



**HAL**  
open science

# Modélisation du transport des électrons de basse énergie avec des modèles physiques alternatifs dans le code Geant4-DNA et application à la radioimmunothérapie

Julien Bordes

## ► To cite this version:

Julien Bordes. Modélisation du transport des électrons de basse énergie avec des modèles physiques alternatifs dans le code Geant4-DNA et application à la radioimmunothérapie. Modélisation et simulation. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2017. Français. NNT: . tel-01847128

**HAL Id: tel-01847128**

**<https://hal.science/tel-01847128>**

Submitted on 23 Jul 2018

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

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



# THÈSE

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par : *l'Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)*

---

---

Présentée et soutenue le *11 décembre 2017* par :

**Julien BORDES**

**Modélisation du transport des électrons de basse énergie avec des modèles  
physiques alternatifs dans Geant4-DNA et application à la  
radioimmunothérapie**

---

---

### JURY

ISABELLE BERRY  
GÉRARD MONTAROU  
ZIAD EL BITAR  
PHILIPPE BARBERET  
MARIE-CLAUDE BORDAGE  
SÉBASTIEN INCERTI

Professeur des Universités  
Directeur de Recherche  
Chargé de Recherche  
Maître de Conférences  
Chargée de Recherche  
Directeur de Recherche

Présidente du Jury  
Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Directrice  
Co-directeur

---

### École doctorale et spécialité :

*GEET : Radio-physique et Imagerie Médicale*

### Unité de Recherche :

*Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse*

### Directeur(s) de Thèse :

*Marie-Claude BORDAGE et Sébastien INCERTI*

### Rapporteurs :

*Gérard MONTAROU et Ziad EL BITAR*



# Remerciements

Les travaux présentés dans ce manuscrit se sont déroulés au sein de l'équipe 15 « Dosimétrie multi-résolution pour l'optimisation de la radiothérapie » du Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse. Je souhaite ici remercier les personnes ayant contribué à l'élaboration de ces travaux.

Tout d'abord, je remercie les membres du jury : Isabelle Berry, Gérard Montarou, Ziad El Bitar et Philippe Barberet pour leurs remarques pertinentes ayