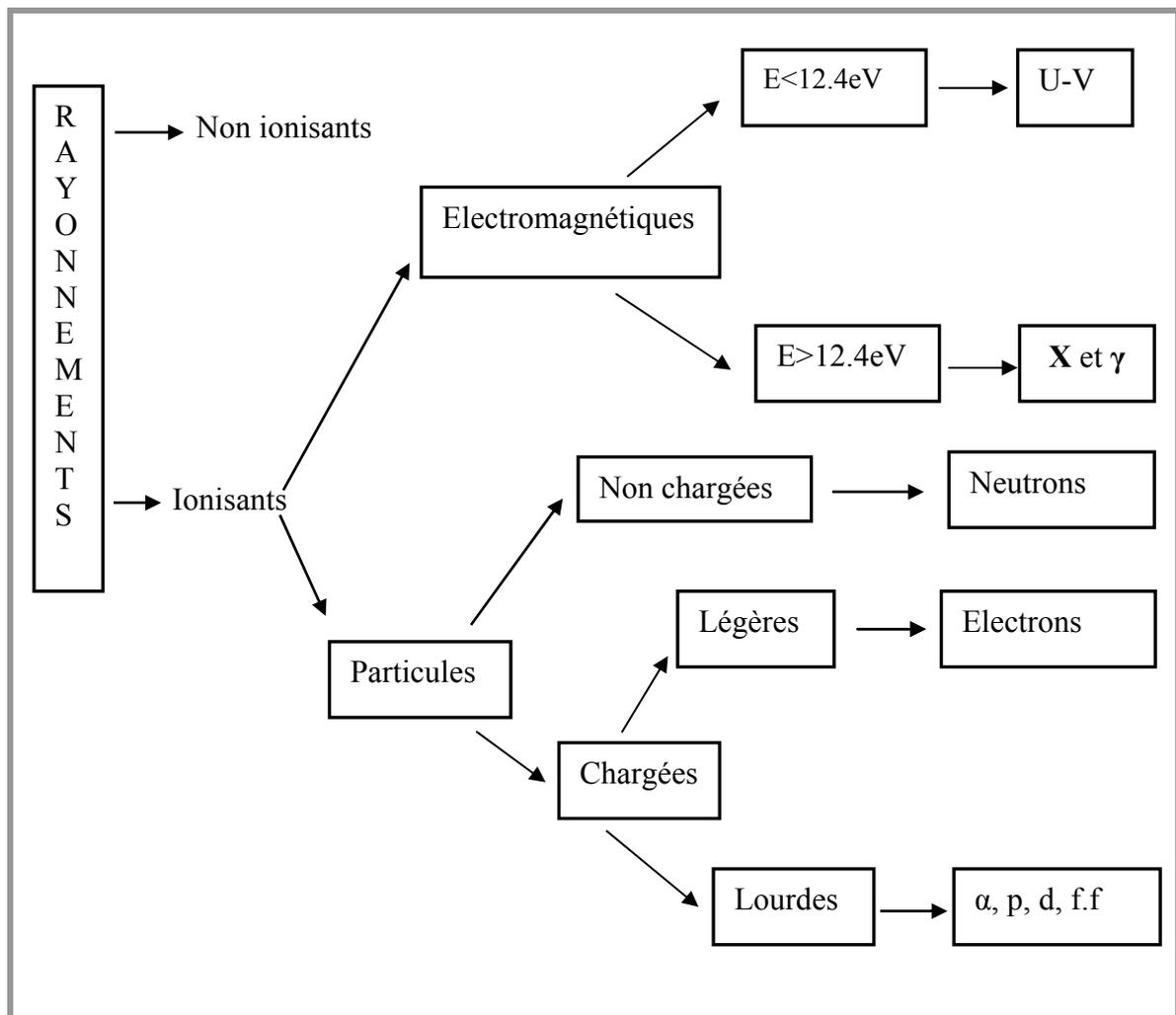
# *Chapitre I*

## *Interaction Rayonnements-Matière et Dosimétrie*

Par interaction, on entend les actions réciproques entre les rayonnements et les milieux qu'ils traversent [4]. Un rayonnement peut être défini comme étant un mode de propagation de l'énergie dans l'espace sous forme de particules ou de photons. Les rayonnements ne peuvent être caractérisés et détectés qu'à travers leurs interactions avec la matière dans laquelle ils se propagent. Ils peuvent céder au milieu traversé une partie ou la totalité de leur énergie.

## I.1. Classification des rayonnements

On peut classer les rayonnements en deux catégories selon leur nature et selon leurs effets sur la matière. La **figure I.1** ci-dessous résume les différents types de rayonnements [5].



**Figure I.1 :** Classification des rayonnements

Dans le domaine de la radioprotection et de la dosimétrie, on distingue [5] :

### **I.1.1. Les rayonnements ionisants**

Ils correspondent aux rayonnements dont l'énergie est suffisante pour arracher un électron aux atomes du milieu absorbant et les transformer en ions positifs. L'atome le plus facilement ionisable est le potassium, avec une énergie d'ionisation de 4,3 eV. L'énergie de liaison des électrons les moins liés des atomes de la matière vivante (H, C, N, O) est 12,4 eV. Tout rayonnement d'une longueur d'onde inférieure à 288 nm peut donc être considéré comme ionisant.

Les rayonnements ionisants sont constitués, soit d'ondes électromagnétiques, soit de particules massives. Ces rayonnements peuvent être, selon leur nature, directement ou indirectement ionisants:

**1. Les rayonnements directement ionisants** sont des particules chargées qui délivrent leur énergie directement à la matière, par le jeu des forces coulombiennes s'exerçant avec les atomes du milieu. Les transferts d'énergie dépendent des masses des particules en mouvements et il y a lieu de distinguer les particules chargées lourdes (proton, deuton, alpha, ions lourds) des électrons.

**2. Les rayonnements indirectement ionisants**, électriquement neutres, sont susceptibles de transférer une fraction ou la totalité de leur énergie en une seule interaction à des particules chargées. Ce sont ensuite ces particules secondaires qui ionisent le milieu. Les rayonnements électromagnétiques (X et  $\gamma$ ) et les neutrons entrent dans cette catégorie, mais leurs modes d'interaction sont différents.

**I.1.2. Les rayonnements non ionisants** qui sont les ondes électromagnétiques n'ayant pas une énergie suffisante pour ioniser les atomes.

## **I.2. Interaction des particules chargées avec la matière**

### **I.2.1. Passage d'une particule chargée dans la matière**

Les particules chargées, tel que les particules  $\alpha$  ou  $\beta$ , perdent leur énergie et se ralentissent lorsqu'elles traversent la matière suite à des collisions avec les atomes et les

molécules. L'énergie transférée au milieu absorbant conduit à l'excitation et à l'ionisation des atomes et des molécules [6].

Le passage d'une particule chargée dans la matière s'accompagne de l'apparition de trois types d'interactions que nous rappelons brièvement [7]:

### **1. Interaction coulombienne**

Du fait que les dimensions du noyau sont très faibles par rapport à celle de l'atome, l'interaction coulombienne est due principalement à la force électrique qui agit entre la particule incidente et le cortège électronique des atomes du milieu traversé. Elle conduit soit à une ionisation (passage des électrons d'un état lié à un état libre) soit à une excitation (passage à un état d'énergie supérieure).

### **2. Collision nucléaire**

Il s'agit de collision, sans réaction, entre la particule incidente et les noyaux des atomes du milieu. Cette interaction peut conduire, si l'énergie de la particule incidente est assez élevée, au déplacement d'atomes dans le milieu, ce qui peut entraîner un désordre local par interaction avec les atomes voisins.

### **3. Emission radiative**

- Emission de rayonnement de freinage (Bremsstrahlung) : Selon les lois de l'électromagnétisme, une particule chargée soumise à une accélération émet un rayonnement électromagnétique. De ce fait, une particule chargée traversant un milieu subit une décélération entraînant une perte d'énergie par rayonnement de freinage. L'énergie perdue par émission radiative est proportionnelle au carré de l'accélération qui est inversement proportionnelle à la masse de la particule ; ainsi les pertes par rayonnement ne sont importantes que dans le cas des électrons en raison de leur faible masse.
- Emission de lumière par effet Cerenkov : Une particule chargée traversant un milieu à une vitesse supérieure à la vitesse de la lumière dans ce milieu induit une polarisation local du milieu le long de son parcours qui conduit à une émission radiative d'une lumière

se situant à la fin de la bande bleu du spectre visible. Ce type d'interaction n'apparaît que dans le cas des particules animées de vitesse très élevée.

### I.2.2. Transfert d'Énergie Linéique (TEL)

En traversant la matière, les particules chargées perdent leur énergie selon différents types d'interactions : les interactions élastiques et inélastiques se font avec les électrons orbitaux et les noyaux atomiques du milieu ralentisseur.

Pour mesurer le ralentissement des particules chargées, on utilise la grandeur TEL qui représente la perte d'énergie, par unité de longueur de trajectoire des particules incidentes, consécutivement à leurs chocs avec les électrons.

L'expression de TEL en mécanique relativiste, est donnée par la formule de Bethe [5]

$$TLE = \left| -\frac{dE}{dx} \right| = \frac{z^2 e^4}{4\pi\epsilon_0^2 m_e v^2} NZ \left[ \log\left(\frac{2m_e v^2}{I}\right) - \log\left(1 - \frac{v^2}{c^2}\right) - \frac{v^2}{c^2} - \frac{C_K}{z} \right] \quad (I-1)$$

$z$ , la charge de la particule incidente ;  $v$ , sa vitesse ;

$m_e$ , la masse au repos de l'électron ;  $e$ , sa charge ;

$\epsilon_0$ , la permittivité du vide :  $8.854.10^{-10}$  F.cm<sup>-1</sup> ;

$c$ , la vitesse de lumière dans le vide :  $3.10^8$  m/s ;

$N$ , le nombre des noyaux cibles par unité de volume du matériau absorbant de numéro atomique  $Z$  ;

$C_K$ , un terme de correction qui dépend de l'énergie et de  $Z$  lorsque l'on tient compte de la structure complète des noyaux de la matière ;

$I$ , la valeur moyenne du potentiel d'ionisation tenant compte de l'ionisation et de l'excitation des atomes ralentisseurs, donnée par la formule semi empirique (en eV) :

$$I = 9,1 \times Z(1 + 1,9 \times Z^{-2/3}) \quad (I-2)$$

Bien que les effets biologiques varient d'un rayonnement à un autre, en règle générale, l'effet d'une particule chargée croît proportionnellement au TEL [5].

### I.2.3. Perte d'énergie des particules $\alpha$

Pour le cas des particules  $\alpha$  de vitesse  $v_1$ , émises durant la désintégration des noyaux et d'énergie comprise entre 2 et 10 MeV, la perte d'énergie se réduit à :

$$TEL = \frac{16\pi e^4}{m_e v_1^2} NZ \left[ \log \frac{2m_e v_1^2}{I} - \frac{C_K}{Z} \right] \quad (I-3)$$

Cette expression est valable si les trois conditions suivantes sont réunies :

- Il n'y a pas de capture ou de perte d'électron pendant le passage de la particule,
- Le terme  $\frac{z_1 e^2}{m_e v_1^2}$  est assez petit pour que la diffusion nucléaire et le rayonnement de freinage puissent être négligés,
- Il n'y a pas de polarisation du milieu traversé.

Cette formule donne de bon résultats pour l'évaluation des pertes d'énergie par unité de longueur lorsque l'énergie est supérieur à 1 MeV/ u.m.a. Cependant, lorsque la vitesse de la particule devient très faible devant la vitesse de l'électron orbital, par exemple en fin de parcours, la perte d'énergie par interaction dite nucléaire n'est plus négligeable.

#### I.2.4. Parcours des particules chargées

Le parcours d'une particule chargée dans un matériau donné est le trajet nécessaire pour que cette particule perde complètement son énergie cinétique.

Considérons un faisceau de particules chargées initialement monocinétiques d'énergie  $E_0$  qui pénètre dans un matériau absorbant. Chaque particule incidente a un parcours individuel. Les parcours individuels diffèrent et fluctuent autour d'un parcours moyen  $\bar{R}$ , qui est défini par la relation [5] :

$$\bar{R} = \int_0^{\bar{R}} dr \quad (I-4)$$

Puisque l'énergie incidente de la particule et l'épaisseur du matériau cible sont interdépendantes, alors on peut les interchanger dans l'équation I-4 ; on aura donc :

$$\bar{R} = \int_{E_0}^0 \frac{dr}{dE} dE = \int_0^{E_0} \left( -\frac{dE}{dr} \right)^{-1} dE = \int_0^{E_0} \frac{1}{TLE} dE \quad (I-5)$$

$\bar{R}$  s'exprime en cm (g/cm<sup>2</sup>) si TEL est en MeV/cm (MeV .cm<sup>2</sup>/g).

### I.3. Interaction photon matière

Le terme « photon » s'applique aux rayonnements électromagnétiques émis soit dans les transitions nucléaires « rayons  $\gamma$  », soit dans les transitions atomiques « rayons X ». Lors de la traversée d'un milieu matériel quelconque, tout photon a une certaine probabilité d'interagir avec ce milieu.

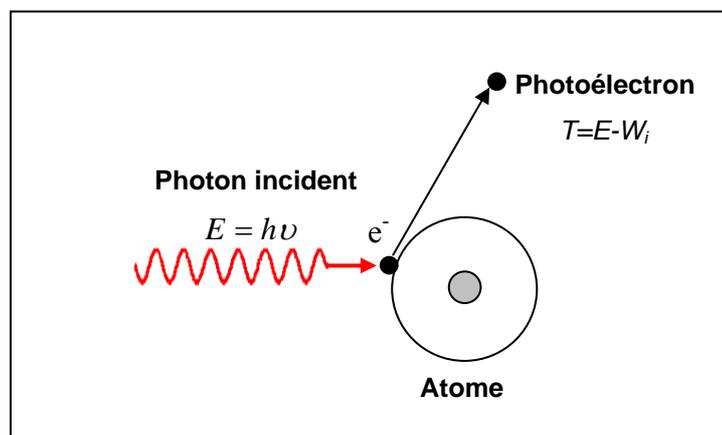
L'interaction d'un photon avec la matière est supposée indépendante de son mode de formation. Les interactions peuvent avoir lieu avec les électrons atomiques, les nucléons, le champ électrique des noyaux et des électrons. Les effets de l'interaction peuvent être une absorption totale, une diffusion élastique ou inélastique.

#### I.3.1. Effet photoélectrique

Au cours de l'effet photoélectrique, le photon interagit avec un électron du cortège de l'atome, il lui cède totalement son énergie  $E = h\nu$  et disparaît (**Figure I.2**). L'électron cible quitte donc sa couche avec une énergie égale à l'énergie du photon diminuée de son énergie de liaison  $W_i$  (Equation I-6) [8]. Après cet événement, l'atome subit un réarrangement au cours duquel, soit un photon de fluorescence est émis, soit un électron est éjecté avec une énergie cinétique  $T$  (cet électron est appelé électron Auger). Cet effet ne se produit que si  $h\nu \geq W_i$  (effet à seuil).

$$T = E - W_i \quad (\text{I-6})$$

$W_i$  : est l'énergie de liaison de l'électron éjecté de son orbite.



**Figure I.2** : Effet Photoélectrique

### I.3.2. L'effet Compton

Lors de l'effet Compton, un photon incident d'énergie  $E = h\nu$ , entre en collision avec un électron libre ou peu lié du milieu, il projette cet électron (électron Compton) dans une direction faisant un angle  $\Phi$  (**Figure I.3**), compris entre 0 et 90 degrés par rapport à la direction du photon incident et avec une énergie cinétique  $T$ .

Le photon incident est diffusé dans une direction faisant un angle  $\theta$ , compris entre 0 et 180 degrés par rapport à la direction du photon incident et avec une énergie  $E' = h\nu'$ , inférieur à celle du photon incident [8].

La conservation de l'énergie donne :

$$E = E' + T \quad (\text{I-7})$$

Dans ce processus, la part de l'énergie initiale transmise à l'électron est absorbée au voisinage du point d'interaction. L'énergie diffusée  $E'$  pourra donner lieu à d'autres diffusions Compton [5]. C'est un point capital en dosimétrie ; la part de l'énergie diffusée dépend de l'énergie du photon et du numéro atomique du milieu traversé.

La conservation de la quantité de mouvement donne :

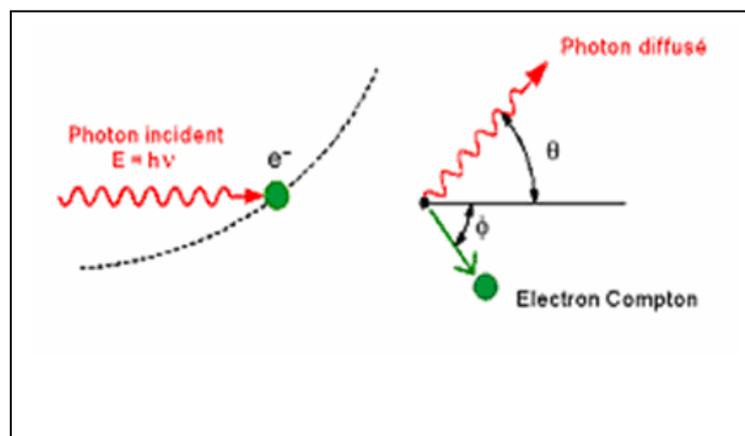
$$p = p' \cos \theta + p_e \cos \phi \quad (\text{I-8})$$

$$0 = -p' \sin \theta + p_e \sin \phi \quad (\text{I-9})$$

L'énergie du photon diffusé est alors :

$$E' = \frac{E_0}{1 + \varepsilon(1 - \cos \theta)} \quad (\text{I-10})$$

Avec  $\varepsilon = \frac{E}{E_0}$ ,  $E_0 = 0.511 \text{ MeV}$  étant l'énergie au repos de l'électron.



**Figure I.3** : Cinématique de l'effet Compton

### I.3.3. Création de paires

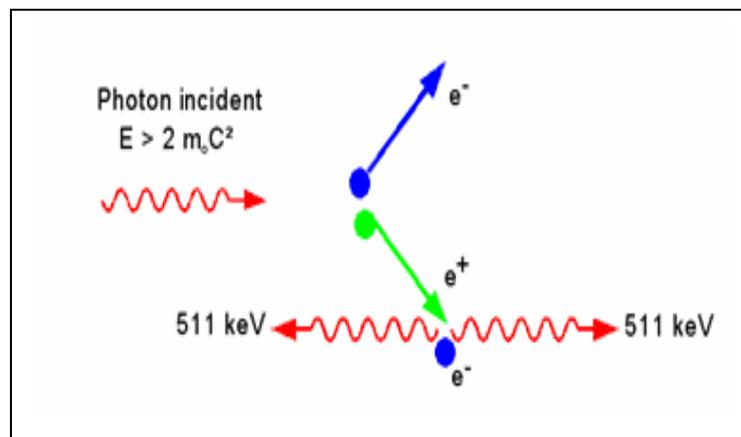
Lorsque un photon a une énergie supérieure à  $2 m_e c^2$ , donc environ 1.022 MeV, il peut se matérialiser par la création d'une paire électron-positron (**Figure I.4**). Le surplus d'énergie se transforme en énergie cinétique pour les particules créées. Ce processus ne peut se produire qu'en présence du champ d'une particule chargée (le noyau par exemple), qui absorbe une partie de l'impulsion du photon. En effet, la paire ne peut pas à la fois prendre en charge toute l'énergie et toute l'impulsion du photon, même dans le cas où les deux particules sont émises vers l'avant.

A la fin de son parcours, le positron interagit avec un électron et s'annihile ce qui engendre l'émission de deux photons de 511 keV. Les lois de conservation du moment cinétique font que ces deux photons sont émis dans des directions opposées.

La conservation de l'énergie s'écrit :

$$E = 2E_0 + E_{e^-} + E_{e^+} \quad (\text{I-11})$$

$E_{e^-}$  et  $E_{e^+}$  sont respectivement les énergies cinétiques de l'électron et du positron.



**Figure I.4** : Phénomène de Matérialisation et d'annihilation

### I.3.4. La diffusion Thomson

La diffusion d'un photon d'énergie faible s'effectue sur un électron assez fortement lié à l'atome pour que ce soit l'atome dans son ensemble qui absorbe le recul. Le transfert d'énergie à l'atome est alors négligeable : le photon est diffusé sans perte d'énergie [9].

## I.4. Interactions neutron-matière

### I.4.1. Propriétés des neutrons

Le neutron est une particule neutre, qui est instable lorsqu'elle n'est pas liée, avec une demi vie de l'ordre de 12 minutes. Les neutrons font partie des rayonnements indirectement ionisants. Ils interagissent avec le noyau sans être gênés par le champ coulombien. Ils sont généralement classés en fonction de leur énergie (**tableau I.1**), qui peut s'étendre sur une dizaine de décades, depuis les énergies thermiques jusqu'aux énergies de plusieurs centaines de MeV.

Neutron	Energie
thermiques	$E_n \leq 0,4 \text{ eV}$
intermédiaires	$0,4 \text{ eV} < E_n \leq 200 \text{ keV}$
rapides	$200 \text{ keV} < E_n \leq 10 \text{ MeV}$
relativistes	$E_n \geq 10 \text{ MeV}$

**Tableau I.1** : Classification des neutrons en fonction de leur énergie

#### 1. Neutrons thermiques

Il s'agit des neutrons qui ont une énergie cinétique telle qu'à la température ambiante, ils se trouvent en équilibre thermique avec les atomes du milieu récepteur en présentant un spectre de vitesse de Maxwell, telle que la densité de neutron en fonction de sa vitesse est donnée par l'expression [10] :

$$n(v) = \frac{4}{\sqrt{\pi}} \left\{ \frac{m}{2kT} \right\}^{3/2} v^2 \exp\left(-\frac{1}{2} \frac{mv^2}{kT}\right) \quad (\text{I-12})$$

Où :

$m$  est la masse du neutron,

$k$  est la constante de Boltzmann,

$T$  est la température absolue.

L'énergie la plus probable des neutrons thermiques est :

$$E_n = k \times T = \frac{1}{2}mv^2 \quad (\text{I-13})$$

A 20 °C cette énergie est de 0.0253 eV. A cause de la distribution de la vitesse en fonction de la température du milieu dans lequel ils interagissent, il est évident que les neutrons n'ont pas tous la même énergie cinétique. Leur énergie cinétique moyenne se situe autour de la valeur la plus probable. On convient de définir une limite supérieure au-dessous de laquelle ils sont considérés comme des neutrons thermiques. Cette valeur est de 0,4 eV, une valeur correspondante au changement remarquable qui est observé à la section efficace d'absorption du cadmium (Cd).

## 2. Neutrons intermédiaires

Les neutrons intermédiaires résultent de la collision élastique entre des neutrons rapides et un noyau cible léger d'un matériau (un ralentisseur de graphite, de corps humain,...). Ces neutrons engendrés dans la gamme d'énergie 0,4 eV 200 keV, exhibent un spectre  $f(E_n)$ , proportionnel à  $1/E_n$ .

## 3. Neutrons rapides

Les neutrons considérés comme rapides sont ceux qui ont une énergie supérieure à 200 keV.

Quand l'énergie des neutrons est supérieure à 10 MeV, ils sont considérés comme relativistes.

### I.4.2. Interactions des neutrons avec la matière

Les interactions les plus communes des neutrons thermiques avec la matière sont les réactions de capture ( $n, \gamma$ ), la diffusion élastique ( $n, n$ ) et inélastique ( $n, n'$ ), les réactions nucléaires avec émission de particules chargées de type ( $n, p$ ) et ( $n, \alpha$ ) pour certains éléments légers et la fission. Dans quelques nucléides, comme le  $^{10}\text{B}$ , la section efficace d'interaction suit la loi connue de l'inverse de la vitesse du neutron ( $1/v$ ), ce qui permet de mesurer la fluence neutronique en utilisant des techniques d'activation [5].

La perte d'énergie ou le ralentissement des neutrons rapides dans un matériau se fait principalement par diffusion élastique sur les noyaux des atomes le constituant.

La perte d'énergie moyenne du neutron rapide par choc élastique est d'autant plus grande que le noyau cible est léger. La perte d'énergie maximale est atteinte pour l'hydrogène qui représente le meilleur ralentisseur pour les neutrons rapides.

Il a été montré [5] que l'énergie moyenne des neutrons après une  $n^{\text{ème}}$  collision élastique sur des noyaux d'hydrogène est donnée par :

$$\bar{E}_n = \frac{\int_0^{\pi} E \cdot f_n(E) dE}{\int_0^{\pi} f_n(E) dE} = \frac{E_1}{2^n} \quad (\text{I-14})$$

$$f_n(E) = \frac{1}{(n-1)! E_1} \left( \ln \frac{E_1}{E} \right)^{n-1} \quad (\text{I-15})$$

$f_n(E)$  représente la fonction donnant la forme du spectre des neutrons en fonction de l'énergie.

$E_1$  est l'énergie initiale du neutron.

### 1. Réactions de fission (n, f)

Les réactions de fission (n, f) permettent la détection des neutrons par l'intermédiaire des produits de fission. Ces réactions concernent surtout des éléments lourds comme Th, U, Np et Pu. Après avoir interagi avec ces actinides, les neutrons donnent lieu à la formation d'un noyau composé qui se scinde ensuite en deux fragments et un ou plusieurs neutrons rapides. Dans le cas des nucléides  $^{233}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$  et  $^{239}\text{Pu}$ , la fission a lieu pour les neutrons thermiques. Au contraire pour les nucléides  $^{232}\text{Th}$  et  $^{238}\text{U}$ , la fission n'a pas lieu pour des énergies du neutron inférieures à 1 MeV. Cette propriété est mise à profit dans les dosimètres de neutrons, basés sur l'utilisation de ces éléments fissiles, capables de séparer la composante rapide de la composante thermique.

### 2. Réactions nucléaires (n, x)

La plupart de ces réactions sont endoénergétiques au sens que le neutron doit disposer de l'énergie suffisante (l'énergie seuil) pour que la réaction se produise.

L'énergie cinétique du neutron incident doit être supérieure à 10 MeV dans l'exemple de la réaction (n, 2n). Cependant certains de ces réactions sont exoénergétiques et peuvent se

produire avec des neutrons thermiques. Il s'agit des cibles  $^3\text{He}$ ,  $^6\text{Li}$  et  $^{10}\text{B}$  dont les sections efficaces de capture d'un neutron thermique sont importantes (**Tableau I.2**).

Noyau	Réaction	Bilan énergétique (MeV)	Energie cinétique (MeV)	Section efficace (barns)
$^3\text{He}$	$^3\text{He}(n, p)^3\text{H}$	0,765	$E(p) = 0,574$ $E(^3\text{H}) = 0,191$	5330
$^6\text{Li}$	$^6\text{Li}(n, \alpha)^3\text{H}$	4,78	$E(\alpha) = 2,05$ $E(^3\text{H}) = 2,73$	940
B	$^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}^*$ (94%)	2,79	$E(\alpha) = 1,78$ $E(\text{Li}) = 1,01$	3840
	$^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ (6%)	2,31	$E(\alpha) = 1,47$ $E(\text{Li}) = 0,48$	

**Tableau I.2 :** Réactions de capture avec leurs sections efficaces pour des neutrons thermiques

### 3. Diffusions inélastiques (n, n'), (n, n'γ)

Dans la diffusion inélastique, le noyau de l'atome cible est porté dans un état d'excitation. Ce processus n'est possible qu'avec des neutrons rapides car l'énergie des neutrons lents n'est pas suffisante, en général pour exciter le noyau. Dans certains cas, l'énergie d'excitation est immédiatement émise sous forme d'un photon (n, n'γ). Dans les autres cas, le noyau reste dans l'état métastable. Dans le **tableau I-4** sont donnés les seuils d'énergie de diffusion inélastique pour quelques éléments [5].

Elément	Seuil de diffusion inélastique (MeV)
C	4,40
O	6,10
Al	0,85
Si	1,30
Fe	0,85
Pb	0,60

**Tableau I.3 :** Seuil d'énergie de diffusion inélastique

#### 4. Captures radiatives (n, $\gamma$ )

Dans ces réactions, la capture du neutron incident par le noyau conduit à la formation d'un noyau de nombre de masse (A+1) dans un état excité.

Ces réactions qui se produisent dans une large gamme d'énergie du neutron incident, présentent une section efficace relativement élevée pour la majorité des nucléides, en étant, dans le cas de neutrons thermiques et pour certains nucléides proportionnels à  $1/v$ .

#### 5. Diffusions élastiques (n, n)

Dans une diffusion élastique, les neutrons incidents cèdent une partie de leur énergie cinétique au noyau des atomes du milieu en produisant un noyau de recul.

La relation entre les énergies du neutron incident  $E_n$  et l'énergie cédée au noyau de recul  $E_r$  peut se déterminer à partir des lois de conservation de la quantité de mouvement et de l'énergie. Si l'angle de diffusion du neutron dans le système du laboratoire est  $\theta_n$  et celui du noyau de recul est  $\theta_r$ , la relation entre  $E_n$  et  $E_r$  est la suivante :

$$E_r = \alpha E_n \cos^2 \theta_r \quad (\text{I-16})$$

$$\alpha = \frac{4m_n m_r}{(m_n + m_r)^2} \quad (\text{I-17})$$

Avec :

$m_n$  est la masse du neutron,

$m_r$  est la masse du noyau de recul.

Si  $E'_n$  est l'énergie cinétique du neutron après la diffusion, la relation entre  $E_n$ ,  $E'_n$  et  $\theta_n$  est donnée par la relation :

$$E'_n = \frac{m_n E_n}{(m_n + m_r)^2} \left[ \cos \theta_n + \sqrt{\left(\frac{m_r}{m_n}\right)^2 - \sin^2 \theta_n} \right]^2 \quad (\text{I-18})$$

La dépendance entre  $\theta_n$  et  $\theta_r$  est donc :

$$\sin \theta_n = \sqrt{\frac{\alpha m_r}{(1 - \alpha \cos^2 \theta_r) m_n}} \cos \theta_r \sin \theta_r \quad (\text{I-19})$$

D'après l'équation (I-18), pour une énergie cinétique donnée du neutron incident, l'énergie du noyau de recul  $E_r$  varie seulement en fonction de l'angle de diffusion  $\theta_r$ . Pour un

noyau d'hydrogène, ( $\alpha = 1$ , équation (I-19)) et  $\theta_r = 0$  ( le noyau de recul sort dans la même direction que le neutron incident), la valeur maximale de cette énergie, comme il en est déduit de l'expression (I-18), coïncide avec celle du neutron incident. Dans son interaction avec un noyau d'hydrogène, le neutron perd la moitié de son énergie cinétique, en fournissant au noyau assez d'énergie pour casser sa liaison chimique et pour se déplacer à travers le milieu comme particule ionisante (proton de recul).

L'énergie maximale cédée par le neutron incident décroît avec la masse atomique du noyau cible (**Tableau I.4**) ce qui montre que l'hydrogène est le meilleur ralentisseur.

Noyau cible	$(E_r)_{\max}/E_n$
$^1\text{H}$	1
$^4\text{He}$	0,640
$^{12}\text{C}$	0,284
$^{16}\text{O}$	0,221
$^{19}\text{F}$	0,190
$^{80}\text{Br}$	0,049
$^{137}\text{Ba}$	0,029
$^{152}\text{Eu}$	0,026

**Tableau I.4 :** Energie maximale cédée par un neutron dans une diffusion élastique

## I.5. Dosimétrie

### I.5.1. Grandeurs dosimétriques

#### 1. Exposition

On ne mesure pas la radiation directement, on en mesure les effets. Dans le cas du rayonnement ionisant, on mesure le nombre d'ions produits. L'appareil de mesure utilisé à cette fin est la chambre à ionisation [11]. Cet appareil mesure la quantité d'ions produits dans l'air contenu dans une chambre de faibles dimensions située à l'intérieur de l'appareil. Il permet de calculer une première quantité dosimétrique : l'exposition.

L'exposition est définie comme la quantité de charges  $Q$  (d'un seul signe) produites dans un volume d'air divisé par la masse  $m$  de ce volume d'air :

$$X = \frac{Q}{m} \quad (\text{I-20})$$

## 2. Dose

La quantité qui est toutefois la plus utilisée en physique médicale et physique radiologique est la dose [11].

C'est par elle que le médecin établit une prescription de traitement et c'est elle que le physicien calcule dans la mise au point de son plan de traitement. La dose est définie comme la quantité d'énergie absorbée  $\mathcal{E}$  par unité de masse  $m$  du milieu :

$$D = \frac{\mathcal{E}}{m} \quad (\text{I-21})$$

Elle possède des dimensions de  $\text{J.kg}^{-1}$  et son unité spéciale est le gray (Gy).

$$\mathbf{1 \text{ Gray} = 1 \text{ joule par kg}}$$

Une ancienne unité est encore assez fréquemment utilisée : le **rad**

$$\mathbf{1 \text{ rad} = 100 \text{ erg.g}^{-1}}$$

On a donc entre rad et Gray la relation suivante [12] :

$$\mathbf{1 \text{ Gray} = 1 \text{ J.kg}^{-1} = 10^4 \text{ erg.g}^{-1} = 100 \text{ rad}}$$

## 3. Kerma

Pour définir clairement et quantitativement le transfert d'énergie de rayonnements indirectement ionisants à des particules directement ionisantes dans un matériau irradié, on a défini le kerma. Ce mot est un acronyme signifiant " kinetic energy released in the medium".

Le kerma est défini comme le rapport de l'énergie cinétique transmise au milieu (plus précisément à des particules chargées par des particules non chargées) sur la masse  $m$  du milieu :

$$K = \frac{\Delta \varepsilon_{tr}}{\Delta m} \quad (\text{I-22})$$

Le kerma possède les mêmes dimensions et les mêmes unités que la dose.

#### 4. Notion de l'efficacité biologique relative et de dose équivalente

Les quantités dosimétriques définies précédemment, y compris la dose absorbée, sont des grandeurs physiques. On ne s'est pas, jusqu'à maintenant, préoccupé de leur liaison avec le phénomène biologique. La dose absorbée ne suffit pas à caractériser le dégât biologique. En effet, à dose absorbée égale, ce dégât dépend de la nature du rayonnement, autrement dit de sa qualité.

D'où la nécessité d'introduire une grandeur permettant de peser des rayonnements de qualités différentes avec une même unité ; cette grandeur est l'efficacité biologique relative (EBR). Par définition l'EBR d'un rayonnement par rapport à un autre est le quotient entre les doses absorbées délivrées par ces deux rayonnements et qui sont nécessaires pour provoquer le même effet biologique [12].

En radioprotection, pour tenir compte de la nocivité propre des différents rayonnements, la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) a recommandé d'appliquer à la dose absorbée un facteur de pondération  $W_R$  lié au TEL du rayonnement. La dose absorbée ainsi pondérée est appelée dose équivalente. Elle est définie par la relation :

$$H_{T,R} = W_R \cdot D_{T,R} \quad (\text{I-23})$$

Avec  $D_{T,R}$  est la dose absorbée moyenne à l'organe ou au tissu T délivrée par le type de rayonnement R et  $W_R$  le facteur de pondération radiologique pour le type de rayonnement R.

Lorsque le champ se compose de différents types de rayonnements ayant différentes valeurs de  $W_R$ , la dose équivalente est donnée par la formule :

$$H_T = \sum_R W_R \cdot D_{T,R} \quad (\text{I-24})$$

L'unité de la dose équivalente est le Sievert (Sv), de dimension (J/kg).

Les valeurs de ce facteur sont indiquées dans le **tableau I.5** en fonction du type et le domaine d'énergie du rayonnement [13].

Type et domaine d'énergie du rayonnement	Facteur de pondération radiologique $W_R$
Photons, toutes énergies	1
Electrons et muons, toutes énergies	1
Neutrons, énergie < 10 keV	5
10 keV à 100 keV	10
> 100 keV à 20 MeV	20
> 20 MeV	5
Protons, autres que les protons de recul, énergie > 2 MeV	5
Particules alpha, fragments de fission, noyaux lourds	20

**Tableau I.5 :** Les valeurs du facteur de pondération radiologique  $W_R$  en fonction du type et domaine d'énergie du rayonnement.

Dans le cas des neutrons, si une fonction continue est nécessaire pour calculer le facteur de pondération radiologique, on peut utiliser l'approximation suivante, où  $E$  est l'énergie des neutrons en MeV :

$$W_R = 5 + 17e^{(\ln(2E))^{2/6}} \quad (\text{I-25})$$

## 5. Dose effective

La probabilité d'apparition d'effets aléatoires (cancers) dans un organisme irradié ne dépend pas uniquement de la dose absorbée et de la nature du rayonnement mais elle dépend aussi du type de tissus irradié, autrement dit de l'organe irradié. Il est bien connu en effet que les différents organes n'ont pas la même radiosensibilité : la peau est moins sensible par exemple que le poumon ou le sein. En outre, certains cancers sont moins dangereux que d'autres suivant l'organe incriminé : ainsi, un cancer de la thyroïde est le plus souvent guéri par les traitements alors que celui du poumon l'est rarement [12].

Pour tenir compte des différences de sensibilité des divers organes et tissus à l'induction d'effets stochastiques des rayonnements, la CIPR a fixé pour chaque organe un facteur de pondération tissulaire  $W_T$ . La dose équivalente ainsi pondérée est appelée dose effective. Elle est définie comme étant la somme des produits des doses équivalentes aux tissus par leur facteurs de pondération tissulaires respectifs :

$$E = \sum_T W_T \cdot H_T \quad (\text{I-26})$$

Où  $H_T$  est la dose équivalente au tissu T et  $W_T$  le facteur de pondération tissulaire pour le tissu T. d'après la définition de la dose équivalente, il s'ensuit que :

$$E = \sum_T W_T \cdot \sum_R W_R \cdot D_{T,R} \quad (\text{I-27})$$

Les valeurs de  $W_T$  sont données dans le **tableau I.6** [13].

Tissu ou organe	Facteur de pondération tissulaire $W_T$
Gonades	0.20
Moelle osseuse (rouge)	0.12
Côlon <sup>(a)</sup>	0.12
Poumon	0.12
Estomac	0.12
Vessie	0.05
Sein	0.05
Foie	0.05
Œsophage	0.05
Thyroïde	0.05
Peau	0.01
Surface des os	0.01
Autres tissus ou organes <sup>(b)</sup>	0.05

**Tableau I.6 :** Les valeurs du facteur de pondération tissulaire  $W_T$  pour différents organes

<sup>(a)</sup> Le facteur de pondération pour le côlon est appliqué à la moyenne massique de la dose équivalente dans les parois du gros intestin supérieur et inférieur.

<sup>(b)</sup> Comprend les glandes surrénales, le cerveau, la région extra-thoracique, l'intestin grêle, les reins, les muscles, le pancréas, la rate, le thymus et l'utérus.

### I.5.2. Distribution de la dose spatiale : Radiothérapie externe

Le but de la radiothérapie externe est d'utiliser les rayonnements ionisants afin de traiter une lésion (tumorale) sans avoir nécessairement recours à la chirurgie. Les paramètres permettant de calculer l'énergie absorbée viennent d'être vus mais, dans la réalité, le faisceau se modifie au cours de sa progression dans la matière ; il est donc nécessaire de déterminer la dose déposée en surface par rapport à celle déposée en profondeur en fonction du volume utile pour l'irradiation. Il faudra donc évaluer [14]:

- le rendement de dépôt d'énergie selon l'axe du faisceau

- le rendement de dépôt d'énergie dans un plan passant par l'axe du faisceau afin d'apprécier sa diffusion
- le rendement en volume qui découle du précédent par symétrie de révolution.

Fort de ces connaissances, il conviendra d'optimiser le rendement en profondeur pour traiter la tumeur plutôt que les tissus sains autour.

### 1. Rendement en profondeur

Il s'agit du rapport de la dose en un point à une profondeur  $x$  à celle prise comme référence en un point A. Ce point de référence sera pris là où la dose absorbée est maximale sur le trajet : en surface par des rayonnements  $< 1$  MeV, en profondeur pour des énergies élevées.

Ce rendement peut varier en raison de deux facteurs géométriques :

- ✓ si le faisceau est divergent, l'irradiation varie comme  $1/d^2$ , il sera intéressant dans le cas des tumeurs superficielles en plaçant la source près de la peau,
- ✓ si le faisceau est parallèle, par collimation, on pourra irradier les tumeurs profondes en plaçant la source à grande distance de la peau.

D'après ce que nous savons dans le cadre des interactions, le rendement en profondeur va surtout varier avec la nature des radiations.

### 2. Rendement autour de l'axe du faisceau : courbe isodose

Une courbe isodose est, dans un plan passant par l'axe du faisceau, le lieu des points recevant la même dose d'irradiation dans des conditions fixées d'irradiation. Les isodoses s'éloignent de plus en plus de la trajectoire théorique quand on progresse dans la profondeur du tissu mais s'en écartent de moins en moins au fur et à mesure que l'énergie augmente.

### 3. Rendement en volume : surface isodose

Ce qui vient d'être dit dans un plan, est valable dans tous les plans qui tournent autour de l'axe de symétrie. Donc l'ensemble des courbes isodoses va envelopper une surface isodose qui sera le lieu de géométrie de tous les points qui ont le même rendement en profondeur. Le volume à irradier sera donc inclu dans les courbes isodoses qui détermineront le calcul des doses à délivrer aux tissus.

#### 4. Optimisation du rendement en profondeur

Les courbes de rendement en profondeur montrent la difficulté d'adapter la dosimétrie à la région tumorale. Si la tumeur est profonde, il faudrait faire appel à des valeurs d'énergie difficiles à utiliser (problèmes de production et de protection). Si la tumeur est volumineuse, le rendement change selon les points considérés et rend le traitement inhomogène.

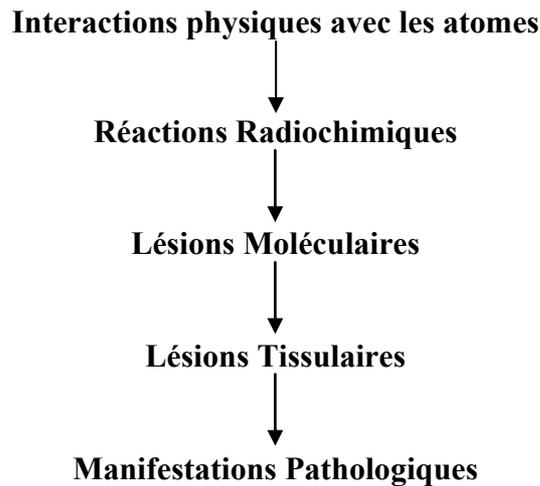
Il faut donc trouver une stratégie de traitement qui permette d'augmenter la dose dans la tumeur sans augmenter la dose dans les tissus sains : la technique consiste à utiliser plusieurs trajectoires. De cette façon, les tissus sains traversés ne sont jamais les mêmes et les doses partielles à la tumeur s'accumulent.

# *Chapitre II*

## *Effets Biologiques des Rayonnements Ionisants*

## II.1. Généralités

L'interaction d'un rayonnement avec la matière se traduit par un transfert d'énergie du rayonnement au matériau irradié. Dans le cas des tissus et organismes vivants, ce transfert d'énergie va générer toute une chaîne de phénomènes qui aboutira à des lésions tissulaires et un effet pathologique. Cette chaîne peut être résumée dans le schéma suivant [12].



Une notion fondamentale à rappeler pour bien percevoir l'effet des rayonnements dans les milieux biologiques est le faible transfert énergétique concerné. Ainsi, une dose de 1 Gray (Gy) absorbée dans un tissu correspond par définition à une énergie de 1 Joule transférée à un kilogramme de matière. En terme d'énergie dissipée sous forme thermique dans un milieu aqueux, cela équivaut à une élévation de température d'un quart de millièème de degré celsius. Ceci signifie que l'effet thermique, très faible, ne contribue en rien aux conséquences d'une telle dose, pourtant responsable d'effets biologiques significatifs. Les effets biologiques sont donc d'origine biochimique, conséquence des ionisations produites au sein du milieu irradié.

De même, cette dose de 1 Gy produit une ionisation pour 100 millions de molécules d'eau. Ceci correspond à une augmentation de nombre d'ions apparaissant spontanément dans une cellule d'un ion supplémentaire pour 100 000 ions « naturels ». L'effet des rayonnements est donc, là encore, quantitativement minime. Cependant les ions produits conduisent à la formation d'espèces chimiques très réactives. Il s'agit de radicaux libres, structures chimiques comportant un électron périphérique non apparié à l'origine de ces propriétés. La formation de ces espèces sera précisée dans la description du processus de radiolyse de l'eau [15].

L'intérêt d'étudier les effets biologiques des rayonnements ionisant relève non seulement de la compréhension fondamentale des mécanismes aboutissant aux dommages

radio-induits mais aussi de problèmes beaucoup plus pragmatiques que sont les irradiations accidentelles ou la radiothérapie. Pour les irradiations accidentelles, en effet, il s'agit d'estimer au mieux les doses reçues par les personnes irradiées, la zone irradiée et son étendue. Pour la radiothérapie, il s'agit d'évaluer plus spécifiquement les effets des rayonnements ionisants sur les tissus sains et d'assurer le contrôle des tumeurs, c'est-à-dire la perte de leur capacité de prolifération. C'est la mort différé au sens radiobiologique du terme [16].

## II.2. Les interactions physiques rayonnements-matière

Lors de leur passage dans le milieu, les rayonnements ionisants interagissent avec les molécules du milieu irradié et transfèrent de l'énergie à la matière vivante sous forme d'excitations et d'ionisations, ce qui, à la suite d'une longue série de phénomènes, entraîne des conséquences biologiques. Les rayonnements ionisants agissent soit par action directe sur les molécules (événements peu fréquents), soit par lésions indirectes des molécules par l'intermédiaire de la radiolyse de l'eau (création de radicaux libres qui vont attaquer ensuite ces molécules).

L'ionisation n'est pas un processus sélectif. Tout atome ou molécule se trouvant dans le chemin du rayonnement peut être ionisé. Les constituants prédominants d'une structure complexe auront plus de chance d'être ionisés. Le processus d'ionisation perturbe la structure d'un atome et donc altère la molécule dont il est un des constituants. Cette altération de molécules peut aussi survenir à la suite des excitations atomiques ou moléculaires si l'énergie d'excitation dépasse l'énergie de liaison interatomique.

L'eau est le composant majoritaire de toute structure vivante. Le corps humain est composé de plus de 70 à 80 % d'eau et, à ce titre, les interactions des rayonnements ionisants avec les molécules d'eau sont les plus probables. Les produits chimiques créés peuvent réagir avec les molécules organiques d'importance biologique et sont indirectement responsables à d'observables effets [17]. Si les molécules altérées sont des éléments importants d'une cellule vivante, la cellule peut alors avoir un fonctionnement perturbé. Parmi les différents dommages que peut subir une cellule, l'atteinte de l'ADN est le dommage le plus grave.

Les interactions physiques entre la matière et les particules directement ionisantes ou celles mises en mouvement par les rayonnements indirectement ionisants sont de trois types :

- **L'ionisation des atomes :** l'énergie du rayonnement est supérieure à l'énergie de liaison des électrons. Un électron est alors arraché au cortège électronique. A TEL élevé, la probabilité d'observer la " multi-ionisation " des molécules d'eau semblerait non négligeable ; celle-ci pourrait être à l'origine de la formation primaire des radicaux  $HO_2^*$  et  $O_2^{*-}$ .
- **L'excitation des atomes :** si l'énergie n'est pas suffisante pour arracher un électron, elle peut l'être cependant suffisamment pour faire passer un électron du niveau énergétique fondamental à un niveau énergétique supérieur (couche moins liée) ; l'atome est dit excité.
- **Les transferts thermiques :** si l'énergie n'est pas suffisante pour exciter l'atome, elle peut cependant augmenter son énergie cinétique de translation, de rotation et de vibration ; nous classerons ces phénomènes comme des processus de transferts thermiques.

Durant cette période très courte ( $<10^{-15}$  s), le rayonnement incident crée des particules chargées et des électrons secondaires qui interagissent à leur tour avec les molécules environnantes. Par suite de la nature même des phénomènes qui leur donnent naissance, les espèces réactives ainsi créées sont distribuées de façon hétérogène le long des trajectoires individuelles des particules ionisantes. Ensuite, ces espèces se réorganisent au cours de l'étape dite physico-chimique (ou « pré-diffusionnelle ») complétée vers  $10^{-12}$  s. l'évolution ultérieure de toutes les espèces formées s'effectue au cours de l'étape chimique (ou « diffusionnelle ») où s'élaborent les produits radicalaires et moléculaires de la radiolyse.

### II.2.1. Les étapes physico-chimiques et chimie de la radiolyse de l'eau

On sait actuellement que l'effet principal de la radiolyse de l'eau liquide est sa décomposition en produits radicalaires ( $^{\bullet}OH, e^-_{aq}, H^{\bullet}, HO_2^{\bullet}, O_2^{*-}$ ) et moléculaires ( $H_2, H_2O_2$ ) [18]. Mais cette décomposition comporte plusieurs étapes que nous décrivons brièvement ici.

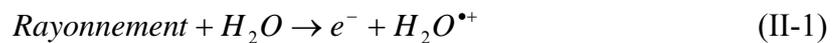
#### 1. Réactions physico-chimiques et formation de radicaux libres

Au cours de l'étape physico-chimique se produisent des réorganisations des espèces créées initialement qui ont lieu pendant un intervalle de temps de l'ordre de  $10^{-15}$  à  $10^{-12}$  s. Durant cette très brève période, les électrons secondaires peuvent se recombiner sur leur cation parent ou se thermaliser et par la suite former l'électron hydraté ( $e^-_{aq}$ ), pendant que les molécules

d'eau ionisées ( $H_2O^{\bullet+}$ ) ou excitées ( $H_2O^*$ ) se dissocient pour conduire à la formation de radicaux libres et de produits moléculaires (tels que  $\bullet OH, H^+, H^\bullet, H_2, \bullet O^\bullet$ ).

Les radicaux libres proviennent essentiellement de l'interaction des rayonnements ionisants avec les électrons des molécules d'eau, et ce en raison de la teneur extrêmement élevée en eau des organismes vivants. Un radical libre porte sur sa couche électronique externe un ou plusieurs électrons célibataires (non apparié à un électron de spin opposé). Cette configuration confère à l'entité radicalaire une très haute réactivité chimique : les radicaux libres tendent à capturer un électron pour compléter leur couche électronique.

Le phénomène physique initial est l'ionisation de la molécule d'eau sous l'action du rayonnement incident :



Le radical cation  $H_2O^{\bullet+}$ , instable, se dissocie ( $\approx 10^{-1}$  s) par une réaction de transfert d'hydrogène :



Le radical hydroxyle  $\bullet OH$  ainsi formé est un agent oxydant puissant doté d'une grande réactivité chimique.

Les électrons arrachés aux molécules d'eau dans la réaction (II-1) perdent progressivement leur énergie cinétique : ils peuvent parcourir 10 à 15 nm avant de se thermaliser. Lorsqu'ils sont suffisamment ralentis, ils peuvent être piégés par les molécules d'eau et ainsi s'hydrater ( $\approx 2-6 \times 10^{-13}$  s) :



Les électrons hydratés ( $e_{aq}^-$ ) sont des réducteurs puissants. Au cours de leur thermalisation, les électrons secondaires peuvent aussi se recombiner sur l'ion positif parent qu'ils neutralisent en donnant une molécule d'eau excitée ( $H_2O^*$ ).

Par ailleurs, la molécule d'eau peut être excitée directement par le rayonnement incident :



La molécule excitée peut se désexciter selon plusieurs voies. Le processus de dissociation homolytique :



## 2. Etape chimique et formation des produits radicalaires et moléculaires

Au cours de l'étape chimique ( $\approx 10^{-12} - 10^{-6}$  s), la concentration des espèces radiolytiques décroît dans les zones d'hétérogénéité (ou "grappes") où elles ont été produites, le long des trajectoires des particules ionisantes et ce par trois processus simultanés [18] :

- par des réactions de recombinaison favorisées au début par la forte concentration locale des espèces radiolytiques. Ces réactions conduisent à une formation d'eau ( $H_2O$  ou  $OH^-$ ) et à l'apparition des produits moléculaires :



- par diffusion jusqu'à homogénéisation dans l'ensemble du milieu irradié. On admet que les grappes ont disparu  $10^{-7}$  à  $10^{-6}$  s après le passage du rayonnement.

Le résultat global des étapes précédentes est l'apparition de produits radicalaires et moléculaires ( $e_{aq}^-$ ,  $H^\bullet$ ,  $H_2$ ,  $\bullet OH$ ,  $H_2O_2$ ,  $HO_2^\bullet / O_2^{\bullet -}$ ,  $H^+$ ,  $OH^-$ , etc.) distribués de façon homogène dans le milieu irradié.

On définit, à ce stade, les rendements « primaires » de chacune de ces espèces :  $G_{e_{aq}^-}$ ,  $G_{H^\bullet}$ ,  $G_{H_2}$ ,  $G_{\bullet OH}$ ,  $G_{H_2O_2}$  etc. Rappelons ici que l'on appelle rendement radiolytique (G) le

nombre de molécules transformées (disparues ou formées) pour une absorption d'énergie égale, par convention, à 100 eV.

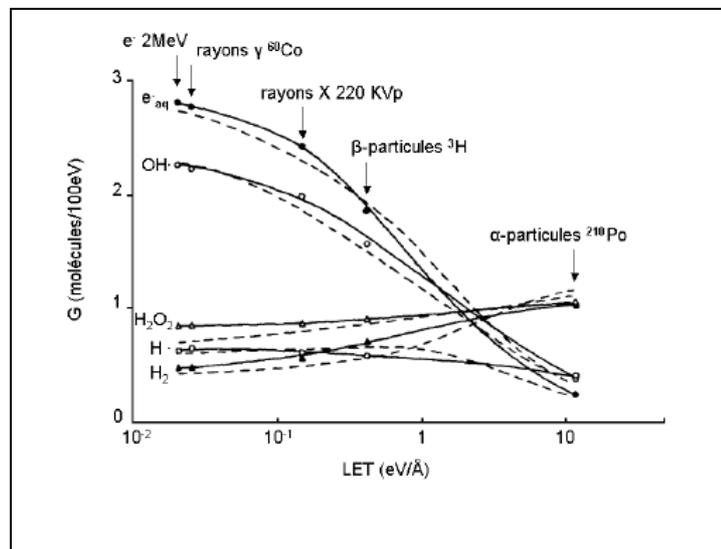
Ces rendements « primaires » sont évidemment fonction de la nature et de l'énergie du rayonnement, c'est-à-dire du « Transfert d'Énergie Linéique » (ou TEL).

Ces radicaux vont diffuser sur de courtes distances. Sur ce parcours, ils vont pouvoir induire une action chimique sur les molécules voisines et, éventuellement la molécule d'ADN (**Figure II.2**), se traduisant par une altération de celle-ci : une rupture de chaîne par exemple.

En fait, la durée de vie de ces radicaux est très faible ( $10^{-6}$  s), leurs distances de diffusion sont donc courtes. Ce ne sont donc que les radicaux produits à faible distance de la double hélice d'ADN qui pourront altérer celle-ci [12].

### 2.1 Le rôle du transfert d'énergie linéique

Comme le montre la **figure II.1**, les rendements radiolytiques de l'eau varient en fonction du TEL. La concentration en radicaux est en effet plus grande dans la trace d'une particule à haut TEL, ce qui facilite leur recombinaison [19].



**Figure II.1 :** Variation de  $G(e_{aq}^-)$ ,  $G(OH^\bullet)$ ,  $G(H_2O_2)$ ,  $G(H^\bullet)$  et  $G(H_2)$  en fonction du TEL moyen. Valeurs obtenues expérimentalement (traits pointillés) et par calculs théoriques (traits pleins).

### 2.2 L'influence de la présence d'oxygène

L'oxygène moléculaire est un gaz soluble dans de nombreux milieux et en particulier dans l'eau, c'est donc un vecteur d'oxydo-réduction quasi universel. Son rôle est d'importance primordiale lors de la plupart des actions biologiques des rayonnements ionisants.

En milieu normalement aéré (air dissout dans l'eau à la pression atmosphérique normale), l'électron solvaté et le radical hydrogène vont réagir très rapidement avec l'oxygène conduisant à la formation de radicaux superoxydes  $O_2^-$  et  $HO_2^\bullet$  selon les deux équations suivantes [20] :



Par ailleurs, étant lui-même un biradical,  $O_2$  peut réagir sur des radicaux ( $R^\bullet$ ) provenant d'éventuels solutés en donnant en particulier un peroxyradical  $RO_2^\bullet$ . Enfin, il peut aussi réagir sur un site radicalaire créé au sein d'une macromolécule. Pour l'ADN, il peut ainsi inhiber la réparation de certains défauts radioinduits.

## II.3. Les lésions moléculaires

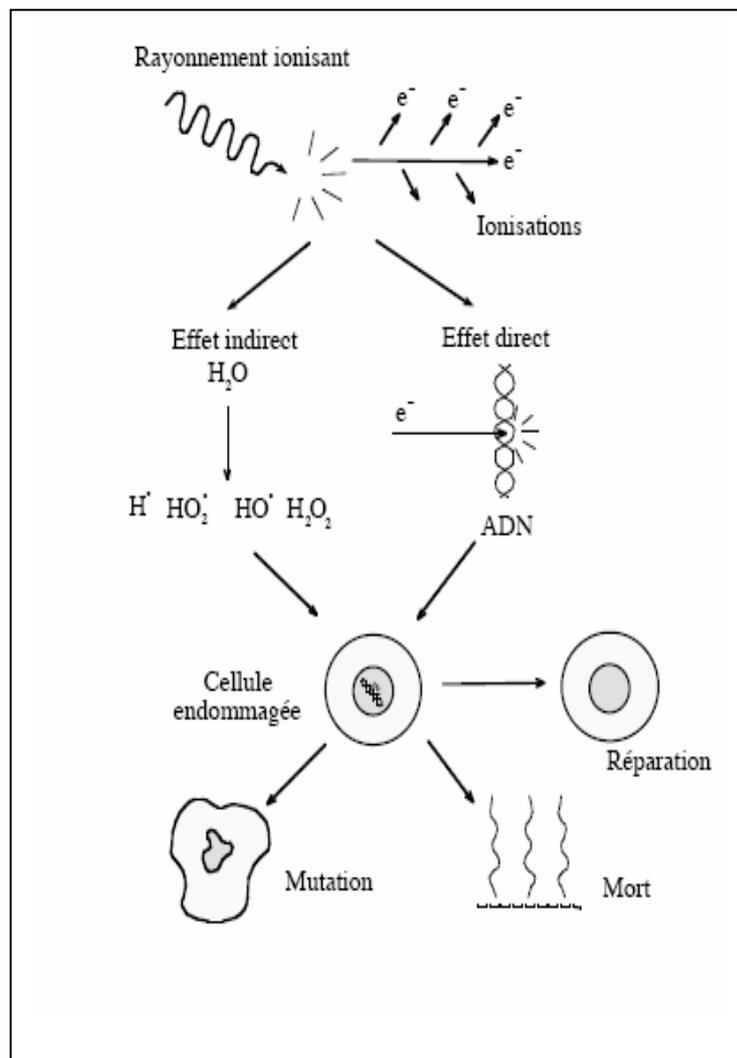
### II.3.1. Lésions induites par transfert direct d'énergie

L'action directe est due au transfert direct de l'énergie du rayonnement. La molécule ionisée ou excitée perd son excédent d'énergie par émission de photons de fluorescence ou par rupture de liaisons de covalence  $R-R' \rightarrow R^\bullet + R'^\bullet$  conduisant à la formation de deux radicaux très réactifs. La rupture ne nécessite pas que l'événement physique initial ait lieu au voisinage de la liaison la plus faible ou bien être transférée à une autre molécule. Dans une cellule vivante, toutes les molécules peuvent être touchées, mais deux d'entre elles sont plus importantes : l'eau (pour son abondance) et l'ADN (par les conséquences de son altération).

### II.3.2. Lésions induites par transfert indirect d'énergie

L'effet indirect résulte de l'action des radicaux libres (produits de la radiolyse de l'eau) sur les molécules contenues dans la solution aqueuse. Les radicaux diffusent dans la solution et ils réagissent sur les molécules de soluté, entraînant leur modification chimique. Ceci peut provoquer de façon indirecte des lésions, par exemple à la molécule d'ADN. Selon la gravité de la lésion provoquée, on distingue généralement :

- les lésions directement létales.
- les lésions sub-létales.
- les lésions potentiellement létales.



**Figure II.2 :** Schéma des différentes étapes aboutissant à une lésion létale ou non létale de l'ADN [21]

## II.4. Effets cellulaires des rayonnements ionisants

L'effet des rayonnements sur les cellules se traduit par l'impossibilité de celles-ci de se dupliquer (mort cellulaire) ou par des défauts dans cette duplication conduisant à des cellules filles modifiées. On conçoit donc que les tissus jeunes ou se reproduisant rapidement (cellules germinatives, tissus hématopoïétiques,...) soient les plus radiosensibles et que d'autre part, certains effets n'apparaissent qu'après un temps de latence pouvant être long (apparition de cancers, effets génétiques) [12].

Une irradiation peut produire [14] :

- ✓ des lésions membranaires cellulaires ;
- ✓ un allongement du cycle cellulaire (ex : aberrations chromosomiques) ;
- ✓ une accélération des processus de différenciation ;
- ✓ une altération de fonction ;
- ✓ la mort cellulaire.

Au niveau tissulaire, beaucoup de paramètres influencent la radiosensibilité du tissu à l'irradiation : les paramètres cellulaires (cycle cellulaire, matériel génétique,...) et tout particulièrement le type de cellule, l'état d'oxygénation du tissu (dans l'état de l'irradiation, a été notamment introduite la notion d'effet oxygène ou **OER** : Oxygen Enhancement Ratio).

On appelle **OER** le rapport des doses nécessaires pour obtenir le même effet selon des conditions d'anoxie ou d'oxygénation normale [14].

#### II.4.1. La mort cellulaire

Après une irradiation à dose élevée, on observe l'arrêt de toute fonction cellulaire et la cytolysse : c'est la mort cellulaire immédiate. Pour des doses plus faibles, on observe pour une fraction de cellules la perte de leur capacité de division.

On définit la mort des cellules comme la perte irréversible de leur capacité de prolifération. Cette définition a un sens vis-à-vis des tumeurs pour lesquelles on vise à supprimer leur capacité de reproduction sur place et d'extension locale ou à distance [14].

#### II.4.2. Les courbes de survies cellulaires

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

proportion des cellules survivantes,  $S$ , va diminuer au fur et à mesure que la dose  $D$  augmente [22].

### 1. Aspects et modélisation des courbes de survies cellulaires pour des irradiation X ou $\gamma$

Il existe deux modèles mathématiques pouvant modéliser les courbes de survie cellulaire dans une gamme de dose moyenne, ne comprenant pas les faibles doses ni les fortes doses :

- ✓ La courbe de survie exponentielle
- ✓ La courbe de survie avec épaulement

#### 1.1. Courbe de survie exponentielle

La relation entre le taux de survie  $S$  et la dose  $D$  est donnée par l'équation [22] :

$$S = e^{-\alpha D} \quad (\text{II-16})$$

Plus communément représentée par :

$$S = e^{-D/D_0} \quad (\text{II-17})$$

Avec :

$$D_0 = 1/\alpha \quad (\text{II-18})$$

$D_0$  est appelée la dose létale moyenne, c'est la valeur de la dose qui réduit le taux de survie de  $S$  à  $S/e$ .

Pour  $D = D_0$  ;  $S = e^{-1} \approx 0.37$ , (37%) c'est pourquoi on note souvent ce paramètre  $D_{37}$ .

L'équation (II-16) peut aussi s'écrire :

$$\log S = -\alpha D = -\frac{D}{D_0} \quad (\text{II-19})$$

En coordonnées semi logarithmiques (**Figure II.3**), la courbe de survie est donc représentée par une droite de pente  $-\alpha$ . La valeur de  $D_0$  présente une large variation selon l'espèce cellulaire considérée, elle dépend aussi du TEL du rayonnement.

La courbe de survie exponentielle répond à un modèle balistique simple. Lors du passage d'une particule à travers la cellule, il peut se produire un événement létal. La production d'un événement létal est aléatoire et le nombre total de ces événements croît proportionnellement avec la dose ; le taux de survie cellulaire est fonction exponentielle de la dose.

Biologiquement, ce modèle signifie que la mort cellulaire est un phénomène de tout ou rien, la cellule non-tuée est intacte et sa radiosensibilité n'est pas modifiée.

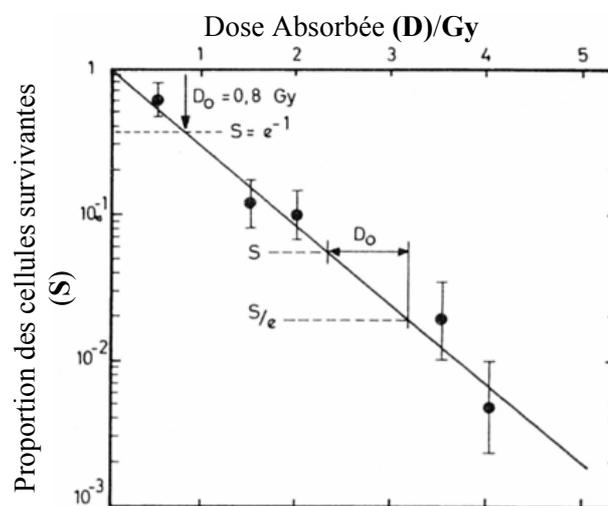


Figure II-3 : Courbe de survie exponentielle [24]

## 1.2 Courbe de survie avec épaulement

Pour des cellules de mammifères, la courbe de survie présente en général une incurvation : sa partie initiale convexe est appelée “ épaulement”.

Le taux de mortalité, produit par un même incrément de dose, augmente avec la dose. Il y'a deux types d'interprétation possibles de ce fait :

- ✓ la mort cellulaire résulte de l'accumulation d'événements, qui individuellement, sont incapables de tuer la cellule mais dont l'addition est létale (modèles balistiques).
- ✓ Des lésions qui, sont réparables, deviennent irréparables et tuent la cellule si les mécanismes enzymatiques de réparation étant saturés sont devenus

incapables de faire face à la multiplicité des lésions (modèle basé sur la réparation).

### a. Modèle quadratique

L'événement létal pour la cellule résulte de l'addition dans une même cible de deux événements sublétaux indépendants, produit par le passage de deux particules distinctes.

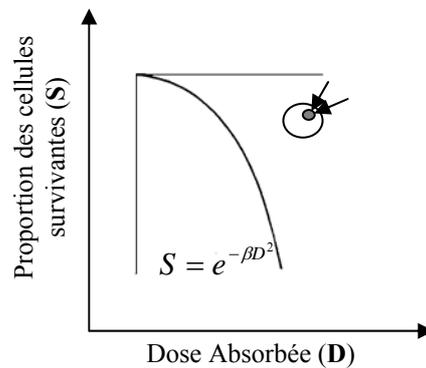
Le taux de survie est donné [22] :

$$S = e^{-\beta D^2} \quad (\text{II-20})$$

Où  $\beta$  représente la probabilité de production d'un événement sublétal.

La courbe de survie présente une tangente initiale de pente nulle (ce qui traduit une mortalité cellulaire aux faibles doses) et s'incurve progressivement avec la dose.

La **figure II.4** ci-dessous représente un exemple de courbe de survie modélisée par le modèle quadratique en coordonnées semi-logarithmiques.



**Figure II.4** : Courbe de survie donnée par le modèle quadratique [24]

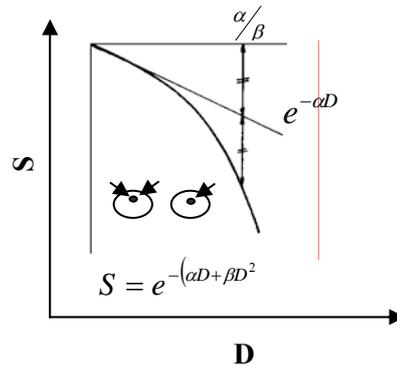
Ce modèle représente de façon insatisfaisante la courbe de survie cellulaire aux faibles doses. Un meilleur accord avec les résultats expérimentaux est obtenu avec un modèle à deux composantes (linéaire-quadratique).

### b. Modèle linéaire-quadratique

Ce modèle suppose que la létalité cellulaire peut résulter :

- ✓ soit d'un seul événement létal, représenté par la composante linéaire
- ✓ soit de l'addition de deux événements sublétaux indépendants, représentée par la composante quadratique.

La figure ci-dessous représente un exemple de courbe de survie modélisé par le modèle linéaire-quadratique en coordonnées semi-logarithmique.



**Figure II.5** : Courbe de survie donnée par le modèle linéaire quadratique [22].

Le taux de survie est donné par :

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (\text{II-21})$$

L'expression (II-21) est appelée relation linéaire-quadratique.

La courbe de la **figure II.5** présente une tangente à l'origine, dont la pente négative est  $-\alpha$ , puis elle s'incurve progressivement avec la dose. Ce modèle tient compte de la réparation cellulaire.

Les coefficients  $\alpha$  et  $\beta$  se rapportent respectivement aux lésions létales et sublétales. Leur rapport est un indice de leur importance relative dans la mortalité cellulaire.

Ce rapport  $\alpha/\beta$  est la valeur de la dose pour laquelle les effets des termes linéaires et quadratique sont égaux, dans ce cas :

$$\alpha D = \beta D^2 \quad (\text{II-22})$$

d'où :

$$D = \alpha / \beta \quad (\text{II-23})$$

Ce rapport varie en fonction du type de cellule. Les cellules radiorésistantes ont un rapport  $\alpha / \beta$  petit, leur courbe de survie présente un large épaulement.

Les cellules radiosensibles ont un rapport  $\alpha / \beta$  grand, leur courbe de survie présente un faible épaulement.

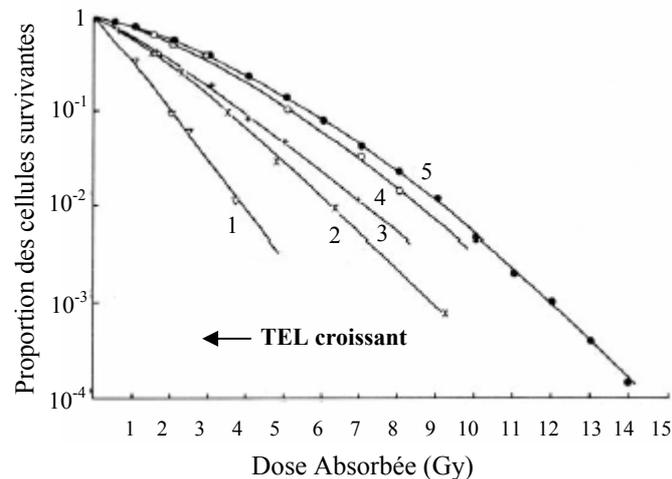
## 2. Courbe de survie pour un rayonnement neutronique

Les neutrons sont des particules qui ont un TEL (Transfert d'Énergie Linéique) élevé. Ce type de rayonnement possède donc des caractéristiques radiobiologiques différentes des rayonnements classiques (X,  $\gamma$ , électrons).

Après une irradiation par un rayonnement à TEL élevé, on observe généralement des courbes de survie cellulaire de forme exponentielle. Celles-ci peuvent être représentées par l'expression (II-16) de la forme :

$$S = e^{-\alpha D} \quad (\text{II-24})$$

La létalité cellulaire est essentiellement due à des lésions létales d'emblée produite par exemple par l'action de particules et d'ions de recul provenant de l'interaction des neutrons.



**Figure II.6 :** Influence du TEL sur les courbes de survie cellulaire

La **figure II.6** ci-dessus compare des courbes de survie cellulaire obtenues après une irradiation par des rayonnements de TEL croissants. Les courbes 1 et 2 concernent des particules  $\alpha$  d'énergie croissante, les courbes 3 et 4 correspondent à des deutons et la courbe 5 aux rayons X.

Lorsque le TEL augmente, on remarque une augmentation de la pente initiale, une réduction de l'épaule et une augmentation de la pente finale. Ceci correspond à une augmentation de l'importance relative de la létalité par lésions létales d'emblée par rapport à la létalité par accumulation de lésions sublétales, c'est-à-dire, en terme de modèle linéaire-quadratique, à une augmentation progressive de la composante linéaire ( $\alpha D$ ) par rapport à la composante quadratique ( $\beta D^2$ ). Donc, après une irradiation par un rayonnement neutronique (rayonnement à TEL élevé), la courbe de survie observée peut être représentée en première approximation par une exponentielle.

## II.5. Importance de l'effet oxygène

Pour les rayonnements de faible TEL, les doses nécessaires pour produire un effet biologique donné sur un tissu sont 2,5 à 3 fois plus importantes quand le tissu est appauvri en oxygène. Ce phénomène doit être pris en compte pour le traitement de tumeurs, car on sait que les cellules situées à l'intérieur de la masse tumorale sont moins irriguées qu'en périphérie, ce qui entraîne une radiorésistance locale. Cet effet oxygène est plus réduit pour les neutrons (facteur 1,8). Les EBR sont donc plus élevés en condition hypoxique, pour les rayonnements de faible TEL que pour les neutrons. En effet, la sous-oxygénation inhibe certaines réactions chimiques, diminuant l'effet indirect (radiolyse de l'eau) en proportion. Cette nouvelle répartition du dépôt d'énergie est évidemment moins sensible pour les faibles TEL que pour les TEL élevés, ce qui explique un effet oxygène moins marqué pour les neutrons [16].

# *Chapitre III*

## *Radiothérapie et Principes Généraux de la Boroneutrothérapie (BNCT)*

### III.1. Histoire et statut actuel de la BNCT

L'idée d'utiliser des faisceaux de neutrons à des fins médicales a été évoquée peu de temps après la découverte du neutron par Chadwick en 1932. Taylor et Goldhaber ont étudié la réaction  $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$  dès 1935 et l'idée d'utiliser de telles réactions dans le traitement de tumeurs cancéreuses a été publiée en 1936 par Gordon Locher : « Il existe la possibilité d'introduire de petites quantités de forts absorbants de neutrons à l'intérieur des régions où l'on a besoin de libérer de l'énergie ionisante [23] ».

Les premiers essais cliniques de la BNCT ont été réalisés de 1951 à 1961 aux Etats-Unis sur des patients porteurs de tumeurs cérébrales de très mauvais pronostics (gliomes de haut grade). Ces essais, réalisés au Laboratoire National de Brookhaven (BNL) et à l'institut de Technologie du Massachusetts (MIT) utilisaient tous les deux des faisceaux thermiques issus de réacteurs. Soixante deux patients ont été traités durant cette période. La médiane de survie n'a jamais excédé significativement celle obtenue par traitement conventionnel. Après autopsie des patients, les médecins ont généralement constaté une destruction totale de la tumeur mais les effets secondaires très sévères (surinfection, oedèmes, réactions cutanées) ont causé la mort des ces derniers [23].

Ces échecs successifs ont conduit à l'arrêt des traitements sur les patients. Les espoirs en cette thérapie se sont dissipés et les recherches sur le sujet sont restés restreintes. L'analyse de ces résultats a posteriori a cependant permis de mettre en évidence les raisons de ces mauvais résultats. Une part de ces échecs a été attribuée à la mauvaise fixation du Bore au niveau des cellules malades. Le Bore restait en effet localisé dans les capillaires sanguins intra-cérébraux. Les cellules tumorales demeuraient alors hors de la portée des particules  $\alpha$  et  $^7\text{Li}$ . D'autre part, en raison de leur court libre parcours moyen, les neutrons thermiques engendraient de grands dommages sur les tissus sains, en particuliers au niveau du cuir chevelu [23]. Cette analyse a alors ouvert de nouvelles voies de recherche.

Les Japonais Mishima et Hatanaka qui avaient participé aux essais cliniques américains lors d'un stage, ont orienté leur recherche vers la synthèse de molécules plus sélectives et présentant surtout un gradient de distribution entre la tumeur et le sang, plus favorable.

Deux molécules sont ressorties principalement de ces études : le **BoroSulfHydryl** ou **BSH** ( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ ) et la  $^{10}\text{B}$ -para-**BoronoPhenylAlanine** ou **BPA** ( $\text{C}_9(\text{HO})_2\text{BC}_8\text{H}_7(\text{NH}_2)\text{COOH}$ ). La BSH présente des concentrations en Bore très importantes. Ces deux molécules semblent respectivement, pour les gliomes et les mélanomes métastatiques, plus adaptées à la thérapie [23].

Dès 1968, les essais ont repris à l'Institut de Technologie de Musashi [23]. Les patients ont été irradiés jusqu'à une fluence de  $2,5 \cdot 10^{12}$  n.cm<sup>-2</sup>. Plusieurs heures d'irradiation étaient alors nécessaires pour atteindre la dose prescrite.

Un total de 120 patients ont été ainsi traité. Ces essais ont été réalisés sur une série de malades, porteurs de gliomes de haut grade mais présentant aussi d'autres histologies et ayant souvent déjà reçu un traitement radio-thérapeutique. Hatanaka a publié ses résultats en 1988 sur un groupe de 38 patients présentant des gliomes de grade III et IV (tumeurs très virulentes), d'un âge moyen de 50 ans. Les résultats ont montré une différence notable en fonction de la profondeur de la lésion tumorale. Ce phénomène peut être attribué à la faible pénétration des neutrons thermiques rendant insuffisante l'irradiation des tumeurs les plus centrales [23].

En 1989, Mishima a publié également des résultats très encourageants avec l'utilisation de la BPA sur des patients présentant des mélanomes cutanés. Cinq patients ont été irradiés sous une fluence de  $10^{13}$  n.cm<sup>-2</sup> au faisceau thermique du Réacteur de l'Université de Kyoto (KUR). L'utilisation de la BPA a permis d'atteindre des concentrations en <sup>10</sup>B de 24 µg/g de tumeur, de 3µg/g dans les plans cutanés et de 1,1 µg/g de sang.

Malheureusement, un manque de rigueur a été reproché dans tous ces essais. Aucun protocole d'irradiation n'avait été fixé préalablement : l'histologie des tumeurs soignées n'était pas prédéfinie et les patients avaient subi d'autres traitement auparavant. Il est en conséquence difficile de tirer des conclusions fiables sur ces essais. Cependant, ces résultats ont suscité un regain dans la recherche en thérapie par capture de neutron (TCN) et de très nombreuses équipes à travers le monde se sont lancées dans de nouveaux programmes de recherche.

A la fin des années 80, les physiciens ont recherché à optimiser les conditions d'irradiation. De nombreuses études ont été menées sur des fantômes [23]. Afin de modéliser le crâne pour reproduire au mieux leur comportement vis-à-vis des rayonnements, ils sont en général composés d'eau à l'intérieur et de résine ou de plastique pour représenter l'os de la boîte crânienne. Ces études sont complétées par la modélisation de l'irradiation par des codes de calculs de Monte Carlo (le code MCNP est actuellement le plus utilisé) [23].

En septembre 1994, le réacteur du MIT (Massachusetts Institut of Technology) devint le premier réacteur susceptible de fournir un faisceau épithermique utilisable pour irradier des patients. Le laboratoire de Brookhaven a commencé une série d'essais cliniques dès octobre 1994. Le traitement a d'abord été essayé sur des formes multiples de gliomes et surtout sur des cancers cérébraux très virulents qui touchent près de 7000 américains par an. L'espérance

de survie des patients présentant cette forme de cancer reste très courte. En effet, moins de 3% de ces patients survivent plus de 5 ans avec un traitement classique. Ces essais cliniques font suite à de longues études menées sur des animaux où il a notamment été étudié la distribution de la BPA dans la tumeur. Il a été estimé que le  $^{10}\text{B}$  se fixe préférentiellement sur les tumeurs avec un rapport de 3.5 à 4 par rapport au sang.

Récemment il existe un intérêt croissant pour la BNCT et qu'actuellement plusieurs centres de rayonnement dans le monde impliqués dans le traitement des tumeurs utilisent cette technique. Le **tableau III.1** contient les centres Japonais et Américains impliqués dans la BNCT clinique jusqu'à Septembre 1996[24].

Institut et pays	Type de maladie	Nombre de patients traités
Kagawa Japon	Gliome	152
JAERI Japon	Gliome	2
Kyoto Japon	Gliome	44
BNL USA	Glioblastoma	20
MIT USA	Gliome	2
MIT USA	Mélanome	4

**Tableau III.1** : Récente contribution clinique des centres Japonais et Américains avec la BNCT

A l'instar des différents types de radiothérapie, l'arrivée de micro-ordinateurs plus rapides et de nouvelles modalités d'imagerie tels le MRI et le PET a considérablement amélioré la planification du traitement pour la BNCT et a rendu la recherche et le développement possible. Les domaines actuels de recherches pour la BNCT incluent [25] : l'amélioration de la qualité du faisceau de neutrons incident, conception de meilleures méthodes pour le calcul exact de la dose, développement d'un nouvel agent de bore, trouvant des sources de neutrons alternatives, et créant des faisceaux avec des neutrons épithermiques, de 1 eV à 10 keV, capables d'atteindre les tumeurs situées en profondeur sans recours à des opérations chirurgicales qui nécessitent l'ouverture du crâne.

## III.2. Radiothérapie

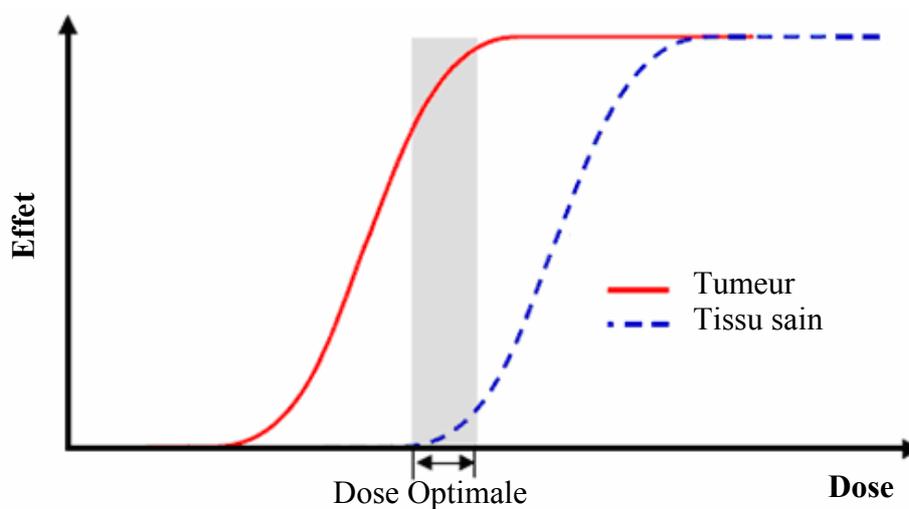
La radiothérapie est une spécialité en pleine mutation. Le principe de traitement des cancers par irradiation a été découvert au début du 20<sup>e</sup> siècle [26].

La radiothérapie consiste à diriger un rayonnement sur la tumeur de façon à entraîner la mort des cellules malignes tout en essayant de préserver les tissus sains. L'efficacité de la radiothérapie est basée sur la radiosensibilité des cellules malignes et le pouvoir des tissus sains de se régénérer de l'effet des radiations. La dose thérapeutique doit être très élevée au niveau de la tumeur tout en restant en dessous des limites acceptables au niveau des tissus sains. La dose optimale est montrée sur la **figure III.1** [27].

Quatre paramètres jouent un rôle important dans le traitement des tumeurs par irradiation à savoir :

- Le type d'interaction de la particule avec les tissus à traiter ;
- L'énergie de la particule ;
- Le transfert d'énergie linéique (TEL, c'est-à-dire l'énergie déposée par unité de longueur parcourue) ;
- La forme du dépôt de cette énergie dans le volume traité.

Dans ce qui suit, nous allons voir comment ces paramètres sont exploités en pratique.



**Figure III.1** : La dose optimale pour la radiothérapie : la tumeur souffre de la dose du rayonnement dont celle-ci reste encore tolérée par le tissu sain.

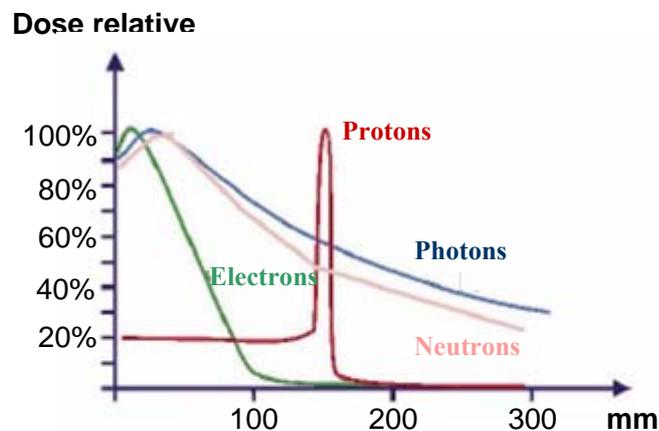
### III.2.1. La radiothérapie conventionnelle

La radiothérapie conventionnelle est basée sur l'irradiation des tissus par des photons ou des électrons. L'irradiation par des photons provoque l'ionisation des atomes et, en particulier, induit des dommages aux molécules d'ADN de la tumeur. Le dépôt d'énergie des photons se fait sur toute la distance tissulaire traversée : leur Transfert d'Energie Linéique (TEL) est faible mais commence dès que les particules pénètrent les tissus.

Cette thérapie manque cependant de sélectivité vis-à-vis du tissu tumoral. En effet, du fait d'un parcours chaotique des photons et des électrons dans les tissus, la radiothérapie agit par le biais d'un dépôt d'énergie diffus et homogène, à l'intérieur des tissus irradiés (**Figure II.2**). Pour ce type de rayonnement, le contrôle local des tumeurs se base alors uniquement sur le fait que les cellules saines ont un pouvoir réparateur plus important que les cellules tumorales.

Ce traitement reste inefficace pour environ 10 à 15% des patients. Il s'agit alors de tumeurs radiorésistantes [23].

La radiothérapie est une thérapie couramment utilisée. Elle vient compléter généralement la chirurgie ou la chimiothérapie.



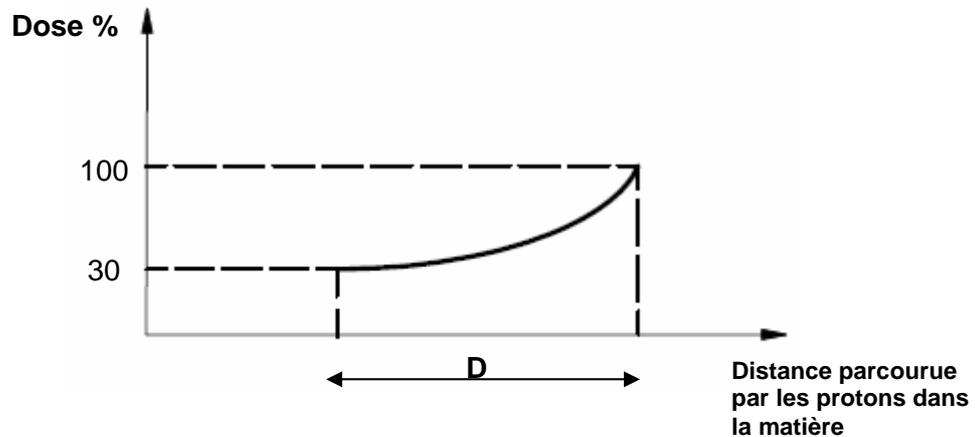
**Figure III.2 :** Dépôt d'énergie pour différentes particules en fonction de la matière traversée en mm

### III.2.2. La protonthérapie

La protonthérapie est basée sur l'irradiation des tissus par des protons. Un traitement similaire est obtenu avec des particules alpha ou des mésons  $\pi$  [23].

Contrairement aux photons ou aux électrons, ces particules ont des parcours limités dans la matière. Leur distribution de dose dans les tissus est très intéressante thérapeutiquement. La

quantité d'énergie déposée par le faisceau augmente brutalement à la fin du parcours selon une courbe caractéristique appelée pic de Bragg (**Figure III.3**).



**Figure III.3** : Pic de Bragg

La distance parcourue par les protons dans la matière dépend de leurs énergies, ainsi en procédant à un ajustement de l'énergie de ces derniers, la totalité d'une tumeur peut être couverte, en gardant une précision de l'ordre du dixième de millimètre. La distance parcourue par les protons dans la matière peut atteindre 22 cm pour des protons de 200 MeV. A la sortie du cyclotron, les particules sont émises avec un spectre énergétique extrêmement fin. Aussi, pour obtenir un étalement du pic de Bragg permettant d'augmenter l'épaisseur du volume traité, le spectre est dégradé par l'intermédiaire de matériaux denses, d'épaisseurs variables tels que le plexiglas. Ces particules présentent des trajectoires rectilignes dans les tissus et permettent ainsi d'obtenir une grande précision dans la distribution de dose le long de leur trajectoire. Cette thérapie est actuellement très utilisée pour les tumeurs de l'oeil. Elle permet en effet de conserver la fonction oculaire en épargnant le fond de l'œil.

Cependant, cette thérapie nécessite une installation lourde pour la production de protons de haute énergie.

Les protons sont des particules de faibles Transfert d'Energie Linéique (TEL) [23], c'est pourquoi on cherche actuellement à utiliser des particules plus destructives telles que les particules  $\alpha$  qui présentent d'important TEL.

Cette thérapie n'est applicable que sur des volumes restreints et donc pour des tumeurs de contour bien défini. Par exemple, pour des tumeurs très infiltrantes comme les glioblastomes (type de tumeur du cerveau), cette thérapie n'est pas applicable.

### III.2.3. L'irradiation par des neutrons rapides

Les irradiations par des neutrons rapides restent très proches des traitements par photons du point de vue de la non sélectivité. Par contre, les neutrons rapides présentent l'avantage d'être des rayonnements à haut TEL. De plus, ils sont faciles à produire, ce qui rend la thérapie assez avantageuse. L'introduction des neutrons se justifie à partir d'arguments radiobiologiques plus récents. On peut résumer ces arguments comme suit.

Puisque les neutrons rapides sont des rayonnements à Transfert d'Energie Linéique (TEL) élevé ; ils sont spécifiquement efficaces contre :

- Les cellules hypoxiques (mal oxygénées), résistantes aux rayons X, et qui se trouvent, en proportion variable, dans toutes les tumeurs cancéreuses ;
- Les cellules se trouvant dans certaines phases du cycle cellulaire résistantes aux rayons X ;
- Les cellules cancéreuses douées d'un grand pouvoir de réparation.

### III.2.4. La curiethérapie

La curiethérapie est basée sur l'application d'une source radioactive contre ou à l'intérieur même d'une tumeur. Elle reste la solution la plus classique qui permette d'apporter un surdosage localisé.

Comme nous venons de le voir, les méthodes thérapeutiques sont nombreuses. Toutes les thérapies énumérées connaissent actuellement un développement et une évolution continus. Un point essentiel qui est apparu récemment, est d'utiliser ces thérapies dans un traitement en complémentarité mutuelle.

Actuellement l'absence de réponse de certaines tumeurs à ces thérapies, est attribuée à la faible différence du pouvoir réparateur des cellules tumorales par rapport aux cellules saines. Pour remédier à ces problèmes, la recherche s'oriente vers des thérapies sélectives vis-à-vis des tumeurs et utilisant des rayonnements très destructeurs. Les études actuelles sont donc basées sur une augmentation de l'efficacité biologiques des rayonnements utilisés (rayonnement à haut TEL) et sur l'augmentation de dose au niveau des tumeurs [23].

### III.3. La Boroneurothérapie : Radiothérapie par Capture de Neutrons par le Bore (BNCT)

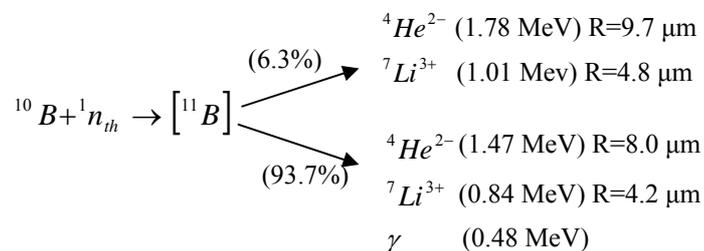
#### III.3.1. Principes de la thérapie

Le principe de la thérapie de capture de neutrons par le bore (BNCT) consiste à injecter au patient un médicament qui se concentrera de manière sélective dans les cellules cancéreuses. De plus, ce médicament est chargé d'un élément chimique, l'isotope 10 du Bore, la réaction nucléaire induite par les neutrons qui s'ensuit détruit la cellule cancéreuse tout en préservant les cellules saines situées autour de la cellule cancéreuse.

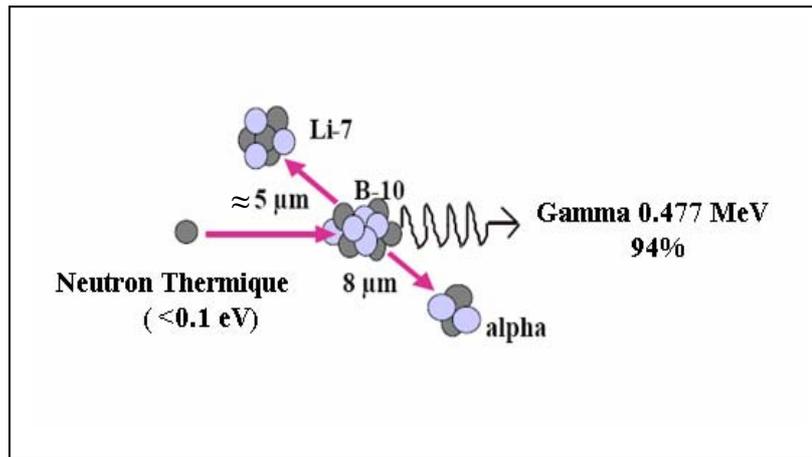
#### 1. Fondement de la BNCT et conditions de base

La boroneurothérapie (BNCT) est basée sur la réaction nucléaire  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  qui a lieu lorsque les noyaux du  $^{10}\text{B}$ , qui présente une section efficace de capture grande par rapport aux noyaux les plus abondants dans le tissu ( $^1\text{H}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{14}\text{N}$ ), sont exposés aux neutrons thermiques [28]. Le but de la BNCT est d'utiliser le pouvoir destructeur des particules issues de cette réaction de manière sélective au sein des tumeurs.

La capture d'un neutron thermique par un noyau de Bore 10 conduit à l'émission d'une particule  $\alpha$  et d'un noyau de Lithium 7 selon deux voies [29] :



La particule  $\alpha$  et le noyau de Li sont émis dans deux directions opposées (**Figure III 4**)



**Figure III.4 :** Principe de la réaction de capture du neutron par le  $^{10}\text{B}$  [1].

Cette thérapie se décompose en deux étapes : Elle nécessite dans un premier temps une fixation préférentielle du Bore dans les cellules tumorales. Le bore est injecté, sous forme de composé, dans la tumeur, par voie sanguine préalablement à l'irradiation. Dans un second temps, celle-ci devra être suivie, d'une irradiation par des neutrons d'énergie adéquate [23].

Les neutrons devront atteindre l'énergie thermique ( $0.025\text{eV}$ ) au niveau de la tumeur pour que la réaction du neutron avec le  $^{10}\text{B}$  soit maximale (le cas des neutrons épithermiques qui seront thermalisés après leur passage dans le tissu et interagissent avec le bore fixé dans la tumeur). L'irradiation n'est effectuée qu'après un intervalle de temps jugé suffisant pour garantir la concentration préférentielle du bore dans la tumeur. Ce temps permet d'avoir une concentration très élevée du bore dans la tumeur par rapport à sa concentration dans les tissus sains environnants. Ceci va épargner les volumes non concernés par le traitement de doses très élevées.

## 2. Intérêts radio-biologiques

Les intérêts thérapeutiques de la BNCT notamment en comparaison avec la radiothérapie classique sont nombreux [23].

Les rayonnements issus de la réaction  $(n, \alpha)$  à l'intérieur de la tumeur restent très localisés et possèdent un pouvoir très destructeur. Les particules issues de cette réaction ont en effet des parcours limités dans les tissus biologiques d'environ  $9\ \mu\text{m}$  pour la particule  $\alpha$  et d'environ  $5\ \mu\text{m}$  pour le noyau de Lithium 7. L'énergie des particules sera ainsi déposée dans un rayon du même ordre de grandeur que celui d'une cellule ( $\approx 9\ \mu\text{m}$ ). En outre, ces particules présentent un grand TEL, Transfert d'Énergie Linéique [23]. Il est d'environ  $150\ \text{keV}\cdot\mu\text{m}^{-1}$

pour la particule  $\alpha$  et de  $175 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$  pour le noyau de  ${}^7\text{Li}$ . Le principal effet de cette réaction est celui de la particule  $\alpha$ . Les rayonnements  $\gamma$  produits contribuent peu à la dose délivrée dans les tissus tumoraux et sains. Les particules  $\alpha$  et noyaux de Lithium possédant des TEL élevés par rapport aux neutrons de basse énergie, l'effet destructeur des particules sera localisé au sein même de la tumeur, évitant ainsi, contrairement aux autres thérapies, l'irradiation des tissus sains s'interposant entre la source de rayonnement externe et la tumeur [23].

Cette thérapie peut être optimisée en jouant sur deux paramètres indépendants : la concentration de Bore 10 dans les tumeurs et les tissus sains environnants et la fluence utilisée pour l'irradiation.

### 3. Choix du Bore 10 comme noyau cible

L'utilisation du Bore 10 comme isotope cible présente de nombreux avantages. Ses propriétés aussi bien physiques que chimiques permettent un compromis intéressant [23].

La chimie de l'isotope 10 du Bore, qui représente 20% du Bore naturel, semble bien adaptée aux applications médicales [23]. Cet isotope présente de plus une grande section efficace de capture de neutrons thermiques donnant lieu à une réaction  $(n, \alpha)$ . Comme le montre le **tableau III.2**, d'autres éléments possèdent également une grande section efficace de capture de neutrons mais ces éléments donnent des réactions  $(n, \gamma)$ . La dose sera alors distribuée non plus dans le domaine restreint souhaité mais dans un volume étendu. Les réactions  $(n, \alpha)$  apportent un surdosage intéressant au niveau de la tumeur.

Isotope et réaction induite	Section efficace de capture des neutrons (barn)	Isotope et réaction induite	Section efficace de capture des neutrons (barn)
${}^6\text{Li} (n, \alpha)$	942	${}^{157}\text{Gd} (n, \gamma)$	225000
${}^{10}\text{B} (n, \alpha)$	3838	${}^{164}\text{Dy} (n, \gamma)$	1800
${}^{113}\text{Cd} (n, \gamma)$	19900	${}^{168}\text{Yb} (n, \gamma)$	3500
${}^{149}\text{Sm} (n, \gamma)$	41000	${}^{184}\text{Os} (n, \gamma)$	3000
${}^{151}\text{Eu} (n, \gamma)$	5800	${}^{196}\text{Hg} (n, \gamma)$	3000
${}^{155}\text{Gd} (n, \gamma)$	61000	${}^{199}\text{Hg} (n, \gamma)$	2000

**Tableau III.2** : Section efficace de capture de neutrons de quelques isotopes.

Pour obtenir un effet différentiel, cette dose doit être élevée par rapport à la dose de fond qui est distribuée non sélectivement dans les tissus sains et tumoraux. La dose de fond est due, d'une part aux réactions de captures des neutrons sur les éléments constituant les tissus sains, et d'autre part aux rayonnements  $\gamma$  et aux neutrons rapides présents dans le faisceau [23].

Si nous regardons le pourcentage des éléments présents dans les tissus sains, leur section de capture et les types de rayonnements issus des réactions induites, seuls l'hydrogène et l'Azote contribuent significativement à la dose délivrée dans les tissus par les réactions  $^1\text{H} (n, \gamma)$ ,  $^2\text{H}$  et  $^{14}\text{N} (n, p)$ ,  $^{14}\text{C}$  (**Tableau III.3**).

Isotopes et réactions	Pourcentage dans les tissus (%)	Section efficace de capture des neutrons (barn)	Isotopes et réactions	Pourcentage dans les tissus (%)	Section efficace de capture des neutrons (barn)
H (n, $\gamma$ )	10	0.332	P (n, $\gamma$ )	1.16	0.18
C (n, $\gamma$ )	18	0.0034	S (n, $\gamma$ )	0.2	0.53
N (n, p)	3	1.82	Cl (n, $\gamma$ )	0.16	32.68
O (n, $\gamma$ )	65	$1.8 \cdot 10^{-4}$	K (n, $\gamma$ )	0.2	2.1
Na (n, $\gamma$ )	0.11	0.43	Ca (n, $\gamma$ )	2.01	0.4
Mg (n, $\gamma$ )	0.04	0.053	Fe (n, $\gamma$ )	0.01	2.57

**Tableau III.3 :** Comparaison des tissus et sections efficaces de capture de neutrons de quelques isotopes.

La rationalité de la BNCT est basée sur le fait que la dose totale délivrée dans la tumeur doit être supérieure de deux ordres de grandeur par rapport à celle délivrée dans les tissus sains.

Pour augmenter le nombre de réactions de capture sur le Bore sans engendrer trop de dommages au niveau des cellules saines, l'énergie des neutrons doit être calibrée. Le flux de neutrons doit être suffisant et les neutrons doivent être thermalisés au niveau de la tumeur.

#### 4. Flux de neutrons nécessaire

Les faisceaux de neutrons utilisés en BNCT doivent avoir quelques spécificités importantes. Ils doivent être thermiques ou épithermique, selon la profondeur de la tumeur et exempts de radiations indésirables tels que les neutrons rapides et les rayons gamma [25].

Avec de grandes doses d'irradiation, le contrôle des tumeurs peut être obtenu efficacement. Cependant, cliniquement la quantité d'irradiation est limitée par la tolérance des tissus sains limitrophes de la tumeur. Il est admis qu'une fluence de  $3.10^{12}$  n.cm<sup>-2</sup> détruirait une tumeur contenant 30 à 40 µg de <sup>10</sup>B par gramme de tumeur. Ceci correspond alors à une heure de traitement environ avec une source de neutrons produisant un flux de l'ordre de  $10^9$  n.cm<sup>-2</sup>.s<sup>-1</sup> [23].

Le pouvoir réparateur des tissus sains étant plus rapide que celui des tissus tumoraux, le fractionnement des doses sera plus efficace pour obtenir un effet différentiel entre tissus sains et tissus tumoraux. Un tel fractionnement est donc recommandé [23]. Il oblige cependant plusieurs injections de Bore et nécessite un dosage correct de la concentration de Bore présente dans les différents tissus [23].

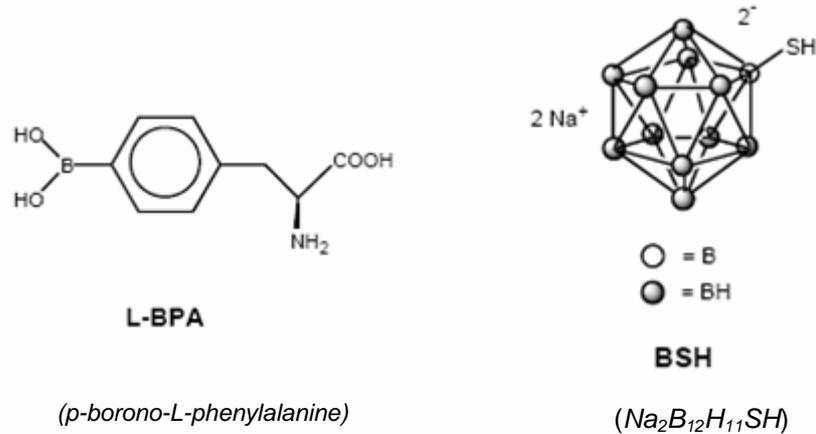
#### III.3.2. Composés de Bore utilisés

Le taux de fixation du Bore par les cellules cancéreuses est d'une importance capitale pour la BNCT. En effet, si les cellules cancéreuses absorbent une quantité faible de Bore, elles ne seront que partiellement détruites par les particules ionisantes alpha et lithium de la réaction  $^{10}B(n, \alpha)^7Li$  ; les cellules survivantes continueront de proliférer vers une tumeur cancéreuse : l'opération aurait ainsi échoué [7].

La fixation du bore par les cellules cancéreuses dépend fortement du produit boré administré.

Actuellement, les deux plus importants composés utilisés comme molécules vectrices du <sup>10</sup>B en BNCT sont le **BoroSulfHydryl** ou **BSH** (Na<sub>2</sub>B<sub>12</sub>H<sub>11</sub>SH) et la <sup>10</sup>B-para-**BoronoPhenylAlanine** ou **BPA** (C<sub>9</sub>(HO)<sub>2</sub>BC<sub>8</sub>H<sub>7</sub>(NH<sub>2</sub>)COOH) ( voir **Figure III-5**). Ces deux composés représentent deux approches différentes sur la manière dont ils livrent le bore aux tumeurs [25]. Dans le cas des tumeurs du cerveau, tel que le glioblastome, la tumeur perturbe (endommage) la barrière cerveau-sang (**BBB- Brain Blood Barrier**). Et à cet effet, le **BSH**

sera capable de diffuser dans les cellules tumorales mais pas dans les secteurs sains du cerveau où la barrière est toujours intacte.



**Figure III-5** : Structure des deux molécules utilisées en BNCT

Contrairement au **BSH** qui ne peut passer à la tumeur qu'à travers les zones endommagées de la **BBB**, la BPA a un grand pouvoir de traverser la **BBB** ce qui lui permet d'être activement prise par les cellules cancéreuses. Un autre inconvénient du **BSH** réside dans son accumulation dans les régions du cerveau dépourvues de barrière (**BBB**). Ceci peut avoir comme conséquence une dose élevée à ces secteurs même quand la barrière est intacte.

La réussite de la BNCT dépend largement de la façon dont les atomes de  $^{10}\text{B}$  peuvent efficacement cibler les cellules malignes afin d'obtenir un rapport (**T/B**) maximale entre la concentration du bore dans la tumeur et celle dans le sang pendant l'irradiation avec des neutrons [30]. Les études ont montré que **BSH** peut être sélectivement capté par les tumeurs avec un rapport (**T/B**) entre 1 :1 et 2 :1. Dans le cas de la **BPA** la concentration du bore dans la tumeur peut atteindre des taux 2-4 fois plus élevés que ceux dans le sang et les tissus sains. En plus et contrairement au BSH qui nécessite entre 12-18 heures après son injection pour effectuer l'irradiation, le **BPA** nécessite seulement de 1-2 heures [24].

Le produit administré devrait être stable, non toxique et riche en  $^{10}\text{B}$  (le **BSH** est composé de 12 atomes par molécule). La quantité du produit utilisé varie en fonction du type du produit et les caractéristiques du faisceau.

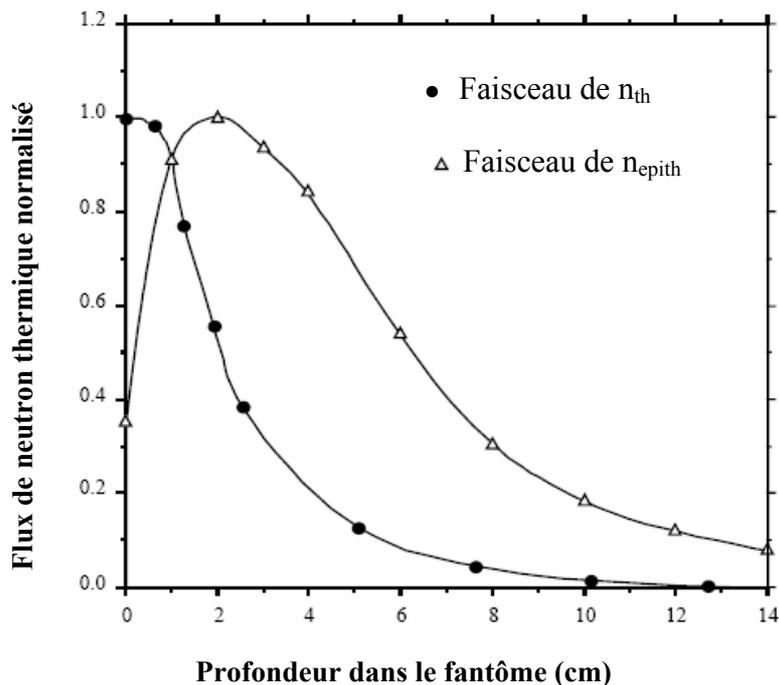
### III.3.3. Paramètres du faisceau de neutrons désiré

#### 1. Propriétés générales du faisceau

Dans le domaine de la thérapie par capture de neutron, il est nécessaire d'établir les caractéristiques du faisceau.

Dans cette thérapie, un flux thermique doit être créé à l'intérieur des cellules tumorales qui sont dosées au bore. Ceci signifie que pour des volumes cibles au dessous de la surface les faisceaux épithermiques sont généralement mieux adaptés, alors que pour des volumes cibles près de la surface, les faisceaux thermiques suffisent.

La **figure III.6** montre qu'un faisceau de neutron épithermique incident crée à l'intérieur du tissu un champ de radiation avec un flux thermique maximal à 2-3cm de profondeur, qui décroît exponentiellement ensuite [1]. La pénétration du faisceau augmente avec l'augmentation de l'énergie des neutrons épithermiques et la direction du faisceau, et spécialement avec des faisceaux de dimensions réduites.



**Figure III.6:** Comparaison entre la distribution en profondeur des neutrons thermiques et les neutrons épithermiques [1]

## 2. Intensité du faisceau épithermique

La gamme d'énergie des neutrons utilisée en BNCT varie du thermique ( $\approx 0.025\text{eV}$ ) jusqu'aux énergies épithermiques (1.0 eV-10keV). L'inconvénient des faisceaux de neutrons thermiques réside dans leur faible pouvoir de pénétration dans les tissus qui est de l'ordre de 1.5cm. Il est donc désirable d'avoir un faisceau épithermique afin de produire une dose mieux pénétrante et capable de traiter les tumeurs les plus profondes [24].

Les expériences actuelles montrent que l'intensité minimale du faisceau désiré est de l'ordre de  $10^9$  neutrons épithermiques. $\text{cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$ . Les faisceaux de  $5 \times 10^8$  n. $\text{cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$  sont utilisables, mais nécessitent des temps d'irradiations plus longs [1].

Lorsqu'on cible des intensités plus élevées ( $> 10^{10}$ ), les avantages des irradiations courtes doivent être comparables à ceux du faisceau de qualité améliorée. D'où il y'a un choix à faire ; la plupart des praticiens préfèrent plutôt une qualité meilleure à une intensité élevée, dans la contrainte à avoir un temps raisonnable de traitement (peut s'étendre jusqu'à une heure).

La concentration du Bore dans la tumeur affectera les exigences sur l'intensité du faisceau. Si la concentration du Bore peut augmenter au-delà des valeurs actuelles, les exigences sur l'intensité du faisceau (ou le temps de traitement) seront proportionnellement réduites. D'un autre côté, si l'intensité du faisceau est trop faible, il serait peut être difficile de maintenir la concentration nécessaire de Bore dans la tumeur pendant tout le temps d'irradiation requis. Pour éviter les temps excessivement longs d'irradiation, le fractionnement peut être considéré comme une alternative. Il pourrait présenter également un moyen pour doser une autre fois la tumeur par le composé de Bore.

## 3. Qualité du faisceau incident

La qualité du faisceau est déterminée en fonction de quatre paramètres [1] :

### 3.1. Neutrons rapides

Dans la BNCT la gamme d'énergie pour les neutrons rapides est prise supérieure à 10keV. Les neutrons rapides qui accompagnent le faisceau incident ont des caractéristiques indésirables telle que la production de protons à TEL élevé dont leur effet biologique dépend

de l'énergie déposée. C'est pourquoi, un des objectifs de la conception d'un faisceau pour la BNCT est de réduire au minimum la composante du flux rapide du faisceau incident.

Un autre objectif majeur est d'avoir un flux épithermique le plus élevé possible. Dans les installations existantes la gamme de la dose due à cette composante est de  $2,5 \times 10^{-13}$  à  $1,3 \times 10^{-14}$  (Gy.cm<sup>2</sup>/ neutron épithermique). La valeur ciblée devrait être  $2 \times 10^{-13}$  (Gy.cm<sup>2</sup>/neutron épithermique).

### 3.2. Rayons gamma

La gamme d'énergie du rayonnement gamma a comme conséquence une dose distribuée de façon non sélective à l'intérieur de la tumeur et dans un grand volume du tissu sain. Par conséquent, il est recommandé d'éliminer autant que possible le rayonnement gamma du faisceau incident.

### 3.3. Rapport entre le flux thermique et flux épithermique

A fin de réduire les dommages au niveau du cuir chevelu, les neutrons thermiques doivent être minimisés au minimum. Le rapport entre le flux thermique et épithermique doit être égal à 0.05 (valeur ciblée).

### 3.4. Rapport entre le courant total et le flux total de neutrons

Ce rapport donne une mesure de la fraction des neutrons qui sont en mouvement dans la direction du faisceau. Deux raisons font que la valeur élevée de ce rapport est importante :

- Limiter la divergence du faisceau de neutron et par conséquent réduire l'irradiation indésirable des autres tissus.
- Permettre la flexibilité dans le positionnement du patient le long de l'axe central du faisceau.

Un rapport élevé signifie que le flux de neutrons épithermiques change légèrement en fonction de la distance (de la porte d'ouverture jusqu'à la position du patient). Dans le cas où le corps du patient doit être positionné perpendiculairement à l'axe du faisceau, ceci permettra au patient d'être positionné un peu plus loin de la porte. Cela améliorera la pénétration de la dose et facilite le positionnement sans diminuer l'intensité du faisceau incident. La valeur ciblée pour ce rapport doit être supérieure à 0.7.

#### 4. Dimension de faisceau

Dans les essais cliniques actuels on utilise des diaphragmes circulaires de 12 à 14 cm de diamètre. Cependant, des dimensions au-delà de 17 cm ont été proposées pour l'irradiation des tumeurs du cerveau. D'autres types de cancers dans le corps pouvaient nécessiter même des diaphragmes plus larges. Ces dimensions peuvent être réduites en fonction de la taille de la tumeur.

#### III.3.4. Sources de neutrons pour la BNCT

Les faisceaux de neutrons épithermiques recommandés pour la BNCT peuvent être produits par les réacteurs nucléaires ou par les accélérateurs. Les installations actuelles de la BNCT utilisent le réacteur nucléaire tandis que les sources de neutrons basées sur l'accélérateur sont toujours en voie de prouver leur applicabilité technologique. En outre l'utilisation du  $^{252}\text{Cf}$  a été suggérée comme une source de neutron fortement compacte bien que son obtention et la demi vie de 2.6 années de l'isotope forment quelques handicaps évidents pour son usage [27].

##### 1. Réacteur nucléaire

Au début de l'histoire de la BNCT, les réacteurs nucléaires, et particulièrement ceux utilisés à des fins expérimentales, étaient les seules sources de neutrons capables de fournir un spectre énergétique correct, et en même temps, une intensité de neutrons thermiques adéquate. Ceci est devenu même plus évident quand la BNCT a remplacé l'utilisation d'un faisceau de neutrons thermiques par un faisceau épithermique plus énergétique. En fait, tandis que la modération jusqu'aux énergies thermiques est assez facile à établir, le procédé d'adaptation visant l'amélioration du spectre d'énergie à une gamme intermédiaire comme celle des épithermiques est inévitablement assez chère en termes d'intensité utile finale de flux de neutrons.

Dans un réacteur nucléaire, les neutrons sont générés par les réaction de fission de l'uranium  $^{235}\text{U}$  pour les réacteurs dits thermiques et  $^{238}\text{U}$  pour les réacteurs dits rapides (bien que quelques réacteurs peuvent utiliser de l'uranium en combinaison avec d'autres nucléides fissiles tel le Pu, Th etc.) qui auront lieu dans le cœur du réacteur. Le spectre énergétique des neutrons émis par la réaction de fission de  $^{235}\text{U}$  s'étend sur une large gamme d'énergie dont

leur énergie moyenne est égale à 1.98 MeV. Comme il a été mentionné avant, le spectre énergétique des neutrons produit par réaction de fission ne peut pas être directement employé pour la BNCT, mais il exige des modifications appropriées afin d'être augmenté dans la partie épithermique et comprimé dans la composante thermique et rapide.

En conclusion, il conviendrait de préciser que toutes les épreuves cliniques exécutées jusqu'à présent ont utilisé les réacteurs nucléaires comme sources de neutrons.

## 2. Les accélérateurs

Après la réussite de la BNCT de manière satisfaisante sur le plan clinique, le recours à d'autres types de sources de neutrons est devenu indispensable.

En général, les réacteurs nucléaires expérimentaux ne sont pas très près des hôpitaux et l'idée de construire de petits réacteurs juste pour la BNCT n'est pas attractive à cause du coût élevé et la faible acceptabilité d'une telle structure dans l'environnement de l'hôpital. Les sources de neutrons capables de satisfaire les exigences du coût raisonnable, petite taille, maintenance facile et acceptabilité élevée sont, les accélérateurs. Deux grands types d'accélérateurs sont distingués [23] :

### 2.1. Les accélérateurs de basse énergie et de haute intensité

Ces accélérateurs sont du type linacs, ou électrostatiques, ils accélèrent des courants de protons d'intensité de l'ordre de 10 mA. Ils utilisent des réactions nucléaires sur des cibles légères. Quelques exemples de réactions nucléaires utiles sont reportés dans le **tableau III.4** [31]. Les cibles de Lithium produisent le plus grand nombre de neutrons de basse énergie, mais les flux de neutrons obtenus restent assez faibles. Leurs inconvénients majeurs sont la réactivité chimique du Lithium, et surtout la température de fusion de cet élément (180°C) qui rend délicate l'évacuation de plusieurs centaines de KW sur une petite surface. Par contre le coût d'un tel accélérateur est modéré.

Réaction	Energie du faisceau (MeV)	Taux de neutrons ( $n \cdot m^{-1} \cdot m A^{-1}$ )	Energie moyenne calculée du neutron (MeV)	Energie maximale calculée du neutron (MeV)
${}^7\text{Li} (p, n)$	2,5	$5,34 \times 10^{13}$	0,55	0,786
${}^9\text{Be} (p, n)$	4,0	$6,0 \times 10^{13}$	1,06	2,12
${}^9\text{Be} (d, n)$	1,5	$1,3 \times 10^{13}$	2,01	5,81
${}^{13}\text{C} (d, n)$	1,5	$1,09 \times 10^{13}$	1,08	6,77

**Tableau III.4 :** Caractéristiques de quelques réactions nucléaires intéressantes pour les sources de neutrons basées sur l'accélérateur.

## 2.2. Les accélérateurs de haute énergie et de haute intensité

Ils produisent les neutrons par réactions nucléaires et de spallation sur cibles lourdes. Les cyclotrons permettent de produire des faisceaux de protons de plusieurs dizaines à une centaine de MeV. A l'institut Paul Scherrer de Villigen (Suisse), Crawford a étudié théoriquement et expérimentalement un système basé sur une cible de tungstène qui produit des neutrons, sous un bombardement de protons de 72 MeV. Un flux suffisant de neutrons peut être obtenu avec un faisceau de protons de 1 mA de courant. Par contre, le coût de tels accélérateurs est élevé. Ces accélérateurs peuvent cependant être multitâches, c'est-à-dire qu'ils permettent la protonthérapie, l'irradiation par neutrons rapides et la production d'isotopes à courte durée de vie, émetteurs  $\beta^+$ .

## 3. Source de Californium

Le Californium 252 est une source isotopique de neutrons produite à partir du  ${}^{239}\text{Pu}$  par une succession de réactions de captures neutroniques et de désintégration  $\beta$ . Elle permet d'obtenir des très haut flux. Quelques grammes suffiraient à obtenir la fluence nécessaire. Cette source produit des neutrons d'une énergie moyenne de 2 MeV mais également des gamma très énergétiques. Cependant, ce radioélément a un coût très élevé et il est donc difficile d'envisager son utilisation comme source d'irradiation externe [23].

### III.3.5. Radiobiologie de la BNCT

Les rayonnements utilisés pour la thérapie initialisent des événements d'ionisation dans ou au voisinage des cellules vivantes. Ces événements d'ionisation peuvent créer des dommages cellulaires à partir de laquelle la cellule peut perdre sa capacité de reproduction et de survie. Le résultat dépend de plusieurs facteurs, incluant :

- Le type du rayonnement utilisé.
- La dose physique appliquée, le taux de dose et la quantité de la dose pour chaque application.
- Les caractéristiques de la cellule affectée par les événements d'ionisation (son taux de reproduction, stage du cycle cellulaire, degré d'oxygénation).

La radiobiologie de la BNCT est beaucoup plus compliquée que celle des autres modalités de radiothérapie. Ceci est dû au fait que le champ de rayonnement impliqué dans la BNCT se compose de plusieurs composants séparés de dose du rayonnement et ayant des propriétés physiques et efficacités biologiques différentes.

#### 1. Composantes de dose en BNCT

Les faisceaux généralement utilisés dans la BNCT incluent la contribution des neutrons rapides, épithermiques, et thermiques, aussi bien que les rayonnements gamma émis par la source de neutron elle-même et ceux produits par capture et diffusion des neutrons dans le modérateur. En plus à ce rayonnement incident, d'autres rayonnements sont produits dans le corps sous forme de produits de désintégration du bore, proton de la réaction de capture de l'azote et les rayons gamma de la réaction de capture de l'hydrogène.

En BNCT, la dose totale délivrée au tissu contenant du bore-10 peut se décomposer en quatre composantes principales à savoir [32] :

- La dose gamma " $D_\gamma$ " qui est une combinaison des rayons gamma accompagnant le faisceau de neutron et ceux induits dans le tissu lui-même. Dans le dernier cas, l'hydrogène dans le tissu absorbe les neutrons thermiques selon la réaction  $^1\text{H} (n, \gamma)^2\text{H}$  et émet un rayonnement gamma de 2.2 MeV.

- La dose des neutrons rapides ou la dose d'hydrogène '' $D_H$ '' qui est principalement due au proton de recul produit par les réactions de neutrons plus énergétiques ( $>10$  keV) dans le tissu. Les protons produits par la réaction  $^1\text{H} (n, n') p$  déposent localement leur énergie. Cette composante de dose est la composante la plus importante au niveau de la surface de la peau et diminue exponentiellement en fonction de la profondeur. Elle dépend essentiellement de la forme du faisceau de neutron et représente le background le plus critique.
- La dose des neutron thermiques ou la dose de l'azote '' $D_N$ '' due à la réaction de capture de neutron thermique par le noyau d'azote :  $^{14}\text{N} (n, p)^{14}\text{C}$ . La dose résulte de l'énergie déposée localement par le proton énergétique (600 keV) et le noyau de recul ( $^{14}\text{C}$ ).
- La dose de bore '' $D_B$ '' due à la réaction de capture du neutron par le  $^{10}\text{B}$  qui absorbe un neutron thermique selon la réaction  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ . La particules alpha émise et le  $^7\text{Li}$  de recul déposent localement leur énergie faisant en moyenne 2.34 MeV. Environ 94% des temps le  $^7\text{Li}$  est produit dans un état excité et se désexcite par la suite en émettant un rayon gamma de 480 keV. Dans les événements restants, le  $^7\text{Li}$  est émis dans l'état fondamental sans l'émission d'un rayonnement gamma.

Pour prévoir l'effet biologique, la dose résultante de chacun de ces quatre composantes doit d'abord être multipliée par un facteur de poids ou facteur d'efficacité biologique relative (EBR) approprié déterminé expérimentalement afin de comptabiliser les différences dans l'efficacité biologique.

La relation entre la dose physique et la dose biologique peut être écrite comme suit [32] :

$$D_w = w_\gamma D_\gamma + w_n (D_H + D_N) + w_B D_B \quad (\text{III-1})$$

Où :  $D_\gamma$ ,  $D_H$ ,  $D_N$ , et  $D_B$  sont les composantes de la dose physique,  $w_\gamma$ ,  $w_n$ ,  $w_B$ , sont les facteurs de pondération et  $D_w$  la dose biologique pondérée.  $D_w$  est exprimée en termes d'unité photon-équivalent, (Gy-eq), permettant la comparaison avec l'irradiation conventionnelle par photon, pour la tumeur et pour chacun des tissus normaux à risque.

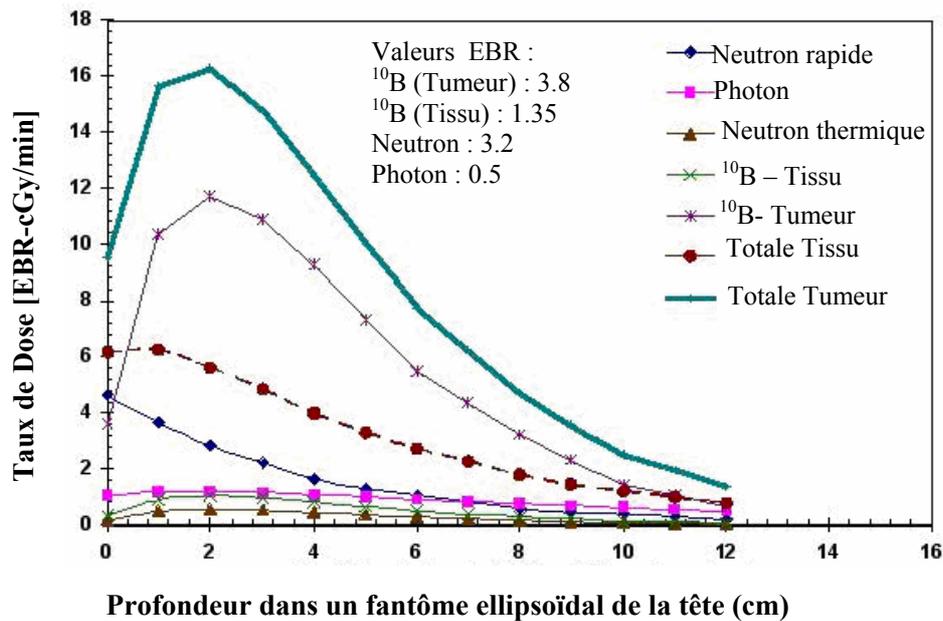


Figure III.7 : Courbes de doses pondérées pour une variété de composantes [1].

## 2. Facteurs Affectant les Effets Biologiques

Les différents facteurs qui affectent les effets biologiques sont [1] :

### 2.1. Efficacité Biologique Relative (EBR)

L'EBR est définie comme étant le rapport entre les doses d'un rayonnement de référence (couramment les rayons gamma du cobalt-60) et le rayonnement de test qui produit le même effet biologique dans un système donné [1]. L'EBR est en fonction de la qualité du rayonnement (TEL). Les valeurs actuelles des EBR sont :  $w_n=3.2$  pour les neutrons et  $w_\gamma=1$  pour les rayons gamma [32]. Dans d'autres travaux, et pour un temps d'irradiation long (2-3 heures)  $w_\gamma$  est supposé égal à 0.5 [32].

### 2.2. Efficacité Biologique Composée (CBE) ou Facteur Composé (CF)

Le concept de l'EBR est uniquement valide lorsque la dose absorbée peut être définie. Pour la dose Bore ( $D_B$ ), le concept de la dose absorbée ne peut pas être appliquée directement à cause de la distribution non homogène du composé de bore et le faible parcours des

particules  $\alpha$  et de lithium. En conséquence, l'EBR ne peut pas être définie et l'influence d'une distribution non homogène des atomes de bore ne peut pas être déterminée. Seul le produit de ces deux composants, EBR et la distribution du bore, qui peut être évalué pour un tissu donné et conditions expérimentales bien définies. Actuellement, ce produit est désigné sous le nom de l'efficacité biologique composée (EBC) ou facteur composé (FC), et qui dépend du composé de bore employé. Le facteur EBC employé pour le BPA est estimé à 1.3 dans le tissu sain et 3.8 dans la tumeur [32].

Etant donné que la composante de la dose bore affecte de manière sélective la tumeur, les autres composantes du rayonnement restantes dans le faisceau doivent être maintenues à un seuil minimal.

La **figure III.7** montre la distribution de la dose biologique à l'intérieur d'un fantôme ellipsoïdal pour différentes composantes du faisceau.

### 2.3. Facteur de Réduction de Dose pour la Composante Gamma (DRF- $\gamma$ )

Les dommages causés par la dose gamma pendant l'irradiation subissent une réparation au cours de l'irradiation. Pour un taux faible de dose on a besoin d'introduire un facteur dit facteur de réduction de dose, **DRF- $\gamma$** . Ceci est incorporé dans le facteur de pondération pour les rayons gamma  $w_\gamma$ .

## 3. Escalade de Dose

En BNCT, l'escalade de dose peut être achevée par la modification de deux paramètres [1] :

- L'irradiation ou temps d'exposition.
- La concentration du bore au moment de l'irradiation.

Les quatre composantes de dose dans tout les tissus ou organes augmentent linéairement avec le temps d'exposition. Aussi long qu'il soit, le temps de traitement reste court comparativement à la période biologique du bore (environ six heures). Un temps de traitement de quelques heures réduirait l'efficacité potentielle de la BNCT à cause de la perte du bore.

La dose bore ( $D_B$ ) augmente approximativement de façon linéaire en fonction de la concentration du bore dans les tissus. Ceci reste vrai aussi longtemps qu'il n'y a pas d'auto-protection (self-shielding) du à la concentration élevée du bore. Et par conséquent, le

changement de la dose due au bore fait que la contribution relative des quatre composantes à n'importe quel point sera modifiée.

#### 4. Limites de Dose

A l'instar des autres techniques de traitement du cancer, la BNCT a un pouvoir de nuire le tissu normal. Il est impossible d'éliminer l'effet de tous les autres rayonnements nuisants intervenant dans le processus de la BNCT. La concentration du bore réalisée dans la tumeur permet la destruction de cette dernière tout en limitant les effets de ces réactions sur la partie du cerveau normal. Les traitements réussis exigent de limiter les réactions nuisibles aux cellules saines et maximiser la réaction de bore dans la tumeur.

La dose définie pour les gammas et la contribution de la dose des neutrons rapides par unité de neutrons épithermiques est [33] :

- ✓ inférieur que  $10^{-10}$  cGy/cm<sup>2</sup>.s pour les neutrons rapides ;
- ✓ de l'ordre de  $10^{-11}$  cGy/cm<sup>2</sup>.s pour les gammas ;
- ✓ la contribution de la dose des neutrons thermiques est réduite à un niveau faisable mais une dose minimum est considérée acceptable et inévitable, comme il est décrit dans le paragraphe suivant.

Bien que les sections efficaces de capture des neutrons thermiques pour les éléments dans le tissu normal soient de plusieurs ordres de grandeurs plus faible que le <sup>10</sup>B, deux de ces derniers, l'hydrogène et l'azote, sont présents à des concentrations élevées et par conséquent leur capture de neutrons contribue de manière significative à la dose totale absorbée. Afin de réduire ce "background" de dose il est essentiel que la concentration du <sup>10</sup>B dans la tumeur soit très élevée pour que la fluence de neutron délivrée soit minimale. Par conséquent, on peut minimiser la réaction (n, p) avec l'azote (<sup>14</sup>N(n, p)<sup>14</sup>C) et la réaction (n, γ) avec l'hydrogène (<sup>1</sup>H (n, γ) <sup>2</sup>H) et de maximiser la réaction <sup>10</sup>B(n, α)<sup>7</sup>Li.

#### III.3.6. Système de Planification de Traitement (TPS :Treatment Planning System)

Dans la BNCT, comme dans la thérapie photonique et la radiothérapie avec les neutrons rapides, il est essentiel de développer des calculs détaillés sur la planification du traitement. Ceci permet aux oncologistes d'optimiser le traitement pour chaque malade, ce qui permet de

livrer la dose thérapeutique la plus élevée possible au tissu cible en maintenant le tissu sain environnant au dessous des limites tolérées [34].

Le TPS est un software, qui peut être intégré ou composé par plusieurs programmes auxiliaires. Dans la BNCT, il joue un rôle important dans la planification du traitement de l'organe du patient. Cependant, l'objectif principal est la simulation de l'irradiation dans le but d'obtenir la configuration optimale en terme de spectre de neutron, positionnement du patient et la distribution de doses dans la tumeur et dans les tissus sains.

Les systèmes de planification de traitements souhaitables pour la BNCT sont typiquement construits autour d'un module de calcul pour calculer l'approximation statistique de la solution de l'équation de transport de Boltzmann à 3-D pour les particules de neutrons en utilisant l'approche de simulation de Monte Carlo. Les informations descriptives exigées pour le calcul incluent [34] :

- Un modèle géométrique du volume d'irradiation construit directement à partir des données de l'image médicale.
- Une description mathématique des composantes (neutron et photon) du faisceau de traitement.
- L'ensemble des données concernant les sections efficaces d'interaction couplées des neutrons et des photons et les données de tous les éléments significatifs présents dans le volume d'irradiation.

### 1. Le protocole EORTC 11011

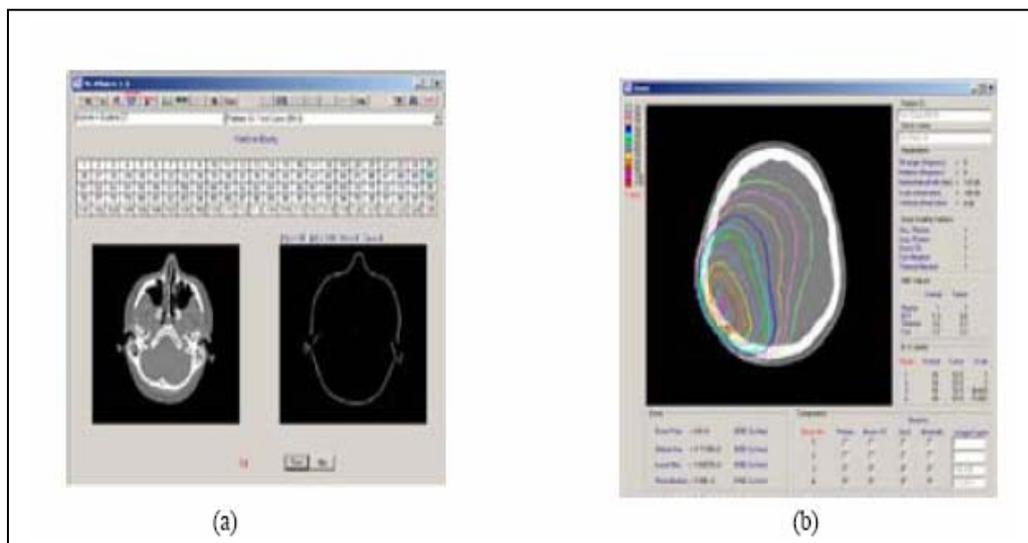
Le protocole EORTC 11011 décrit un essai clinique de phase II de traitement de mélanomes métastatiques cérébraux par BNCT avec la molécule vectrice BPA (boronophénylalanine) [35]. Cet essai a pour but d'examiner les réponses cliniques des mélanomes à un traitement BNCT avec BPA. Il implique plusieurs pays européens ainsi que les Etats-Unis par le biais d'une collaboration avec l'université de Harvard et l'Institut de Technologie du Massachusetts (MIT).

Après chirurgie, le patient est traité par le faisceau de neutrons épithermiques délivrés par le Réacteur à Haut Flux ( HFR) appartenant à la Commission Européen et situé à Petten, Pays-Bas [36]. Le BPA est administré en continu pendant chaque fraction du traitement. Ce dernier se décompose en deux fractions de 3 faisceaux de différente incidence. La dose prescrite est calculée par NCTPlan, TPS développé par MIT et couplé au code Monte Carlo MCNP4B pour les calculs de transport neutronique et photonique [37].

## 2. NCTPlan (Normal Tissue Complication Probability) du TPS

NCTPlan Partie I (**figure III.5 (a)**) permet de créer un modèle géométrique tridimensionnel du patient. L'épaisseur des images est obligatoirement 2mm et la construction du modèle géométrique nécessite 125 images. La technique de modélisation est basée sur la reconstruction par voxel (cellules de  $1\text{cm}^3$  de volume). NCTPlan partie I permet de définir les matériaux (ICRU 46) composant chaque voxel ainsi que les orientations des faisceaux (4 au maximum). Le fichier d'entrée à utiliser par MCNP est créé par un programme FORTRAN auxiliaire (MPREP) à partir de ces informations et de fichiers décrivant les sources neutroniques et photoniques, les estimateurs et les facteurs de conversion fluence/dose. Les bibliothèques S ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) à 300K pour l'hydrogène et l'eau sont incluses. Le code de calcul MCNP4B est utilisé pour simuler le transport des neutrons et photons issus du faisceau de neutron épithermique du HFR.

NCTPlan Partie II (**figure III.5 (b)**) permet de déterminer les distributions de dose à partir des fichiers "out put" de MCNP4B. NCTPlan Partie II fournit un environnement graphique pour l'affichage des résultats, sous forme de courbes isodoses 2D, de rendement en profondeur ou d'Histogramme Dose/Volume.

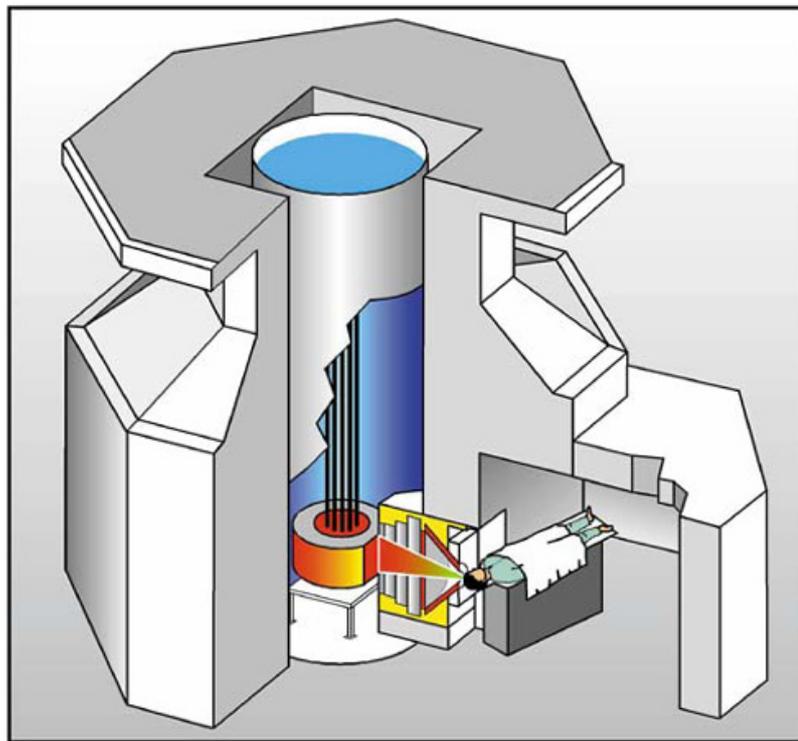


**Figure III.8** : Vues des deux parties distinctes composant le TPS NCTplan, (a) NCTPlan Partie I pour la définition du modèle géométrique et (b) NCTPlan Partie II pour l'affichage des distributions de dose.

### III.3.7. Traitement

Le premier aspect pratique à prendre en considération au cours du traitement est le confort du patient. Après le calcul de la dose thérapeutique utile pour la destruction de la tumeur, on injecte par voie sanguine un médicament approprié qui dépend du type de cancer à traiter et qui répond aux exigences de la thérapie. Puis on attend un certains temps (quelques heures généralement) pour permettre au médicament (molécule vectrice du bore) de diffuser dans la tumeur avec un rapport T/B maximal (T/B : rapport entre la concentration du bore dans la tumeur et dans le sang). Ensuite on expose le patient (voire **Figure III-9**) au faisceau de neutron filtré et bien ajusté afin d'assurer la dose thérapeutique désirée. Le patient ne doit pas être positionné loin de l'ouverture de la porte du faisceau afin de réduire les temps de traitement et protégeant les autres parties du corps ou de l'organe mis en jeu de la divergence du faisceau d'irradiation.

Les temps de traitement sont estimés à 40 minutes pour un faisceau issu d'un accélérateur et entre 45 et 75 min pour un faisceau issu d'un réacteur nucléaire (cas du réacteur Brookhaven).



**Figure III.9 :** Schéma de l'installation de BNCT associée au réacteur Fir1 (Finlande) [38].

Dans certains cas, comme dans le traitement du Glioblastome le patient subi une série de traitement par chirurgie ou par radiothérapie avant de passer au traitement par BNCT.

# *Chapitre IV*

## *Simulation par Calcul Monte Carlo*

## IV.1. Historique

La méthode de Monte Carlo peut être utilisée pour simuler des processus aléatoires tels que le mouvement thermique des particules ou pour obtenir une approximation d'une opération mathématique.

La méthode Monte Carlo doit son nom à Nicholas Métropolis et Stanislaw Ulam dans les années 1940 [39]. Ces auteurs sont les premiers à avoir décrit l'utilisation de cette méthode dans le cadre de calculs liés au projet Manhattan de conception des premières bombes atomiques. Son appellation date des années 1944 et fait référence à la principauté de Monaco et à son casino, haut lieu des jeux de hasard.

Au cours de l'immédiat après-guerre, Von Neumann, Fermi et Ulam ont introduit la possibilité d'application de la méthode de Monte Carlo dans le domaine scientifique ; à titre d'exemple, pour l'approximation des valeurs propres de l'équation de Schrödinger.

L'étude systématique en fut faite par Harris et Khan en 1948. Après une éclipse due à une utilisation trop intensive pendant les années 1950, la méthode de Monte Carlo est revenue en faveur pour de nombreux problèmes : en sciences physiques, en sciences économiques, pour des prévisions électorales, ..., partout où il est fructueux d'employer des procédés de simulation. La technique de Monte Carlo est particulièrement adaptée au calcul des intégrales quelle qu'en soit la dimension. En effet, la force de cette méthode est que l'erreur de calcul ne dépend pas du nombre de variables du problème.

## IV.2. Modélisation par la méthode Monte Carlo

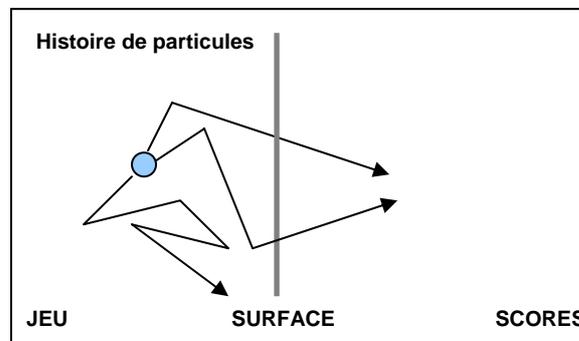
Les codes de Monte Carlo deviennent un outil essentiel en physique de l'interaction rayonnement matière, tant dans le domaine de la radioprotection que dans celui de la physique médicale, en particulier la radiothérapie. La possibilité d'y inclure une très grande partie de la physique de l'interaction élémentaire sous la forme de modèles numériques de plus en plus élaborés les rendent à la fois plus prédictifs, précis et fiables. Ils permettent en outre la détermination de grandeurs inaccessibles par l'expérience [40]. Parmi ces codes on peut citer : GEANT, PENELOPE et MCNP.

Cette approche relativement récente, permet de simuler "l'histoire" d'une particule individuelle dans un milieu atténuateur, en tenant compte du caractère probabiliste des différents processus physiques pouvant être rencontrés lors de sa traversée. Cet historique

prend en compte les éventuelles particules secondaires et s'arrête dès lors que l'énergie de la particule est en dessous d'un niveau seuil ou atteint une zone de réjection. La méthode de Monte Carlo peut se décomposer en différentes étapes :

- construire un processus statistique que l'on appelle jeu,
- attribuer un score numérique à une certaine réalisation du jeu,
- calculer une moyenne de ces scores et une dispersion statistique (écart-type) permettant d'estimer la précision des résultats.

Sur la **figure IV.1**, le jeu consiste en la réalisation de la trajectoire de la particule et le score est de 1 chaque fois qu'une particule traverse la surface. On peut alors calculer la moyenne du nombre de particules ayant traversées la surface d'un détecteur.



**Figure IV.1** : Un exemple d'application de la méthode Monte Carlo

### IV.3. Principes généraux du code MCNP

Le code MCNP a été conçu initialement et développé pour des applications militaires aux Etats-Unis d'Amérique. Originellement, le programme était conçu seulement pour des neutrons. On s'aperçut ensuite qu'il pouvait aussi être appliqué aux autres particules, en y faisant quelques ajouts ; ils furent faits dans les années cinquante. Le programme a ensuite été constamment amélioré et a été généralisé progressivement aux transports des électrons et des photons pour aboutir à celui qui est utilisé aujourd'hui. Actuellement ces trois particules peuvent être traitées individuellement ou en combinaison. Il intègre des énergies jusqu'à 1GeV pour les électrons et les photons et jusqu'à 20 MeV pour les neutrons [5]. Par les considérations ci-dessus, nous comprenons que le champ d'application de ce programme est

très vaste et qu'il s'applique à d'innombrables problèmes de transport tridimensionnel neutronique et photonique basé sur la méthode probabiliste Monte Carlo. Ce code est actuellement étendu à certaines particules lourdes chargées dans sa version MCNPX. Le principe de la méthode Monte Carlo est de simuler le transport individuel des neutrons, des photons et des électrons puis d'enregistrer leurs interactions dans le milieu étudié. La géométrie de l'expérience est décrite sous forme de cellules adjacentes et homogènes délimitées par des surfaces. L'historique de chaque particule est suivi depuis sa naissance jusqu'à sa disparition (par absorption ou sortie du milieu). Une particule est définie par ses coordonnées, son vecteur de position et son énergie. Son interaction avec les atomes du milieu se traduit sous formes de probabilités discrètes ou de densité de probabilité à partir des sections efficaces totales, partielles ou différentielles des neutrons avec le milieu. La simulation avec le code MCNP requiert des données suivantes : la géométrie du système, la source neutronique et les sections efficaces d'interactions. Le code MCNP utilise des spectres énergétiques continus disponibles dans différentes bibliothèques, ENDF (Evaluated Nuclear Data Files) ; ENDL (Evaluated Nuclear Data library) qui ont été élaborées par le Centre de données du Laboratoire de Brookhaven, New York [5]. Pour son exécution, l'utilisateur doit définir un fichier d'entrée où sont spécifiés : la géométrie, les matériaux utilisés, la source d'irradiation et la réponse que lui-même veut obtenir.

La structure générale du fichier d'entrée est la suivante :

- Titre du problème,
- Définition des cellules (contenant les surfaces et la spécification des matériaux),
- Ligne vide,
- Définition des surfaces,
- Ligne vide,
- Définition des données (définition entre autres des matériaux et des estimateurs).

Le titre du problème est une ligne de huit caractères au maximum. Les données placées après la ligne vide finale ne sont pas lues par le programme. Il est possible également d'en ajouter à l'intérieur du problème même, soit en plaçant un « c » au début de la ligne pour mettre la ligne entière en commentaire, soit en plaçant un symbole « \$ » à la fin d'une ligne pour ne mettre que ce qui vient après en commentaire.

Le programme fonctionne de la manière suivante : après avoir défini une géométrie particulière, les positions des sources, ainsi que la composition de chacun des matériaux, le programme génère, lors de son exécution, une particule en une position aléatoire de la source et la suit ensuite jusqu'à sa « mort ». Cette dernière peut survenir par absorption, par fuite, par fission, etc.... suivant la nature de la particule en question. Les événements durant la durée de vie de la particule sont simulés séquentiellement.

Pour générer un fichier d'entrées, il est nécessaire de définir les cellules, les surfaces, les matériaux, les paramètres de la simulation et le type de réponses souhaitées.

### IV.3.1. Définition des surfaces

Même si la définition des surfaces intervient après la définition des cellules dans le programme, il nous semble plus logique d'en parler avant, puisque la définition des cellules fait intervenir les surfaces que nous avons définies. Le programme possède dans son code les équations d'un grand nombre de surfaces. Pour en définir une, on entre la formulation suivante :

$$j \ n \ a \ liste$$

Avec :

$j$  : est un nombre compris entre 1 et 99999 désignant le numéro de la surface.

$n$  : concerne des transformations de coordonnées.

$a$  et  $liste$  : représentent respectivement l'abréviation d'une surface reconnue par le programme et les paramètres qui s'y réfèrent. Par exemple P correspond à un plan, C correspond à un cylindre. Dans le **tableau IV.1** sont données les cartes des surfaces reconnues par le code MCNP [41].

Mnémorique	Type	Description	Equation	Carte des entrées
P	Plan ↓	Général	$Ax + By + Cz - D = 0$	$ABCD$
PX		Normal à l'axe X	$x - D = 0$	$D$
PY		Normal à l'axe Y	$y - D = 0$	$D$
PZ		Normal à l'axe Z	$z - D = 0$	$D$
SO	Sphère ↓	Centrée à l'origine	$x^2 + y^2 + z^2 - R^2 = 0$	$R$
S		Générale	$(x - \bar{x})^2 + (y - \bar{y})^2 + (z - \bar{z})^2 - R^2 = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} R$
SX		Centrée sur l'axe X	$(x - \bar{x})^2 + y^2 + z^2 - R^2 = 0$	$\bar{x} R$
SY		Centrée sur l'axe Y	$x^2 + (y - \bar{y})^2 + z^2 - R^2 = 0$	$\bar{y} R$
SZ		Centrée sur l'axe Z	$x^2 + y^2 + (z - \bar{z})^2 - R^2 = 0$	$\bar{z} R$
C/X	Cylindre ↓	Parallèle à l'axe X	$(y - \bar{y})^2 + (z - \bar{z})^2 - R^2 = 0$	$\bar{y} \bar{z} R$
C/y		Parallèle à l'axe Y	$(x - \bar{x})^2 + (z - \bar{z})^2 - R^2 = 0$	$\bar{x} \bar{z} R$
C/Z		Parallèle à l'axe Z	$(x - \bar{x})^2 + (y - \bar{y})^2 - R^2 = 0$	$\bar{x} \bar{y} R$
CX		Sur l'axe X	$y^2 + z^2 - R^2 = 0$	$R$
CY		Sur l'axe Y	$x^2 + z^2 - R^2 = 0$	$R$
CZ		Sur l'axe Z	$x^2 + y^2 - R^2 = 0$	$R$
K/X	Cône ↓	Parallèle à l'axe X	$\sqrt{(y - \bar{y})^2 + (z - \bar{z})^2} - t(x - \bar{x}) = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} t^2 \pm 1$
K/Y		Parallèle à l'axe Y	$\sqrt{(x - \bar{x})^2 + (z - \bar{z})^2} - t(y - \bar{y}) = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} t^2 \pm 1$
K/Z		Parallèle à l'axe Z	$\sqrt{(x - \bar{x})^2 + (y - \bar{y})^2} - t(z - \bar{z}) = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} t^2 \pm 1$
KX		Sur l'axe X	$\sqrt{y^2 + z^2} - t(x - \bar{x}) = 0$	$\bar{z} t^2 \pm 1$
KY		Sur l'axe Y	$\sqrt{x^2 + z^2} - t(y - \bar{y}) = 0$	$\bar{y} t^2 \pm 1$
KZ		Sur l'axe Z	$\sqrt{x^2 + y^2} - t(z - \bar{z}) = 0$	$\bar{x} t^2 \pm 1$
SQ	Ellipsoïde Hyperboloïde Paraboloïde	Axes parallèles à l'axe X, Y, ou Z	$A(x - \bar{x})^2 + B(y - \bar{y})^2 + C(z - \bar{z})^2 + 2D(x - \bar{x}) + 2E(y - \bar{y}) + 2F(z - \bar{z}) + G = 0$	$ABCDE$ $FG\bar{x}\bar{y}\bar{z}$
GQ	Cylindre Cône Ellipsoïde Hyperboloïde Paraboloïde	Axes non parallèles à l'axe X, Y, ou Z	$Ax^2 + By^2 + Cz^2 + Dxy + Eyz + Fzx + Gx + Hy + Jz + K = 0$	$ABCDE$ $FGHJK$
TX	Elliptiques ou Tores circulaires. L'axe est parallèle à l'axe X, Y, ou Z		$(x - \bar{x})^2 / B^2 + (\sqrt{(y - \bar{y})^2 + (z - \bar{z})^2} - A^2) / C^2 - 1 = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} ABC$
TY			$(y - \bar{y})^2 / B^2 + (\sqrt{(x - \bar{x})^2 + (z - \bar{z})^2} - A^2) / C^2 - 1 = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} ABC$
TZ			$(z - \bar{z})^2 / B^2 + (\sqrt{(x - \bar{x})^2 + (y - \bar{y})^2} - A^2) / C^2 - 1 = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} ABC$

Tableau IV.1 : Bibliothèque des cartes des surfaces reconnues par MCNP

### IV.3.2. Définition des cellules

L'intersection, l'union ou le complémentaire de plusieurs surfaces peuvent former des régions de l'espace appelées cellules. Dans la définition d'une cellule, on définit également plusieurs paramètres, dont nous parlerons ci-dessous, comme le type de matériau qui constitue la cellule, la densité de la matière en question et d'autres paramètres importants qui seront mentionnés plus loin. La formulation pour définir correctement une cellule est la suivante :

*nc m d geom params*

*nc* : est un nombre compris entre 1 et 99999 et définit le numéro de la cellule.

*m* : désigne la matière constituant la cellule *nc*. Si on choisit  $m=0$ , la cellule est déclarée vide ; si *m* est différent de 0, il indique le numéro de la matière dont les caractéristiques sont décrites par la carte (*Mm*) qui se trouve dans la partie des définitions des données et sera par conséquent expliquée dans cette section.

*d* : désigne la densité de la matière *m*. ce nombre est absent si la cellule *j* est vide, ou si *m* est 0. Sinon, si ce nombre est positif, il présente la densité atomique dans les unités de  $10^{24}$  atomes par  $\text{cm}^3$ . Si ce nombre est négatif, il est interprété comme la densité de la matière *m* exprimée en g par  $\text{cm}^3$ .

*geom* : spécifie la géométrie de la cellule par des surfaces définies. Il s'agit des numéros des surfaces séparés par des opérateurs booléens qui spécifient comment les régions séparées par les surfaces doivent être combinées. Les opérateurs booléens sont les suivants :

Un espace signifie l'intersection, le sigle (:) représente l'union et le sigle (#) signifie le complément.

### IV.3.3. Définition des données

#### 1. Définition des sources

Une carte essentielle est celle qui définit la source : il s'agit de la carte (*SDEF*). Elle a la formulation suivante : *SDEF* source variable = spécification. Si la spécification est précédée d'un D, le programme comprend qu'il s'agit d'une distribution ; sinon, il s'agit d'une valeur explicite. Il existe de nombreux paramètres pour définir la source ; nous n'en citerons que quelques-uns en guise d'exemples :

- *CEL* : précise quelle cellule sert de source, si cette dernière remplit entièrement la cellule.

- *SUR* : définit quelle surface est la source.
- *ERG* : définit l'énergie de la source, en MeV.
- *POS* : donne le point de référence du centre de la source.
- *RAD* : définit le rayon de la source.
- *EXT* : signifie l'extension de la source depuis *POS*, le long de *AXS*,
- *AXS* définit l'axe de la source. X, Y, et Z donnent les coordonnées x y et z de la source,
- *PAR* : donne le type de particule ; il sera 1 dans le MODE N, NP et NPE, 2 dans le MODE P et PE et 3 dans le MODE E.

## 2. Définition des tallies (estimateurs)

Il est possible de définir différentes tallies (résultats) dans le code MCNP en fonction du résultat qu'on souhaite obtenir, c'est-à-dire le courant à travers une surface, le flux en un point,...etc.

Habituellement, seule une carte est utile pour définir les estimateurs recherchés ; les autres paramètres sont optionnels. Dans ce qui suit, nous ne parlerons que des cartes Fn, En et FMn. La carte Fn est la plus importante ; il en existe sept différentes pour les neutrons, six pour les photons et quatre pour les électrons. Elles sont différenciées par leur n qui va de 1 à 8, sauf le 3. Lorsque l'on souhaite définir plusieurs estimateurs du même type, il est possible de placer d'autres nombres avant le numéro de l'estimateur. Ainsi, les appellations F4 et F74 sont toutes deux des appellations pour l'estimateur 4. Un astérisque \* placé avant le nom de l'estimateur change son unité.

Voici maintenant les différents types de tallies (les deuxièmes unités mentionnées correspondent à celles obtenues par adjonction d'un astérisque) :

- **F1**, pour un neutron (N), un photon (P) et un électron (E) est le courant intégré à travers une surface. Son unité est un nombre de particules ou des MeV.
- **F2**, pour N, P ou E est le flux moyenné sur une surface, en particules par  $\text{cm}^2$  ou en MeV par  $\text{cm}^2$ .
- **F4**, pour N, P ou E est le flux moyenné sur une cellule, en particules par  $\text{cm}^2$  ou en MeV par  $\text{cm}^2$ .
- **F5**, pour N et p est le flux en un point, en particules par  $\text{cm}^2$  ou en MeV par  $\text{cm}^2$ .

- **F6**, pour N, P ou E est l'énergie de fission moyennée sur une cellule, en MeV par g ou en jerks par g.
- **F7**, pour N est l'énergie de fission moyennée sur une cellule, en MeV par g ou en jerks par g.
- **F8**, pour N, P, E ou PE (photon/électron) est la distribution d'énergie des impulsions déposées dans un détecteur, en impulsions ou en MeV.

Si le tally (estimateur) concerne une surface ou une cellule, on note le numéro de la surface ou de la cellule après le nom du tally.

La carte En  $e_1 \dots e_k$  sert à définir l'énergie maximale dans le tally n. cette valeur maximale en MeV est donnée dans les groupes  $e_k$ .

Par exemple, une donnée E11 .1 1 20 sépare le tally 11 en quatre région d'énergie :

- de l'énergie minimale à 0.1MeV,
- de 0.1 à 1 MeV,
- de 1 à 20 MeV,
- et le total sur toutes les énergies

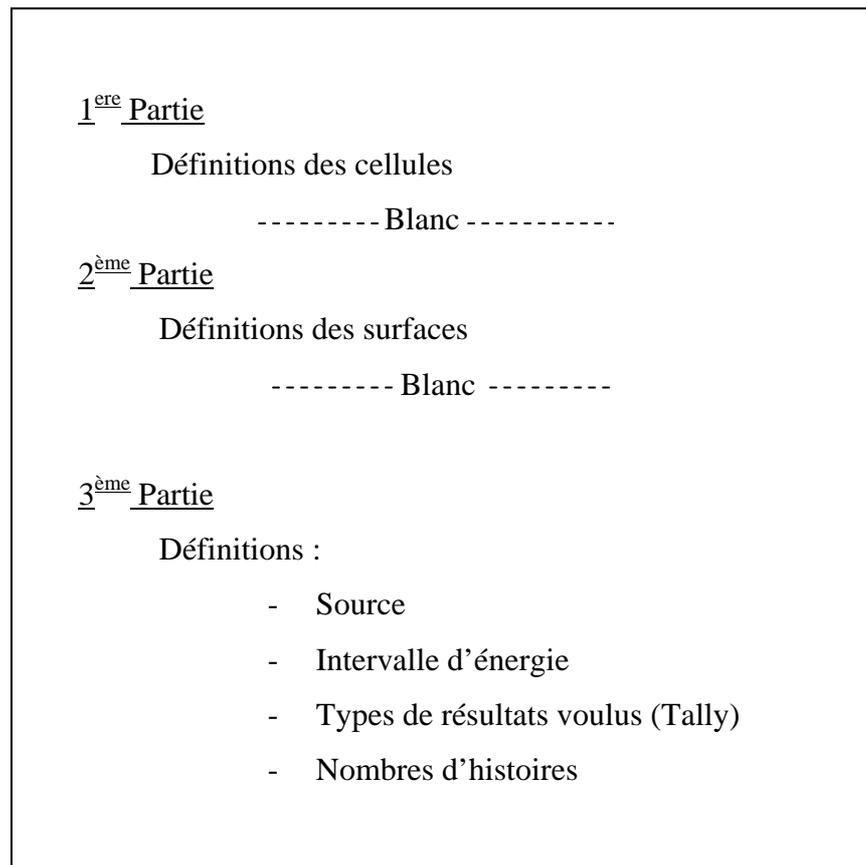
Si les résultats d'un estimateur doivent tous être multipliés par une constante, par exemple pour convertir les unités, il est possible d'utiliser la carte FMn k, où n est le numéro de l'estimateur et k le facteur multiplicatif.

### 3. Définition des matières

Comme il a été cité avant, dans la définition des cellules, on donne un numéro m à la matière qui constitue la cellule. Ce numéro m est repris dans la carte *Mm*, dont la formulation simplifiée est *Mm zaid1 fraction1 zaid2 fraction2.....* où *zaidi* indique de quel élément il s'agit, ainsi que la librairie des sections efficaces à utiliser.

Cette entrée se décompose en *ZZZAAA.nnx*, où Z est le numéro atomique de l'élément considéré, A sa masse atomique, n la librairie des sections efficaces et x la classe de la donnée. Dans les calculs impliquant des photons et des électrons, les isotopes des éléments jouent le même rôle que les éléments naturels ; par conséquent, les A peuvent être mis à 0 et les nombres *nnx* oubliés. Les nombres *fraction<sub>i</sub>* sont les fractions atomiques du constituant i ou la densité atomique si elle est introduite avec un signe moins.

La **figure IV.3** donne un schéma récapitulatif d'un fichier de données d'entrée spécifique pour le code MCNP



**Figure IV.2** : Schéma d'un fichier input du code MCNP

Le code MCNP permet de préciser le traitement physique à utiliser pour les particules qui sont générées, ainsi que les particules qu'elles peuvent produire lorsqu'elles interagissent avec le milieu. Ces précisions sont fournies à l'aide de la carte *PHYS*. Elle peut être utilisée avec des neutrons, des photons, ou des électrons.

#### IV.4. Les Estimateurs Statistiques

L'estimateur de l'erreur statistique de la valeur calculée par la méthode Monte Carlo est indispensable pour juger de la qualité du résultat. Cette incertitude statistique est en général exprimée sous forme de variance ou d'écart type. La démarche de calcul est la suivante [42] :

- Soit N le nombre total d'histoires que l'on souhaite simuler
- Ces N histoires sont divisées en n séries de N/n histoires.
- La quantité calculée pour chaque série est notée  $x_i$ .
- La valeur moyenne de la quantité  $x_i$  est calculé comme suit :

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (\text{IV.1})$$

- La variance associée est estimée à partir de la distribution de  $x_i$  :

$$S_x^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \quad (\text{IV.2})$$

- L'erreur statistique sur la moyenne s'écrit alors :

$$S_x = \sqrt{\frac{S_x^2}{n}} \quad (\text{IV.3})$$

L'erreur relative R du résultat d'un calcul normalisé par rapport au nombre de particules incidentes est définie par l'équation :

$$R = \frac{S_x}{\bar{x}} \quad (\text{IV.4})$$

En général, R doit être au moins inférieur à 0.1.

Considérant la variance  $S^2$  d'une distribution normale obtenue grâce à N histoires. Cette variance doit être inversement proportionnelle à N. Le temps de calcul T (ou le temps processeur) est quant à lui proportionnel à N. Donc, le produit de la variance  $S^2$  avec le temps processeur T est égal normalement à une constante. La précision d'un calcul peut être alors définie par une autre quantité : la FOM (Figure Of Merit) définie par l'équation :

$$FOM = \frac{1}{S^2 T} \quad (\text{IV.5})$$

En fait, la FOM apporte plusieurs informations :

1. elle indique la fiabilité d'un résultat dans le sens où si le résultat est correct, la FOM devrait être à peu près constante toutes les  $n$  séries d'histoires excepté au début du calcul du fait des fluctuations statistiques,
2. elle aide à optimiser le temps de calcul en effectuant plusieurs tests courts avec différents paramètres de réduction de variance et en choisissant alors celui avec la FOM la plus élevée,
3. elle permet d'estimer le temps processeur requis pour atteindre une valeur de  $S$  en effectuant le calcul  $T = 1/S^2 FOM$

# *Chapitre V*

## *Résultats et Interprétations*

## Introduction :

Le but visé dans cette étude est le calcul de la dose physique délivrée à une tumeur contenue dans un organe donné et aux tissus sains avoisinants au cours d'un traitement par la technique BNCT, et d'analyser la contribution de toutes les composantes de la radiation dans la dose totale.

La simulation est réalisée avec le code MCNP 4B dont la structure et le principe ont été décrits précédemment. La dose est calculée par l'estimateur propre de MCNP noté F6 et qui donne l'énergie déposée en MeV/g. Pour convertir cette dose en Gy, il suffit de multiplier la dose donnée en MeV/g par  $1.602 \text{ E-}10$  qui équivaut au facteur de correspondance d'unité.

Le calcul de la dose par le code nécessite une modélisation de l'organe et de la tumeur à traiter. Le modèle ou le corps représentant l'organe dans la simulation est appelé fantôme.

L'étude que nous présentons comporte deux modélisations : la modélisation de la tête (cerveau et crâne) et la modélisation du sein. La composition chimique de la tumeur utilisée dans les deux modélisations est celle de la tumeur adénocarcinome. La distribution du flux de neutrons thermiques, ainsi que celle de la dose, en fonction de la profondeur dans la tête est calculée en l'absence de la tumeur. Dans toutes les simulations de la tête, il a été supposé que la concentration du  $^{10}\text{B}$  dans le crâne est nulle étant donné la composition du crâne.

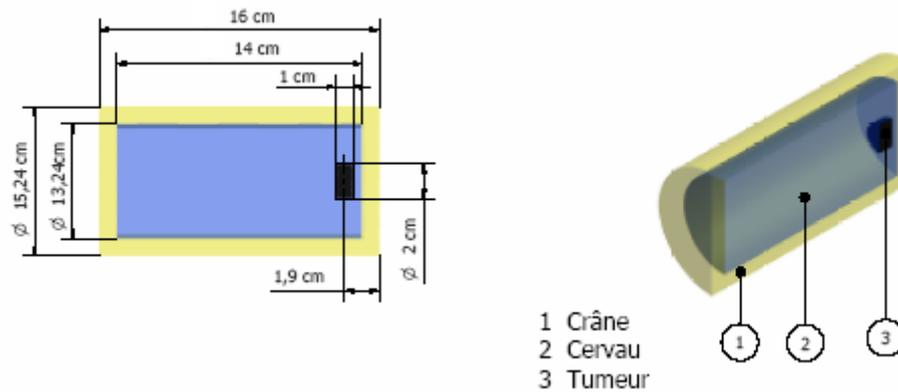
Les données sur la composition chimique des organes de l'être humain sont reportées dans les rapports de la commission internationale de radiologie et unités (ICRU).

### V.1 Modélisation de la tête :

Dans notre cas on a pris une géométrie cylindrique simple du fantôme qui modélise la tête.

#### V.1.1 Géométrie et composition du fantôme utilisé dans la simulation :

Dans cette étude la tête est simulée par un fantôme cylindrique (**figure V.1**) de 16 cm de hauteur et de 7.62 cm de rayon, et il comporte une tumeur de forme cylindrique de 1 cm de rayon et 1 cm de hauteur, située à une profondeur de 1.9 cm.



**Figure V.1** : Fantôme cylindrique simulant le cerveau et le crâne humain.

La composition élémentaire du cerveau et du crâne utilisée dans les calculs est reportée dans le **tableau V.1** [43] :

	<b>Os (ICRU 46)</b>	<b>Cerveau (ICRU 46)</b>
Densité (g/cm <sup>3</sup> )	1.640	1.040
Elément (poids %)		
H	5.00	10.7
C	21.2	14.5
N	4.0	2.2
O	43.5	71.2
Na	0.1	0.2
Mg	0.2	0.0
P	8.1	0.4
S	0.3	0.2
Cl	0.0	0.3
K	0.0	0.3
Ca	17.6	0.0

**Tableau V.1** : Composition du cerveau et le crâne humain selon ICRU46

La composition élémentaire de la tumeur est donnée dans le **tableau V.2** [44].

<b>Elément</b>	H	C	N	O	p
<b>% poids</b>	9.9	26.9	4.5	56.9	1.8

**Tableau V.2** : Composition élémentaire de la tumeur utilisée dans la simulation

### V.1.2 Modélisation de la source de neutrons :

La source de neutrons est simulée comme étant une surface circulaire plane (**figure V.2**) émettant des neutrons monoénergétiques et bien collimatés dans la direction de l'axe oz.

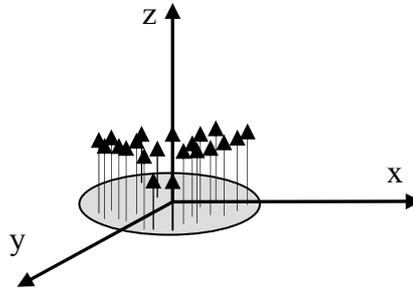


Figure V.2 : Modélisation de la source de neutrons

- *Définition de la source avec les mnémoniques du code :*

```
SDEF  SUR=17 POS = 0 0 -10 AXS 0 0 1 EXT = 0 RAD = d1 PAR= 1 ERG = 1E-6
VEC = 0 0 1 DIR = 1 WGT = 1
SI  0 8
SP1 -21 1
```

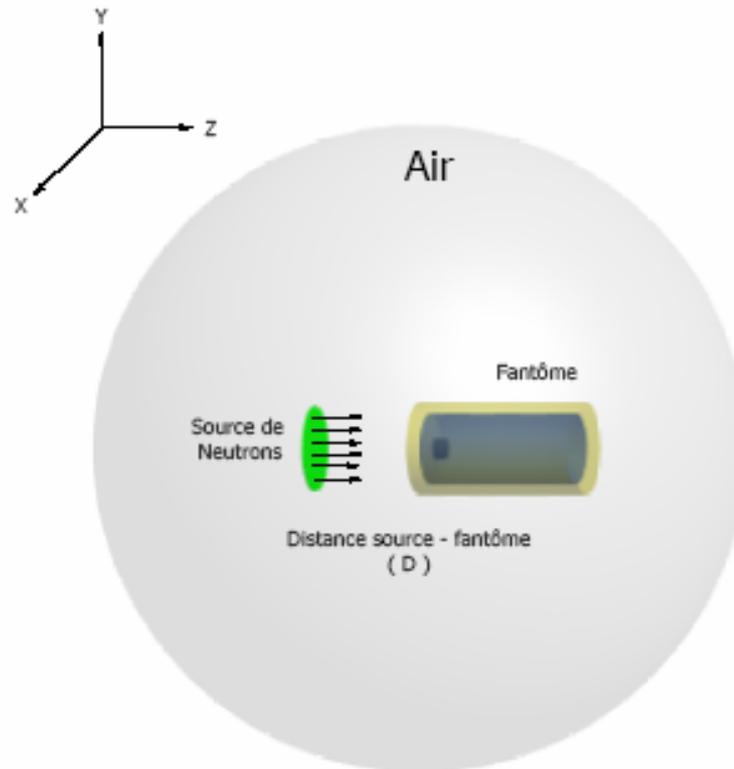
**SI** et **SP** désigne une commande du code MCNP associée à la source SDEF. Elles indiquent à MCNP la place de création de la particule (birthplaces), les énergies et les directions. Dans notre cas la particule est générée au centre (0 0 0) et distribuée sur un rayon de 8 cm (**SI 0 8**). La valeur '-21' associée à la commande SP indique une fonction de puissance, dans notre cas cette fonction est proportionnelle à 1 ( $P \propto r^1$ ) et qui signifie que la source est uniformément distribuée sur toute la surface

Les valeurs des commandes définies dans la source SDEF changent d'une modélisation à autre.

### V.1.3 Description de la géométrie de la simulation :

On positionne le fantôme à une distance (**D**) de la source, puis on l'irradie avec un faisceau de neutrons uniforme émis par une source circulaire monoénergétique bien collimatée ; tout le processus s'effectue dans une sphère d'air.

La source de neutrons peut être un réacteur nucléaire, un accélérateur ou une source de  $^{252}\text{Cf}$ .



**Figure V.3** : Géométrie de la simulation réalisée avec le code MCNP

#### V.1.4 Calcul de la distribution du flux thermique et de la dose à l'intérieur du fantôme simulant le cerveau et le crâne humain :

##### 1. Calcul de la distribution du flux thermique à l'intérieur du fantôme :

En BNCT comme dans d'autres techniques de radiothérapies il est indispensable d'avoir tout le détail sur le faisceau incident utilisé pour l'irradiation des patients. Donc il faut avoir des données sur l'intensité des flux mis en jeu, leur pureté, leur stabilité au cours du traitement ainsi que leur pouvoir de pénétration dans les tissus.

Les courbes illustrées sur la **figure V.4** représentent la distribution du flux thermique ( $\leq 0.025$  eV) en fonction de la profondeur pour trois spectres différents à savoir : spectre de neutrons thermiques, spectre constant dans la gamme des neutrons épithermiques et spectre de neutrons rapides (spectre de Watt) définis dans le code comme suit :

- Spectre de neutrons thermique : Il est défini avec les mnémoniques du code de la manière suivante :

```

SDEF  SUR=17 POS = 0 0 -10 AXS 0 0 1 EXT = 0 RAD = d1 PAR= 1 ERG = d2
VEC = 0 0 1 DIR = 1 WGT = 1
SI1  0  8
SP1 -21  1
SI2  0.0 0.001E-6 0.0125E-6 0.025E-6 0.0375E-6 0.05E-6 0.0652E-6
0.075E-6 0.5E-6
SP2  0.0 0.02301959 0.18164866 0.22035097 0.20047443 0.16212518
0.12291737 0.08946378 2.4692E-8

```

- Spectre constant dans la gamme des neutrons épithermiques : Il est défini avec les mnémoniques du code de la manière suivante :

```

SDEF  SUR=17 POS = 0 0 -10 AXS 0 0 1 EXT = 0 RAD = d1 PAR= 1 ERG = d2
VEC = 0 0 1 DIR = 1 WGT = 1
SI1  0  8
SP1 -21  1
SI2  1E-6  1E-3  2  $ Energies en MeV
SP2  0  1  0  $ Probabilité de la distribution de l'énergie

```

- Spectre de Watt : Il est exprimé par la relation :

$$p(E) = C \exp(-E/a) \sinh(bE)^{1/2} \quad [41]$$

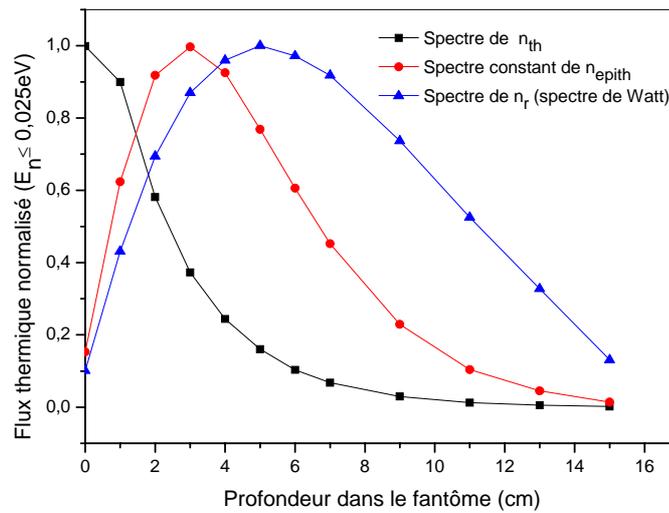
où : a = 0.965 MeV, b = 2.29 MeV pour la fission de l'uranium-235.

Ce spectre est défini avec les mnémoniques du code de la manière suivante :

```

SDEF  SUR=17 POS = 0 0 -10 AXS 0 0 1 EXT = 0 RAD = d1 PAR= 1 ERG = d2
VEC = 0 0 1 DIR = 1 WGT = 1
SI1  0  8
SP1 -21  1
SI2 -3  0.965  2.29  $ spectre de Watt

```

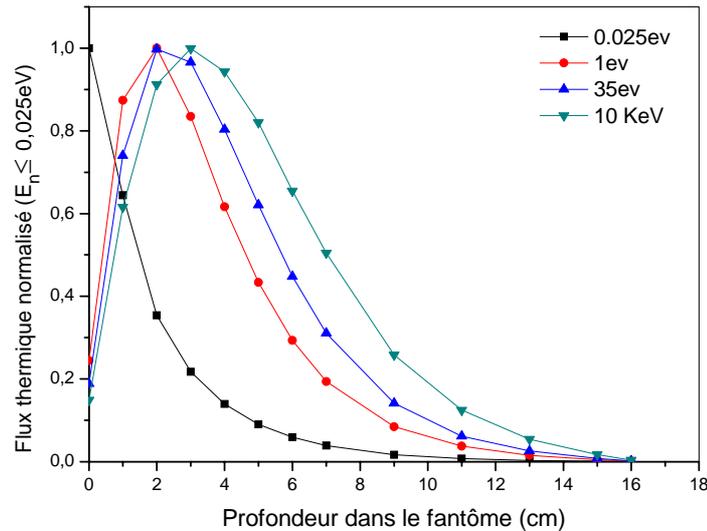


**Figure V.4 :** Distribution du flux thermique ( $\leq 0.025$  eV) en fonction de la profondeur du fantôme pour trois type de spectres de neutrons.

Les résultats représentés sur la **figure V.4** sont obtenus par l'estimateur **F2** qui calcule le flux sur la surface. Les courbes de la **figure V.4** représentent la distribution du flux thermique ( $E_n \leq 0.025$  eV) pour trois spectres différents.

De la **figure V.4** on remarque que le spectre de neutrons thermiques décroît rapidement à partir de la surface d'entrée du fantôme. Pour les distributions de neutrons épithermiques et rapides, on remarque que le flux est plus pénétrant et que le pic du flux thermique se trouve à des distances plus profondes dans le fantôme. Ceci s'explique par le fait que les neutrons du spectre thermique sont rapidement modérés aux énergies  $\leq 0.025$  eV par contre les neutrons épithermiques et rapides doivent parcourir une distance plus grande afin d'être thermalisés à cette gamme d'énergie.

Dans le but de consolider ces résultats on s'est proposé de refaire la même simulation en considérant des faisceaux de neutrons monoénergétiques. Les résultats obtenus sont montrés dans la **figure V.5**.



**Figure V.5 :** Distribution du flux thermique ( $\leq 0.025$  eV) en fonction de la profondeur dans le fantôme pour des faisceaux collimatés de neutrons monoénergétiques.

La **figure V.5** montre qu'un faisceau incident de neutrons monoénergétiques épithermiques crée à l'intérieur du tissu un champ de radiation avec un flux thermique maximal à 3-4 cm de profondeur, qui décroît exponentiellement ensuite. Par contre le faisceau de neutrons monoénergétiques thermiques (0.025 eV) décroît rapidement juste à partir de la surface.

On remarque aussi, que les distances de pénétration du faisceau augmentent au fur et à mesure que l'énergie des neutrons augmente.

Rappelons à ce niveau que l'atténuation des neutrons est le résultat des processus d'absorption et de diffusion des neutrons dans les plages de matière traversée. Du point de vue dosimétrique ceci correspond à des dépôts de doses dans ces plages de matière de sorte que la répartition des doses en fonction des profondeurs dans le tissu suit l'allure de la distribution de l'atténuation des flux de neutrons.

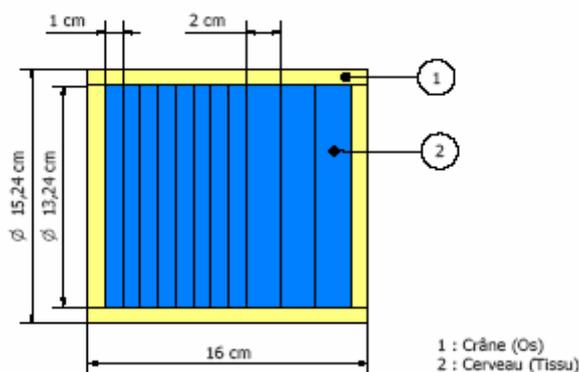
D'un autre côté, la BNCT est intimement liée à la répartition des neutrons thermiques au niveau de la tumeur étant donné que la section efficace de réaction  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  est maximale pour ces neutrons, le succès de ce mode de traitement est conditionné par la disponibilité des neutrons thermiques au niveau de la tumeur elle-même. Il s'en suit, que pour les tumeurs proches de la surface, les distributions de neutrons incidents doivent être essentiellement thermiques. Par contre, pour les tumeurs situées loin de la surface du crâne, des distributions

de neutrons épithermiques sont à choisir en fonction du maximum de profondeur où ils permettent d'obtenir une distribution thermique au niveau de la tumeur.

## 2. Calcul de la distribution de doses (courbes de doses) :

En BNCT, la dose peut être calculée par deux méthodes : soit en utilisant les facteurs Kerma ou par l'estimateur (tally) **F6** du code MCNP, qui permet d'obtenir l'énergie déposée par unité de masse (MeV/g). Pour exprimer la valeur de la dose en Gy, le résultat donné par F6 est simplement multiplié par le facteur de transfert d'unité  $1.602 \text{ E-}10$ .

Dans la modélisation et afin de pouvoir tracer les courbes de doses, on a procédé au partage séquentiel du fantôme simulant la tête en cellules (voir **Figure V.6**). Tous les résultats sont obtenus avec une source de neutrons de 8 cm de rayon et avec une distance de 10cm entre le fantôme et la source.



**Figure V.6** : Géométrie de la modélisation utilisée pour le calcul de la distribution du flux de neutrons thermique et de la dose à l'intérieur du fantôme.

### 2.1. Variation de la dose en fonction de la profondeur dans le fantôme pour différentes concentrations du $^{10}\text{B}$ avec différents faisceaux collimatés de neutrons monoénergétiques :

En BNCT, la dose délivrée aux tissus provient de quatre composantes :

- la dose due aux rayonnements gamma émis directement par la source ou accompagnants les réactions induites par les neutrons dans les tissus ;

- la dose des neutrons thermiques ;
- la dose des neutrons épithermiques et rapides ;
- la quatrième composante c'est la dose du  $^{10}\text{B}$ .

Les courbes de **la figure V.7** montrent la variation de la dose dans le fantôme pour des faisceaux unidirectionnels et monoénergétiques et avec quatre (4) concentrations différentes du  $^{10}\text{B}$ .

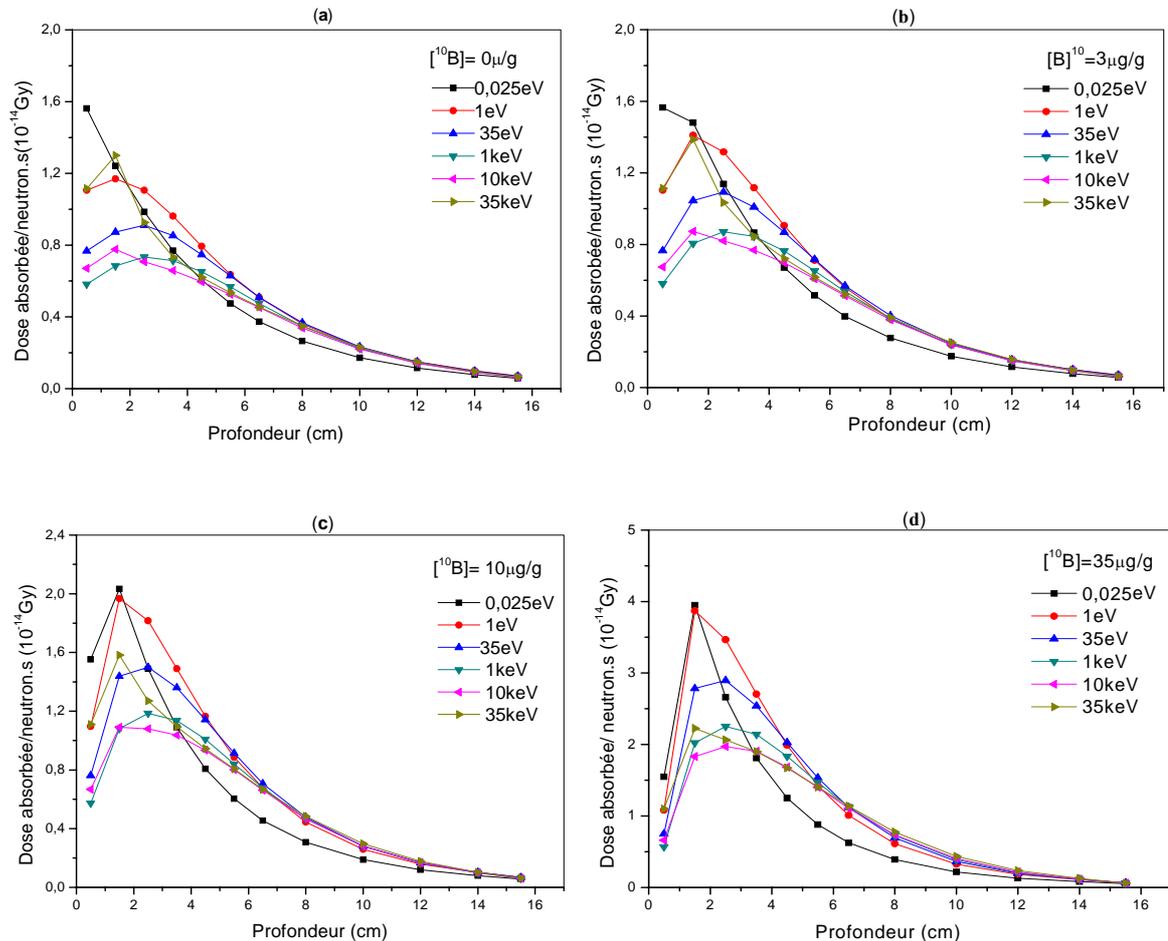
La **figure V.7 (a)** montre qu'à la surface du crâne, la dose due aux neutrons thermiques (0.025eV) est plus élevée comparativement à la dose délivrée par les neutrons d'énergies supérieures. On remarque aussi que les neutrons thermiques déposent la totalité de leur énergie à l'endroit de l'interaction. La dose déposée diminue ensuite de manière exponentielle en fonction de la profondeur.

La dose déposée résulte des rayonnements gamma émis par les réactions de captures radiatives :  $^{14}\text{N}(n, \gamma)^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}(n, \gamma)^{17}\text{O}$ ,  $^{12}\text{C}(n, \gamma)^{13}\text{C}$  et  $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$  ; et, à une proportion plus faible, à travers les interactions des protons émis par la réaction de capture des neutrons thermiques par le noyau d'azote :  $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ .

De **la figure V.7 (a)** on remarque que les neutrons de 35 keV délivrent eux aussi une dose importante au niveau de la surface du cerveau (le maximum est à 1.5 cm), qui diminue exponentiellement en fonction de la profondeur. Cette dose est principalement due au proton de recul produit par les réactions de neutrons plus énergétiques (>10 keV) dans le tissu. Les protons produits par la réaction  $^1\text{H}(n, n')p$  déposent localement leur énergie.

Pour les neutrons épithermiques de 1 eV, 35 eV et 1 keV on voit qu'au niveau du crâne la dose est moins importante que celle délivrée par le neutron thermique (0.025eV) ou le neutron rapide (35 keV), puis on remarque qu'elle augmente progressivement depuis la surface du crâne jusqu'elle atteint une valeur maximale aux alentours de 3 cm. Elle diminue ensuite comme le montre **la figure V.7 (a)**. Ceci peut être expliqué, par le fait que, qu'aux premières plages de pénétration dans le cerveau, ces neutrons contribuent à des dépôts de dose à travers les réactions de diffusions inélastiques :  $\text{H}(n, n')\text{H}$ ,  $\text{O}(n, n')\text{O}$  et  $\text{C}(n, n')\text{C}$  qui ont la particularité de ralentir les neutrons avec une faible proportion de dépôts de dose. A des profondeurs aux alentours de 3 cm, ces neutrons épithermiques sont suffisamment thermalisés pour donner lieu à des réactions de captures radiatives et la réaction  $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$  ; et par conséquent une augmentation de la dose est observé à ce niveau, et qu'au-delà de 4 cm, cette dose devient supérieure à celle due aux neutrons de 0.025 eV et 35 keV.

Les résultats représentés sur la **figure V.7 (b)** montrent qu'avec une concentration de  $3\mu\text{g/g}$  du bore il y'a eu une augmentation légère de la dose pour toutes les énergies. On peut également observer un petit changement dans l'allure de la courbe qui correspond à  $0.025\text{ eV}$ . On remarque aussi que le maximum de la dose correspondant à  $1\text{ eV}$  a atteint celui de  $35\text{ keV}$ .



**Figure V.7 :** Variation de la dose en fonction de la profondeur pour différentes énergies et différentes concentrations du  $^{10}\text{B}$ .

Des **figures V.7 (c) et (d)** on observe une élévation remarquable de la dose en fonction de la concentration du bore et surtout pour les neutrons épithermiques ( $1\text{ eV}$ ,  $35\text{ eV}$ ,  $1\text{ keV}$  et  $10\text{ keV}$ ) et les neutrons thermiques ( $0.025\text{ eV}$ ). Mais contrairement à la dose thermique qui diminue exponentiellement juste à partir de  $2\text{ cm}$  de la surface, les neutrons épithermiques ( $1\text{ eV}$ ,  $35\text{ eV}$ ,  $1\text{ keV}$ ) ont tendance de donner une bonne distribution de dose en profondeur. La dose due à la présence du bore résulte de la nature de la réaction nucléaire induite par les neutrons thermiques  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ , dont les deux produits sont des particules chargées à forts transfert linéique d'énergie à savoir les particules  $\alpha$  et  $^7\text{Li}$ .

Toutes les figures montrent nettement que les neutrons épithermiques de 35eV et 1keV offrent une bonne distribution de la dose en profondeur dont l'importance est capitale pour ce type de traitement.

En conclusion à ces simulations, on déduit que l'utilisation des neutrons d'énergies thermiques et rapides est mal appropriée pour les traitements des tumeurs situées profondément dans l'organe (au-delà de 2 cm), car ils déposent la totalité de leurs énergies au niveau de la surface ce qui peut produire des lésions au niveau de la peau ou à l'intérieur des tissus sains. Par ailleurs, les neutrons épithermiques présentent un dépôt de dose faible à la surface et une distribution de dose homogène en profondeur ce qui est fondamental pour le succès de la BNCT pour le traitement de tumeurs situées en profondeurs dans l'organe.

Il est aussi évident que dans le cas des tumeurs superficielles, les neutrons thermiques satisfont largement les contraintes de la BNCT.

## **2.2. Etude de l'effet de la concentration du $^{10}\text{B}$ sur la variation de la dose en fonction de la profondeur pour différentes énergies du faisceau de neutrons incident :**

Le but recherché par ce calcul est l'étude de l'effet du bore sur la variation de la dose en fonction de la profondeur dans le tissu en utilisant différents faisceaux monénergétiques de neutrons. A cette effet, on a utilisé quatre concentration du  $^{10}\text{B}$  (0  $\mu\text{g/g}$ , 3  $\mu\text{g/g}$ , 10  $\mu\text{g/g}$  et 35  $\mu\text{g/g}$ ) et six faisceaux de neutrons d'énergies différentes (0.025 eV, 1 eV, 35 eV, 1 keV, 10 keV et 35 keV).

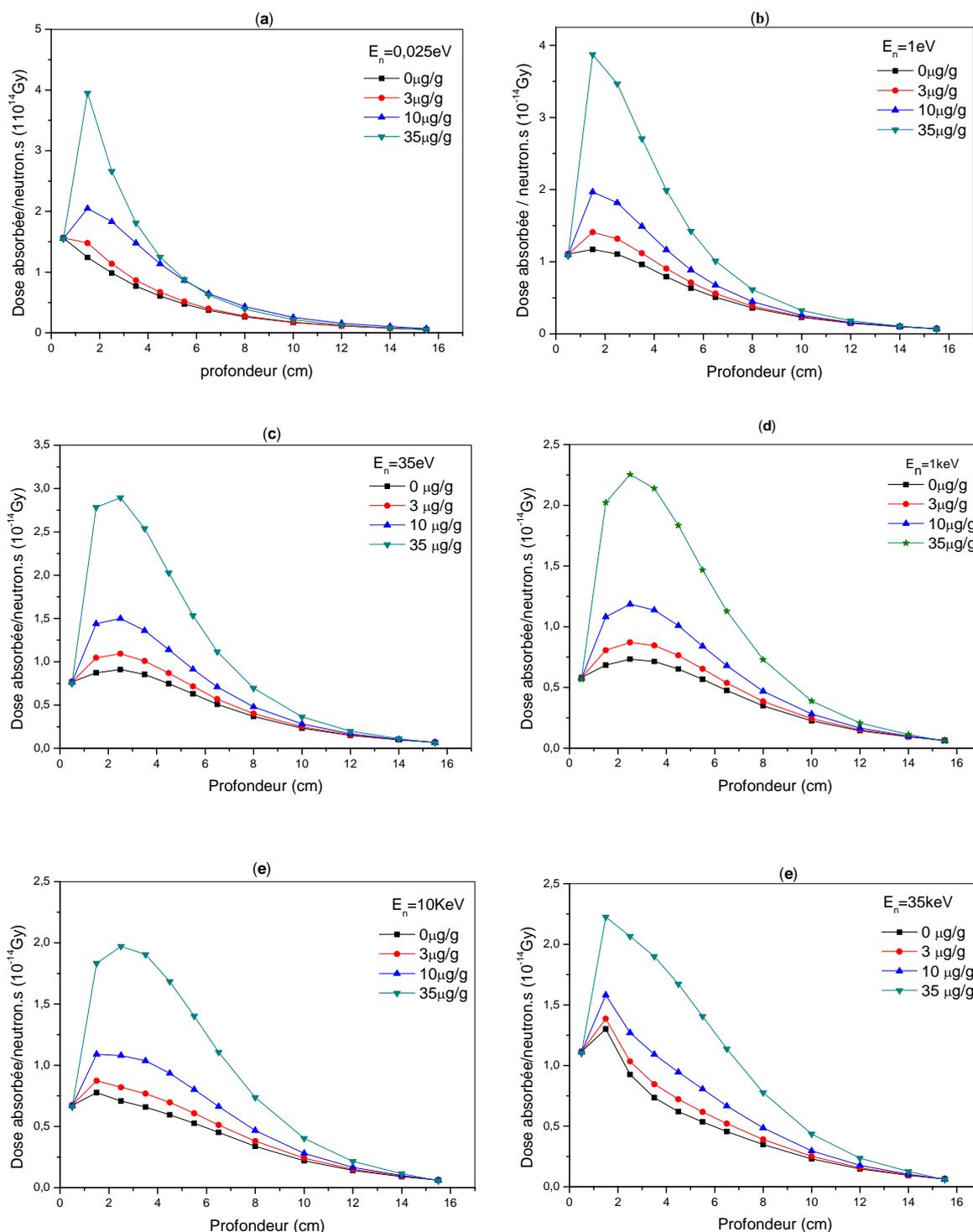
Les courbes de la **figure V.8** sont obtenus en fixant l'énergie des neutrons incidents et en faisant varier la concentration du bore dans le tissu. Comme prévue, et de manière instinctive, toutes les courbes confirment l'augmentation de la dose en fonction de la concentration du bore.

Au niveau du crâne (entre 0 et 1 cm) on voit que la dose prend une courbe ascendante pour toutes les énergies à part celle qui correspond à 0.025 eV et à 0  $\mu\text{g/g}$  de  $^{10}\text{B}$ . On remarque aussi que les énergies épithermiques produisent aux alentours de la profondeur de 3 cm la meilleure distribution de la dose, et tout particulièrement pour les deux énergies 1 keV et 35 eV. Mais dans le cas des neutrons de 10 keV on constate que cette distribution n'apparaît que pour une concentration de 35  $\mu\text{g/g}$ .

La **figure V.8 (d)** montre que la totalité de la dose est déposée à 1 cm de la surface, c'est-à-dire, juste après le crâne, puis elle diminue rapidement. Ceci confirme encore une fois

que les neutrons rapides (35 keV) sont inadéquats pour le traitement des tumeurs profondes et faire augmenter la concentration du bore n'apporte aucun changement.

A titre de comparaison entre les neutrons de 1 keV et 35 eV on constate que la dose est plus grande pour 35 eV ce qui permet de conclure que cette énergie constitue le choix optimal pour le traitement par BNCT.



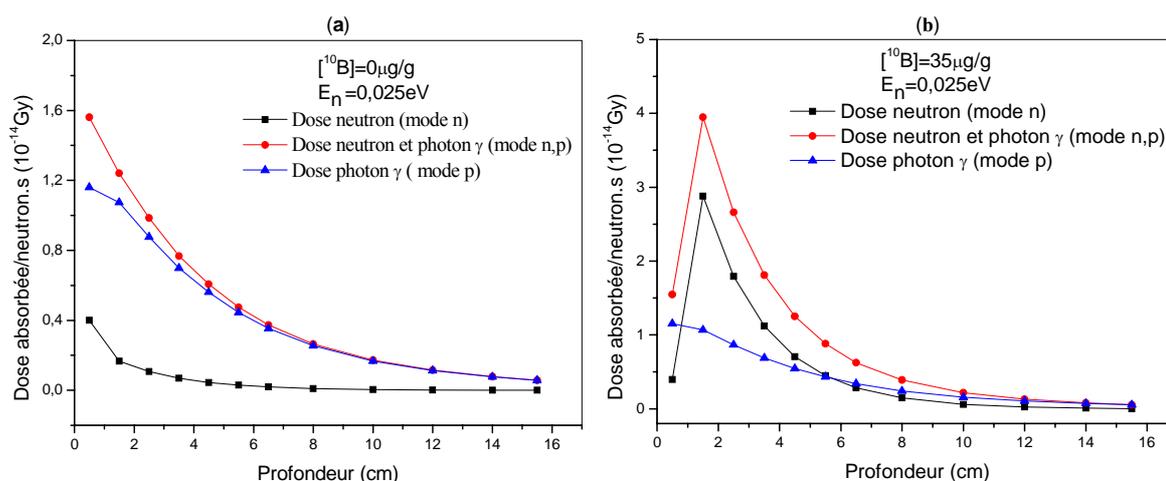
**Figure V.8 :** Variation de la dose en fonction de la concentration du  $^{10}\text{B}$  pour différentes énergies du faisceau de neutrons incident

### 2.3. Etude de la contribution de la dose gamma due aux réactions de captures radiatives ( $n, \gamma$ ) dans la dose totale :

Les courbes de la **figure V.9** et la **figure V.10** sont obtenues par l'estimateur F6 pour trois modes différents : mode n (F6 : n), mode n, p (F6 : n, p) et le mode p (F6 : p).

- Le mode n permet de calculer l'énergie déposée par les différentes radiations intervenant dans le processus de l'interaction neutron – tissu à l'exception des rayonnements gamma produit qui ne sont pas comptabilisés.
- En mode n, p on calcule l'énergie déposée par tous les rayonnements et
- Dans le mode p on ne calcule que l'énergie déposée par les rayons gamma et qui sont produits principalement par les réactions ( $n, \gamma$ ).

La **figure V.9 (a)** montre qu'en absence du  $^{10}\text{B}$  et avec des neutrons thermiques (0.025 eV) la dose provient principalement des réactions de captures radiatives des neutrons thermiques ( $n, \gamma$ ) et que la dose diminue exponentiellement à partir de la surface du crâne. En présence du  $^{10}\text{B}$  (**figure V.9 (b)**), on remarque que la dose commence à augmenter depuis la surface du crâne jusqu'à atteindre un maximum au niveau du tissu sain, ensuite elle diminue exponentiellement. De plus, on remarque que la contribution de la dose gamma ( $D_\gamma$ ) dans la dose totale devient moins importante. A ce niveau, on peut conclure que la présence du  $^{10}\text{B}$  a donné lieu à la réaction  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  et par conséquent à une dose  $D_B$  qui contribuera de façon majoritaire dans la dose totale délivrée au tissu. La présence du bore à engendrer une augmentation considérable de la dose totale (de  $1.6\text{E}-14$  à  $4\text{E}-14\text{Gy/neutron.s}$ ).

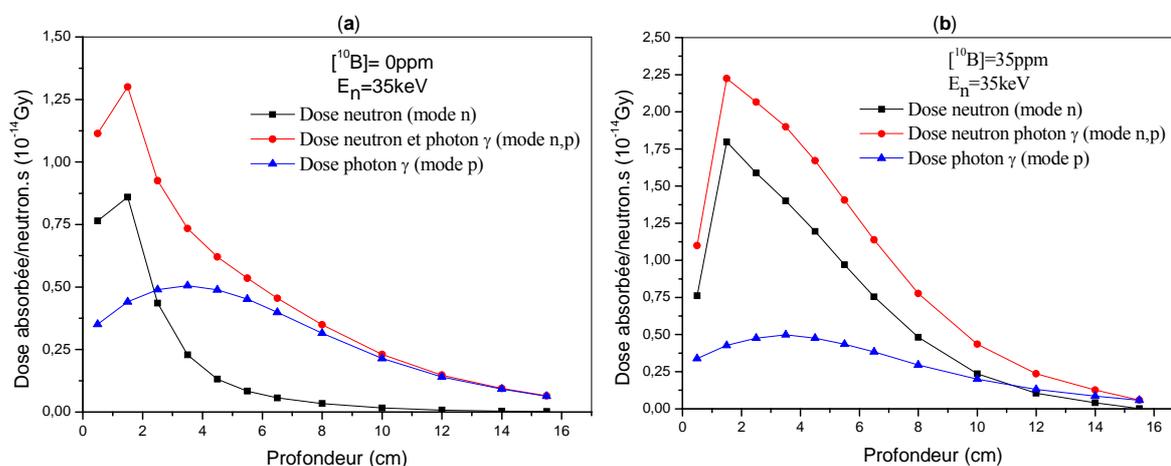


**Figure V.9** : Etude de la contribution de la dose gamma dans la dose totale en fonction de la profondeur dans le fantôme pour :

(a) :  $[^{10}\text{B}]=0\mu\text{g/g}$  et  $E_n=0.025\text{eV}$ , (b) :  $[^{10}\text{B}]=35\mu\text{g/g}$  et  $E_n=0.025\text{eV}$ ,

Dans le cas des neutrons rapides 35 keV (**figure V.10**), on remarque que la totalité de la dose est déposée juste à la surface du tissu. De plus, la contribution de la composante gamma dans cette dose est faible. Les courbes de doses correspondantes au mode n,p et le mode n présentent un maximum juste à la surface du tissu sain du cerveau, et ensuite la dose diminue rapidement. Au-delà de 6 cm on remarque que la dose gamma contribue de façon majoritaire dans la dose totale. Ceci est dû suite à la thermalisation des neutrons rapides ; les neutrons thermiques contribuent à la dose à travers les réactions de type (n,  $\gamma$ ).

En comparant la **figure V.10 (a) et (b)** on constate que la présence du bore induit une légère augmentation de la dose totale (de 1.3E-14 à 2.2E-14 Gy/neutron.s) et un changement dans l'allure des courbes correspondantes au mode n et le mode n, p.



**Figure V.10:** Etude de la contribution de la dose gamma dans la dose totale en fonction de la profondeur dans le fantôme pour :

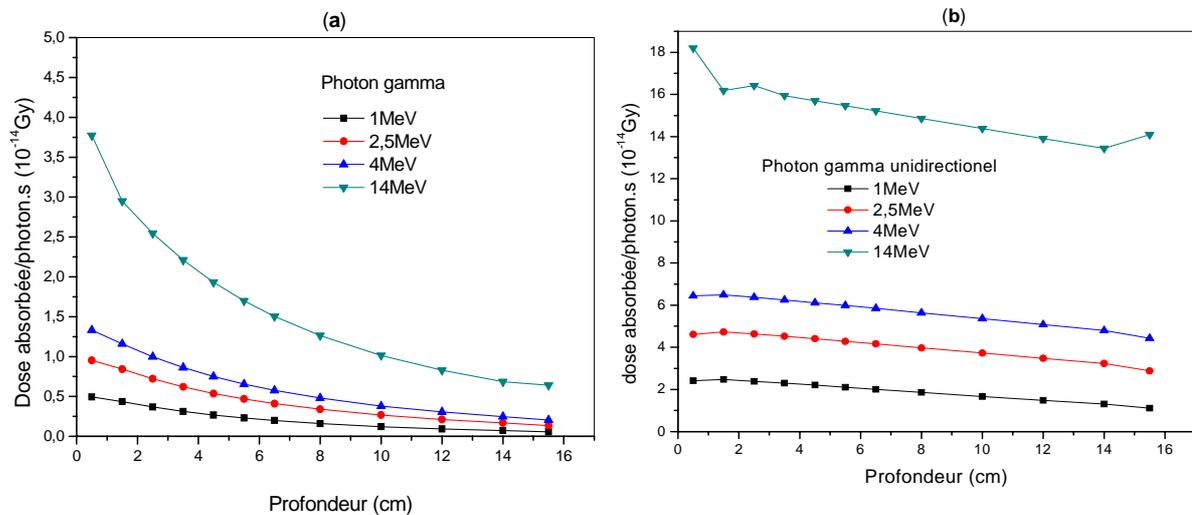
(a) :  $[^{10}\text{B}]=0\mu\text{g/g}$  et  $E_n=35\text{keV}$ , (b) :  $[^{10}\text{B}]=35\mu\text{g/g}$  et  $E_n=35\text{keV}$

#### 2.4. Calcul de la dose des rayons gamma émis par la source :

Généralement, dans un réacteur nucléaire le flux de neutrons est accompagné par un rayonnement gamma intense qui contribuera à son tour dans la dose totale délivrée au patient. C'est pourquoi il est indispensable d'évaluer cette composante de dose, et surtout dans les tissus sains. Il faut rappeler qu'en BNCT la dose générée par les rayons gamma (émis par la source elle-même ou produits par les réactions de captures (n,  $\gamma$ ) au cours de l'interaction des neutrons avec la matière) contribue peu à la dose thérapeutique mais elle est importante dans le tissu sains qui doit avoir une dose en dessous des limites des doses prescrites.

La **figure V.11 (a)** et **(b)** montre que la dose augmente avec l'augmentation de l'énergie. La dose est beaucoup plus grande pour les gammas unidirectionnels, et que cette dose diminue de façon très légère en pénétrant dans le tissu. Deux singularités peuvent être constatées pour les gammas de 14 MeV du faisceau collimaté où on observe une légère diminution de la dose au niveau du crâne (épaisseur de 1cm) et une légère augmentation toujours dans la deuxième partie du crâne.

Mais dans le cas des rayons non collimatés (**figure V.11 (a)**) la dose diminue de façon légèrement plus rapides et qu'aucune singularité dans l'allure des courbes n'est observée.



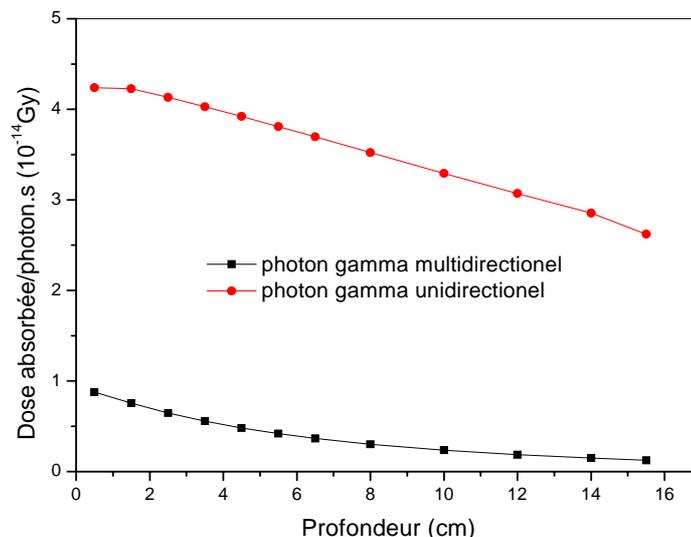
**Figure V.11** : Distribution de la dose gamma à l'intérieur du fantôme pour différentes énergies. (a) : Faisceau non collimaté ; (b) : Faisceau collimaté

Le même calcul est réalisé pour un flux distribué en quatre groupes d'énergie. Le flux de chaque groupe est donné dans le **tableau V.3**.

Energies (MeV)	14 – 4	4 – 2.5	2.5 – 1	1 – 0.01
$\gamma/\text{cm}^2.\text{s}$	1.4857E+6	1.6383E+6	9.8783E+6	2.6019E+6

**Tableau V.3** : Distribution en énergie du flux gamma utilisé

Les résultats du calcul sont illustrés sur la **figure V.12** suivante :



**Figure V.12** : Effet de la collimation du faisceau gamma sur la distribution de la dose.

La **figure V.12** montre encore une fois qu'un flux collimaté délivre plus de dose. Tous les résultats obtenus confirment que les rayonnements gamma délivrent une dose importante et dans le cas du traitement par BNCT, cette dose peut altérer les tissus sains conduisant à rendre le traitement difficile. C'est pourquoi il est indispensable d'éliminer le flux gamma qui accompagne le faisceau de neutrons utilisé pour le traitement ou tout au moins le réduire à un niveau acceptable. Ceci est réalisé en prévoyant dans la conception des faisceaux d'irradiation un système de filtres adéquats capable de diffuser ou d'atténuer les rayonnements gamma indésirables tout en préservant la qualité et l'intensité du faisceau de neutrons. Un filtre en bismuth est généralement choisi en vertu de son grand pouvoir d'atténuation des rayonnements gamma et sa transparence aux neutrons.

### V.1.5 Calcul de la dose physique délivrée à la tumeur :

L'étude consiste à calculer la dose physique délivrée par des faisceaux de neutrons monoénergétiques et unidirectionnels à une tumeur située à une distance de 2 cm à peu près de la surface du fantôme simulant la tête. La composition chimique de la tumeur est la même que celle de la tumeur adénocarcinome. Le calcul est effectué avec quatre concentrations différentes du  $^{10}\text{B}$ .

## 1. Calcul de la dose en fonction de l'énergie :

Afin de pouvoir comprendre comment varie la dose délivrée à la tumeur en fonction de l'énergie du faisceau incident et pour déterminer l'énergie pour laquelle la dose est plus élevée, le fantôme est exposé à différents faisceaux monoénergétiques variant des énergies thermiques aux énergies rapides.

### 1.1. Calcul du bruit de fond (background) :

Dans cette étape on a calculé la dose délivrée à la tumeur en absence du bore (bruit de fond). Cette étude va nous permettre de quantifier par la suite l'apport du bore dans l'augmentation de la dose. Les résultats de la simulation sont reportés dans **le tableau V.4**

A partir des résultats obtenus, on constate que l'énergie de 0.5 eV induit la dose la plus élevée. Les résultats du calcul sont obtenus avec une grande précision ( $R < 0.1\%$ ).

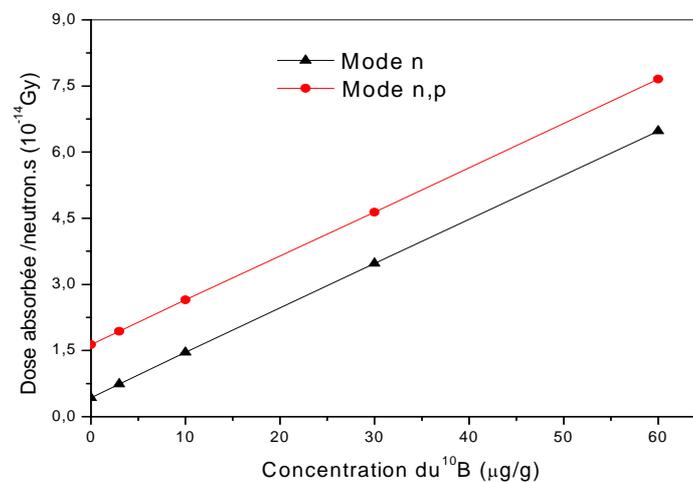
Energie (eV)	Dose /neutron .s (Gy) <b>0 <math>\mu\text{g/g } ^{10}\text{B}</math></b>	Erreur relative (R) (%)
0.025	1,51789E-14	0.0291
0.5	1.63231E-14	0.0218
1	1,61348E-14	0.0225
35	1,3638E-14	0.0249
1000	1,05457E-14	0.0311
10000	9,94666E-15	0.0283
35000	1,38381E-14	0.0236

**Tableau V.4 :** Dose physique délivrée à la tumeur en absence du  $^{10}\text{B}$  pour différentes énergies du faisceau de neutrons incident.

## 2. Etude de la variation de la dose dans la tumeur en fonction de la concentration du $^{10}\text{B}$ :

Le but recherché par ce calcul est d'évaluer la variation de la dose dans la tumeur en fonction de la concentration du bore dans celle-ci. A cet effet, la dose a été calculée pour quatre concentrations 3  $\mu\text{g/g}$ , 10  $\mu\text{g/g}$ , 30  $\mu\text{g/g}$  et 60  $\mu\text{g/g}$  avec un faisceau de neutrons de 0.5 eV d'énergie et de 8 cm de rayon.

Les résultats représentés sur la **figure V.12** sont obtenus avec une distance source-fantôme de 10 cm.



**Figure V.13** : Relation entre la dose et la concentration du  $^{10}\text{B}$

De la **figure V.13** on constate que la contribution de la dose gamma qui est la différence entre la dose calculée par la mode n et p et celle calculée par le mode n est constante pour les différentes concentrations. En plus on remarque que la dose varie linéairement en fonction de la concentration du bore, ce qui permet de déduire que la composante de dose dominante est celle du  $^{10}\text{B}$ .

Les résultats de ce calcul confirme que pour la réussite de la thérapie par BNCT il faut charger la tumeur par une quantité importante du  $^{10}\text{B}$  afin de délivrer la dose efficace pour éradiquer complètement la tumeur.

### 3. Etude de la variation de la dose dans la tumeur en fonction de la distance source-fantôme:

Dans le traitement, il est indispensable de savoir à quelle distance le patient doit être positionné afin de lui fournir la dose nécessaire pour détruire la tumeur. Cette distance dépend de plusieurs paramètres à savoir : l'énergie et l'intensité du faisceau de neutrons utilisé et la profondeur de la tumeur.

Les résultats présentés dans la **figure V.14** sont obtenus avec un faisceau de neutrons collimaté de 0.5 eV et avec une concentration de 60  $\mu\text{g/g}$  de  $^{10}\text{B}$  dans la tumeur.

Les résultats montrent que la dose diminue dès que l'on s'éloigne de la source. La variation de la dose en fonction de la distance source-fantôme (tête du patient) a une allure de la forme  $(1-d)$ , où  $d$  est la distance source fantôme. Cette variation suit l'allure théorique prévue par le phénomène d'atténuation représenté par :

$$I(d) = I_0 e^{-\Sigma d}$$

où :  $I_0$  représente le flux de neutrons émis par la source

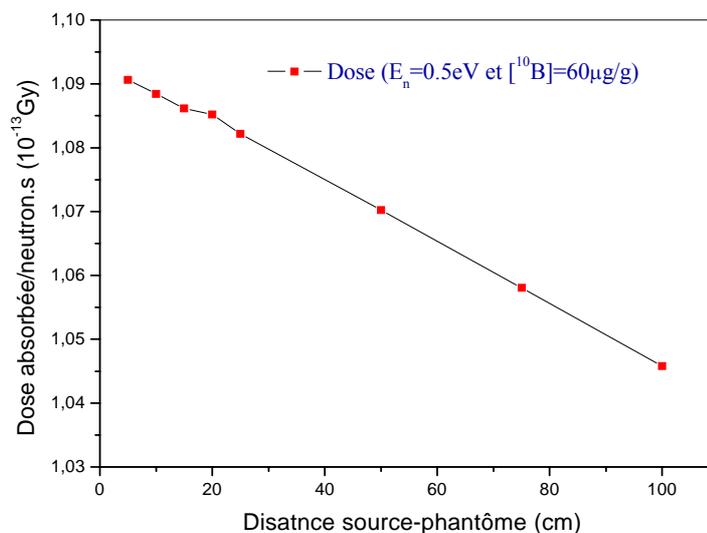
$I$  est le flux à une distance  $d$

Pour des valeurs  $\Sigma d \ll 1$ , le développement en série de Taylor de la fonction exponentielle

permet de retrouver la forme  $e^{-\Sigma d} \approx 1 - \Sigma d + \frac{(-\Sigma d)^2}{2!} + \dots$

Au premier terme :  $e^{-\Sigma d} \approx 1 - \Sigma d$

Dans notre cas ; pour une tumeur située à 2 cm à peu près de la surface 5 cm est la distance optimale entre la source et la tête du patient.



**Figure V.14** : Variation de la dose en fonction de la distance source - patient

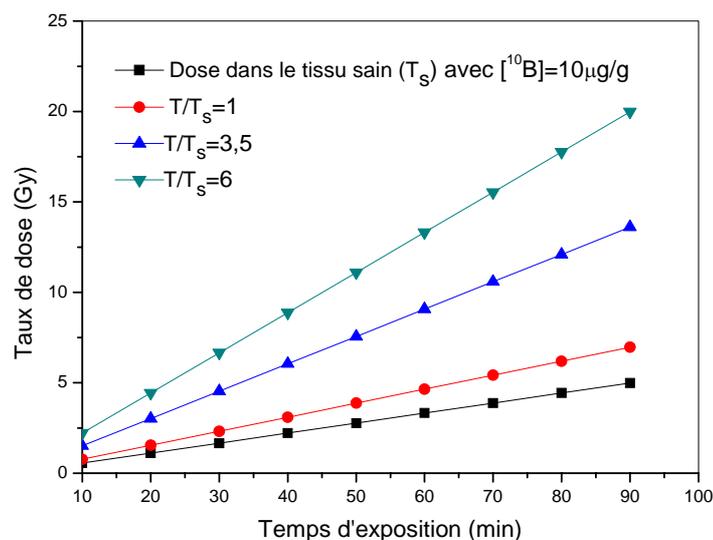
#### 4. Calcul de doses dans la tumeur pour différents rapports de la concentration du $^{10}\text{B}$ dans la tumeur et dans le tissu sain ( $T/T_s$ ):

En pratique, il est impossible d'éviter la présence du composé chimique qui contient le  $^{10}\text{B}$  dans le tissu sain entourant la tumeur, et dans le cas où la concentration du  $^{10}\text{B}$  dans cette dernière est comparable ou légèrement supérieure à celle dans le tissu sain, le traitement devient très compliqué. Pour compenser ce déficit en bore dans la tumeur on est obligé d'augmenter le temps d'irradiation afin d'atteindre les niveaux de doses recherchés pour détruire la tumeur, mais malheureusement, ceci va également induire une augmentation considérable de la dose dans le tissu sain, qui peut dépasser les limites de tolérances, et dans ce cas il donnera lieu à des lésions conséquentes. Pour résoudre ce problème il faut assurer un rapport optimal de la concentration du  $^{10}\text{B}$  dans la tumeur et dans le tissu sain ( $T/T_s$ ) afin de créer un effet différentiel entre la dose dans la tumeur et celle dans le tissu sain.

Dans ce contexte, on a essayé à travers cette étude de montrer l'effet différentiel que peut créer ce rapport. Le calcul par simulation est réalisé par un faisceau de neutrons épithermique (1eV) de l'ordre de  $5 \cdot 10^{10} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ .

Les courbes présentées dans la **figure V.15** montrent comment on peut réduire le temps en augmentant la concentration du bore dans la tumeur par rapport au tissu sain.

Ces résultats sont obtenus en conservant toujours la même concentration du bore 10 dans le tissu sain ( $10 \mu\text{g/g}$ ) tout en faisant varier la concentration du bore dans la tumeur ( $10 \mu\text{g/g}$ ,  $35 \mu\text{g/g}$  et  $60 \mu\text{g/g}$ ) afin d'obtenir les rapports de 1, 3.5 et 6.



**Figure V.15** : Variation de la dose en fonction du temps d'exposition pour différents rapports de concentration du  $^{10}\text{B}$  dans la tumeur et le tissu sain

De la **figure V.15** on remarque que l'effet différentiel entre la dose délivrée à la tumeur et celle délivrée au tissu sain augmente en augmentant le rapport  $T/T_S$ . On peut déduire des courbes que pour les rapports  $T/T_S=1$ ,  $T/T_S=3.5$  et  $T/T_S=6$ , la différence entre la dose dans la tumeur et celle dans le tissu sain est respectivement : 1.976 Gy, 8.618 Gy et 14.99 Gy.

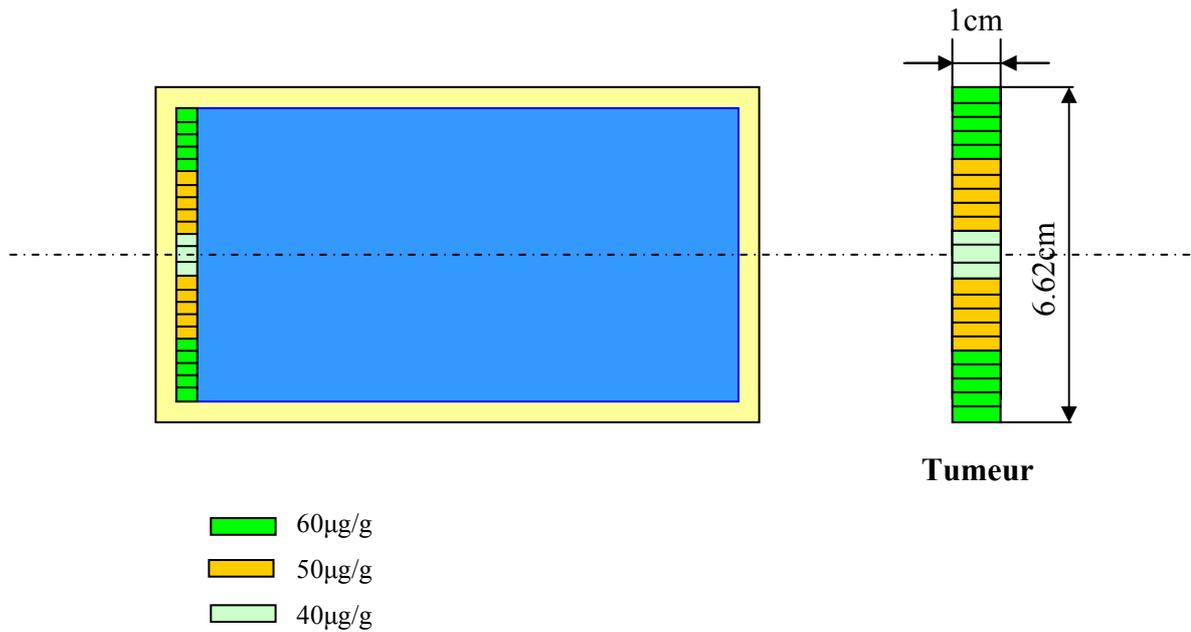
L'effet différentiel créé entre la dose délivrée à la tumeur et au tissu sain va faciliter le traitement en réduisant le temps d'irradiation. Dans le cas par exemple du rapport  $T/T_S=6$  on peut atteindre une dose de 19.98 Gy dans la tumeur sans dépasser une dose de 4.99 dans le tissu sain avec un temps d'irradiation de 90 minutes.

On peut également remarquer que la dose augmente en fonction du temps d'exposition. Comme en déduit aussi que pour atteindre un débit de dose de 13 Gy pour un rapport  $T/T_S=3.5$  par exemple il nous faut un temps de l'ordre de 90 min ; par contre ce temps peut être réduit à 60 min pour un rapport de 6. Dans ce cas cette dose peut être délivrée en 3 séances par exemples de 20 minutes chacune (fractionnement de la dose). Ceci va donner plus de confort au patient et permettre le contrôle du traitement (exp : le positionnement du patient au cours du traitement et tenir compte de la période biologique du bore dans l'organe).

### **5. Etude de l'effet de la distribution du $^{10}\text{B}$ dans la tumeur sur l'homogénéité de la dose :**

Pour que le traitement par BNCT soit efficace, il faut délivrer une dose homogène à l'intérieur du volume cible afin d'assurer la destruction de toutes les cellules tumorales et favoriser le succès du traitement. Cette homogénéité est directement liée à la qualité du faisceau thérapeutique utilisé ainsi sur la concentration du  $^{10}\text{B}$  qui doit être uniformément distribuée à l'intérieur de la tumeur.

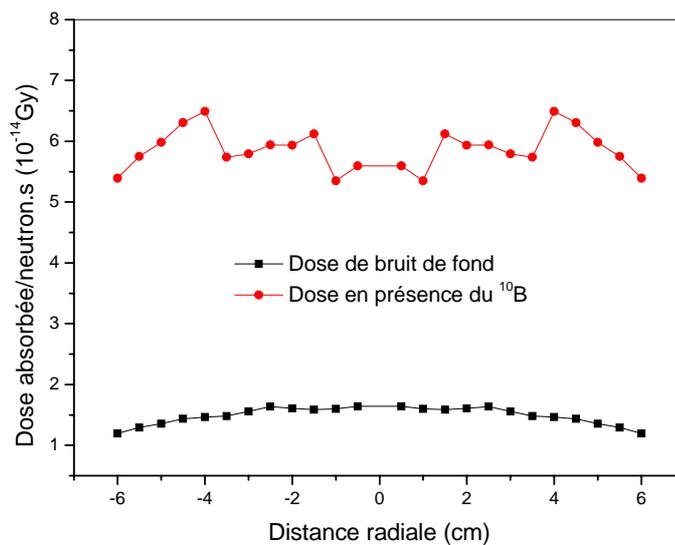
Le but de ce travail est de démontrer l'effet de la distribution du  $^{10}\text{B}$  sur l'homogénéité de la dose à l'intérieur de la tumeur. Pour réaliser ce travail, on a considéré une tumeur (**figure V.16**) de 1 cm d'épaisseur et de 6.62 cm de rayon (égale au rayon du cerveau), divisée en petits cylindres de 0.5 cm de rayon. La tumeur est chargée par trois concentrations différentes du  $^{10}\text{B}$  (60 $\mu\text{g/g}$ , 50 $\mu\text{g/g}$  et 40 $\mu\text{g/g}$ ).



**Figure V.16** : Modélisation de la tumeur

Les données représentées dans la **figure V.17** sont obtenues par un faisceau de neutrons uniforme (collimaté) et monoénergétiques (purement thermique : 0.025eV) de 16 cm de diamètre.

Au début, on a calculé la distribution radiale de la dose en absence du bore, ensuite on a refait le même calcul après avoir chargé la tumeur par les trois concentrations choisies.



**Figure V.17** : Variation radiale de la dose dans le cas d'une distribution non homogène du <sup>10</sup>B à l'intérieur de la tumeur

Les données obtenues en absence du bore montre une homogénéité pratiquement constante sur toute la répartition radiale de la tumeur. Par contre la courbe obtenue en présence du bore montre que la dose n'est pas uniforme et présente des discontinuités.

Les cellules tumorales ayant reçues une quantité importante du bore seront complètement éliminer, par contre, les régions où il y'a une présence faible du bore la dose peut être insuffisante pour détruire ces cellules. Dans ce derniers cas les cellules tumorales non détruites pourront se reproduire et proliférer dans l'organe au cours du temps.

## V.2 Modélisation des seins :

L'objectif de cette étude est de déterminer la concentration du bore optimale pour délivrer une dose létale à une tumeur de seins sans dépasser les limites de tolérances des tissus sains.

Dans cette étude on a suggéré que la dose nécessaire pour détruire la tumeur est 25 Gy, et la dose tolérée par le tissu adipeux est de l'ordre de 5.5 Gy.

### V.2.1 Géométrie et composition du fantôme :

Le fantôme simulant le sein a la forme d'une demi sphère, il est composé de deux demis sphères : Une demi sphère extérieure qui forme le tissu adipeux (**Adipose Tissu : AT** en anglais) et une deuxième interne qui forme le tissu fibroglandulaire (**FibroGlandular Tissu : FGT** en anglais). La tumeur (**T**) est modélisée juste derrière le mamelon (bout) par un cylindre.

Les dimensions du fantôme sont représentées sur la **figure V.18**, et la composition élémentaire de chaque tissu est reportée dans le **tableau V.5** [47].

Les densités du tissu adipeux (AT) et le tissu fibroglandulaire sont  $0.93 \text{ g/cm}^3$  et  $1.04 \text{ g/cm}^3$ , respectivement, et la densité de la tumeur est supposée plus grande de 10% que la densité du tissu fibroglandulaire [45].

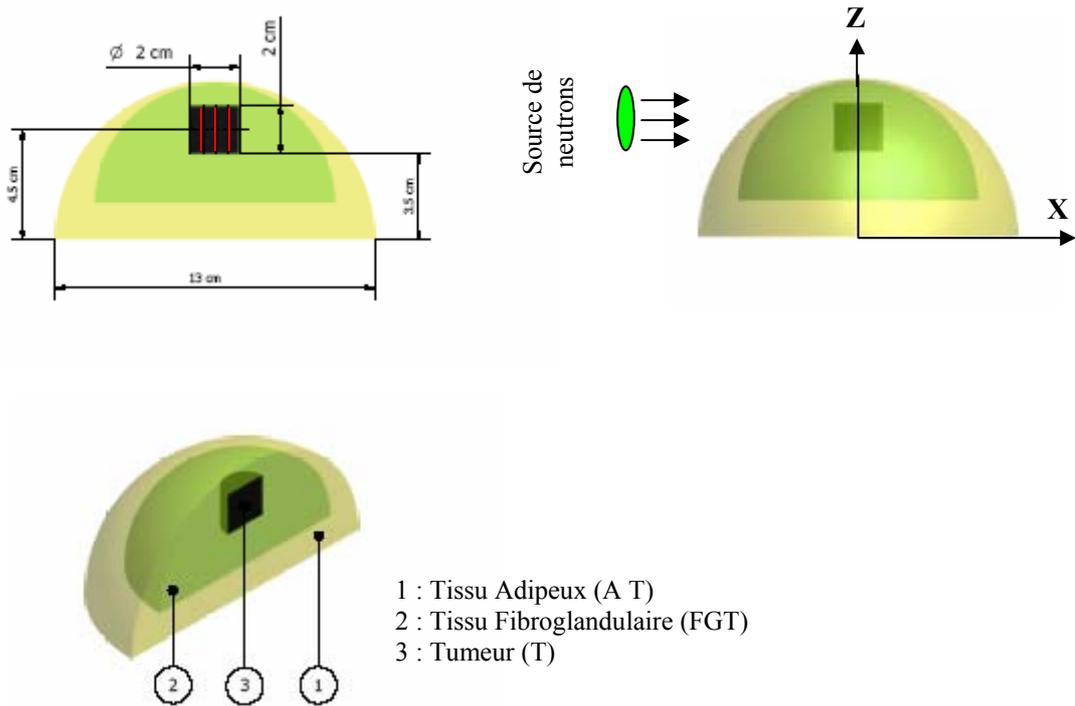


Figure V.18 : Fantôme modélisant le sein et la tumeur

Type de Tissu	Composition chimique (% poids)				
	H	C	N	O	P
Tissu Adipeux (AT)	11.2	61.9	1.7	25.1	1.0
Tissu fibroglandulaire (FGT)	10.2	18.4	3.2	67.7	5.0
Tumeur (T)	9.9	26.9	4.5	56.9	1.8

Tableau V.5 : Composition chimique des tissus [45]

### V.2.2 Méthode de calcul :

Le faisceau de neutrons est modélisé par une source plane émettant des neutrons unidirectionnels (figure V.18). L'énergie de la source de neutrons est 1eV (purement épithermique) et son diamètre égale au diamètre de la tumeur. Le flux de ce faisceau est de

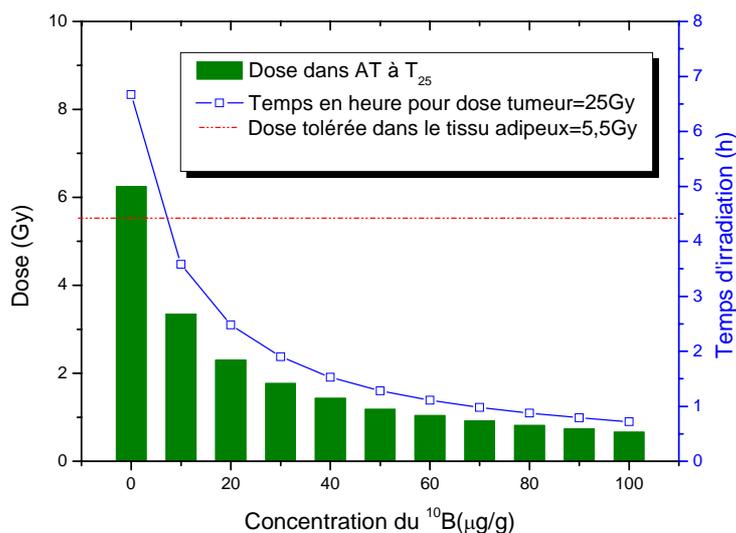
l'ordre de  $5 \times 10^{10}$  n/cm<sup>2</sup>.s. Pour le calcul de la variation de la dose à l'intérieur de la tumeur, cette dernière est divisée en petits cylindres comme le montre la **figure V.18**.

Dans cette étude on a considéré que la concentration du bore dans le tissu adipeux et dans le tissu fibroglandulaire est nulle.

### V.2.3 Résultats et interprétation :

Ce modèle est utilisé pour examiner la dose délivrée au sein par des neutrons épithermiques en faisant varier la concentration du <sup>10</sup>B dans la tumeur. Les données obtenues en absence du bore fournissent la dose du bruit de fond (background) due à l'interaction des neutrons épithermiques avec le tissu.

La **figure V.19** est obtenue par une gamme de concentrations variant de 10 à 100 µg du <sup>10</sup>B par gramme de la tumeur.



**Figure V.19** : Le maximum de dose délivrée au tissu adipeux à T<sub>25</sub> en fonction de la concentration du bore dans la tumeur

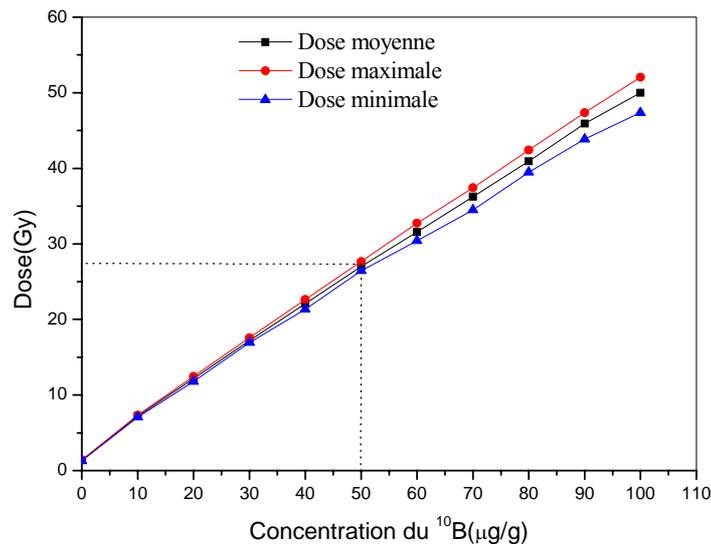
La **figure V.19** montre la variation de la dose dans le tissu adipeux en fonction de la concentration lorsque la dose délivrée à la tumeur est de 25Gy (T<sub>25</sub>). On remarque qu'une concentration de 10µg/g et plus permet d'avoir une dose en dessous de la dose tolérée dans le tissu sain (5.5 Gy). Une concentration de 100µg/g réduit approximativement le temps

d'irradiation par un facteur de 9.27, qui correspond approximativement à un facteur de réduction de 9.38 de la dose dans le tissu sain.

On déduit que les avantages que présente une concentration élevée sont :

- la réduction de la dose dans le tissu sain ;
- et l'amélioration du confort du patient qui est résultat des temps d'irradiation courts.

En outre, les données présentées dans la figure indiquent que la de la dose à travers le volume de la tumeur varie significativement en fonction de la concentration du bore. Et comme le but de n'importe quel traitement par radiation est de délivrer une dose équitable à toutes les parties du volume cible, il est aussi recherché la concentration optimale qui permet un traitement dans un temps acceptable et délivrer en même temps une dose homogène sur tout le volume cible.



**Figure V.20** : Variation de la dose à l'intérieur du volume de la tumeur en fonction de la concentration du  $^{10}\text{B}$

De le **figure V.20** on peut observer que la concentration de  $50\mu\text{g/g}$  permet de donner un minimum de déviation par rapport à la dose moyenne.

# *Conclusion*

## Conclusion

Le but de cette thèse a été d'évaluer les doses physiques reçues par les cellules tumorales et les tissus sains au cours d'un traitement par BNCT en fonction de la concentration du  $^{10}\text{B}$  et l'énergie du faisceau de neutrons incidents.

Comme pour tout type de radiothérapie binaire, nécessitant la présence d'un composé dans la tumeur pour produire l'effet recherché, la détermination précise des quantités de bore nécessaires pour détruire les tumeurs par irradiation neutronique est la première donnée essentielle à la planification dosimétrique du traitement par BNCT.

Le succès du traitement par la technique BNCT dépend de deux facteurs à savoir : la quantité et la biodistribution du  $^{10}\text{B}$  dans la tumeur ainsi que sur la qualité et l'énergie du faisceau de neutrons utilisé.

L'étude réalisée par le code MCNP 4B a montré que les neutrons épithermiques offrent une meilleure distribution de la dose en profondeur par rapport aux neutrons thermiques et rapides qui déposent la totalité de leur énergie juste à l'entrée de l'organe. Ceci implique que pour détruire des tumeurs profondes il est recommandé d'utiliser un faisceau de neutrons épithermiques alors que pour les tumeurs superficielles les neutrons thermiques suffisent.

Les résultats obtenus dans cette simulation ont aussi montré qu'il ne suffit pas de charger la tumeur par une grande quantité de bore, mais il faut veiller à ce que les atomes de bore soient uniformément répartis afin de pouvoir disposer à l'intérieur de tout le volume cible une dose homogène.

Nous avons aussi déduit que la contribution de la réaction  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  dans la dose totale délivrée à la tumeur est plus grande comparativement aux autres composantes de la radiation intervenant dans le processus de l'interaction des rayonnements avec les tissus. De plus, la dose du bore ( $D_B$ ) varie approximativement de façon linéaire en augmentant en fonction de la concentration du  $^{10}\text{B}$ .

Dans le traitement par BNCT il faut également assurer un rapport élevée entre la concentration du bore dans la tumeur et celle dans le tissu sain avoisinant afin de pouvoir délivrer la dose nécessaire pour détruire complètement la tumeur dans un temps court et épargner les tissus normaux de tout éventuel endommagement.

La BNCT peut se présenter comme une alternative pour le traitement des tumeurs radiorésistantes qui sont intraitables par les techniques de radiothérapies conventionnelles.

Finally, this work emphasizes the role of simulation in the treatment of exposures to radiation and shows the utility of calculation codes in the evaluation of doses as well as the mode of organization of the treatment.

# *Références*

## Références

- [1] IAEA, Current status of neutron capture therapy -TECDOC-1223 (2001)
- [2] TINA SEPPÄLÄ, FIR1 Epithermal Neutron Beam Model and Dose Calculation for Treatment Planning in Neutron Capture Therapy, University of Helsinki, Report series in physics, HU-P-D103 (2002)
- [3] C. VROEGINDEWEIJ, Petten, Netherlands Energy Research foundation, Ph. D. thesis, Delft university of technology, 1997
- [4] C. FISHER, Les radioéléments et leur utilisation, Collection C.E.A, Série Synthèses, EYROLLES, Paris (1980).
- [5] Dounia MOUHSSINE. Etude d'une nouvelle génération de dosimètre basée sur les détecteurs photostimulables type BaFBr(Eu) : caractérisation et application à la dosimétrie environnementale et personnelle. Thèse de doctorat, Université de Louis Pasteur-Strasbourg I, Décembre 2004.
- [6] James A. Sorenson, Michael E. Phelps, Physics in Nuclear Medicine, Second Edition.
- [7] Abdeslam SEGHOUE, Dosimétrie et spectrométrie des neutrons. Recherche des conditions optimales pour le dosage du bore et application à la boroneurothérapie, Thèse de doctorat, Université de Louis Pasteur de Strasbourg (1993).
- [8] GAMBINI (D.J) et GRANIER (R), Manuel pratique de radioprotection, éditions médicales internationales Allée de Croix-Bossée Cedex.
- [9] BLANC (D), Précis de physique nucléaire, 2<sup>e</sup> édition, DUNOD (1999).
- [10] Technical Reports Series N° 107, Neutron Fluence Measurements, IAEA, Vienna (1970).
- [11] Richard TASCHEAU, Etude micridosimétrique de l'influence des matériaux sur l'efficacité biologique d'une source d'Iode-125, Thèse de Ph.D, Université Laval de Québec, Juillet 2001
- [12] H. de CHOUDENS, G. TROESCH, Introduction à la radioprotection, Edition GEDIM (1985).
- [13] Normes fondamentales internationales de protection contre les rayonnements ionisants et de sûreté des sources de rayonnements, collection sécurité N° 115, AIEA, Vienne 1997.
- [14] [www.cermep.fr/docs/cinotti/dosemwp.pdf](http://www.cermep.fr/docs/cinotti/dosemwp.pdf)
- [15] H. FOEHRENBACH, Y.-S. CORDOLIANI, Feuilles de Radiologie, 2002, 42, n° 6, 517-523. Masson Paris 2002.

- [16] Ph. VOIVIN, Effets biologiques des neutrons : mécanismes et applications, Radioprotection, Vol. 34, No 4, pages 521 à 543
- [17] Daniel S. Grosch, Larry E. Hopwood, Biological Effects of Radiation, Second Edition, Academic Press (1979).
- [18] C. FERRADIN, J. PUCHEAULT, Biologie de l'action des rayonnements ionisants, Masson, Paris, 1983
- [19] N. GILLARD, Effets des radiations ionisantes sur des complexes ADN- Protéine, Université d'Orléans (2005)
- [20] Sandrine LAPUERTA, Etude de la corrosion du fer à l'interface de différents milieux (eau, air) soumis à l'irradiation de protons, Thèse de doctorat, Université Claude Bernard Lyon-I, Octobre 2005
- [21] [www.vet-lyon.fr](http://www.vet-lyon.fr)
- [22] M. Tubiana, J. Dutreix, A.Wambersie, Radiobiologie, Hermann éditeurs des sciences et des arts, Paris (1986).
- [23] Florence COLOMB-DOLCI, Etude des moyens de conditionnement de la réponse spectrale d'un filtre à neutrons. Mise au point d'une méthode d'ajustement rapide de spectre, Thèse de doctorat, CEA-R-0429 (1999).
- [24] Simon J. Walker, Boron neutron capture therapy: principles and prospects Radiography (1998) 4, 211-219.
- [25] [http:// digitalcommons.carleton.edu/pacp/8](http://digitalcommons.carleton.edu/pacp/8)  
John. Floberg, The physics of boron neutron capture therapy : an emerging and innovative treatment for glioblastoma and melanoma, Carleton College, 2005.
- [26] Pierre-Yves. Bondiau, Mise en œuvre et évaluation d'outils de fusion d'image en radiothérapie, Thèse de doctorat, Université de Nice- Sophia Antipolis- UFR Science, 2004.
- [27] MIKA KORTESNIEMI, Solution for Clinical Implementation of Boron Neutron Capture Therapy in FINLAND, Report Series in Physics, HU-P-D95, Helsinki (2002)
- [28] Simona Rossi, Raymond F. Schinazi, Giacomo Martin, ERS as a valuable tool for the investigation of the dynamics of EPC and EPC/cholesterol liposomes containing a carboranyl-nucleoside intended for BNCT, Biochimica et Biophysica Acta 1712 (2005)
- [29] ERIKA BOHL KULLBERG, Tumor Cell Targeting of Stabilized Liposome Conjugates: Experimental studies using boronated DNA-binding agents, ACTA Universitatis Upsaliensis UPPSALA(2003).

- [30] Baoguo Chen, Mingyu Zhang, Yuanyuan Zhao, Jian Zhang, A theoretical study on the structural functional features of BSH Agent used in boron neutron capture therapy, *Journal of Molecular Structure : THECOCHEM* 728 (2005) 173-178.
- [31] T. E. Blue and J C. Yanch, “Accelerator-based epithermal neutron sources for boron neutron capture of brain tumors”, *J.of Neuro-Oncology* 62, 19-31, 2003.
- [32] Elisabita Durisi, Memorandum of Ph. D. Thesis: Study of a DD compact neutron generator for BNCT, TORINO University XVIII cycle(2002-2005).
- [33] MISHIMA Y., Cancer Neutron Capture Therapy, Proceeding of the 6<sup>th</sup> International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer, Plenum Press, New York, (1996)
- [34] David W. Nigg, Some recent trends and progress in the physics and biophysics of neutron capture therapy, *Progress in Nuclear Energy*, Vol. 35. No. 1, pp 79 -127, 1999.
- [35] A. Witting and EORTC BNCT Group, Early phase II study on BNCT in metastatic malignant melanoma using the boron carrier BPA, EORTC Protocol 11011(2003).
- [36] J. Rassow, F. Stecher-Rasmussen, W. Voorbraak, R. Moss, *Radioth.Oncol.*59,pp. 99-108 (2001).
- [37] R. Zamenhof, E. Redmond, G. Solares, D. Katz, K. Riley, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35, pp. 383-397 (1996).
- [38] H. Joensuu et al. Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical trials at the Finish facility using boronophenylalanine, *Journal of Oncology* 62: 125-134, 2003.
- [39] Abdellatif NACHAB, Etudes expérimentales et modélisations Monte Carlo de l’auto-absorption gamma et de la dosimétrie active par capteurs CMOS, Université de Louis Pasteur-Strasbourg I, France, 2003.
- [40] [www.sfrp.asso.fr/MAN/pdf/oral15.pdf](http://www.sfrp.asso.fr/MAN/pdf/oral15.pdf)  
J. BARTHE, J. GOURIOU, Utilisation de codes Monte Carlo en métrologie des rayonnements ionisants, CEA/DRT/DIMRI-LNHB, CEA-Saclay, 91191 Gif-Sur-Yvette Cedex
- [41] J. F. Briesmeister, MCNP – A General Monte Carlo N- Particle Transport Code, Version 4B, LA-12625- M, Los Alamos National Laboratory (1997).
- [42] Christophe FURSTOSS, Conception et développement d’un fantôme anthropomorphe équipé de détecteurs dans le but d’évaluer la dose efficace à un poste de travail : Etude de faisabilité, Université Parix XI Orsay, 2006
- [43] Matthew R. PALMER, J. TIMOTHY GOORLEY, Treatment planning and dosimetry for the Harvard MIT phase I clinical trial of cranial neutron capture therapy, *Int. J. radiation Oncology Bio. Phys.*, Vol. 53, No. 5, pp. 1379, 2002.

- [44] Richard L. Maughan, Paul J. Chuba, Arthur T. Porter, and Edgar Ben-Josef. The elemental composition of tumors: Kerma data for neutrons, *Med. Phys.* 24 (8), August 1997
- [45] Daniel W. MUNDY, Tatjana JEVREMOVIC, Monte Carlo Assessment of Boron Neutron Capture Therapy, *BIBLID*: 1451-3994, 20 (2005), 1, pp. 27-32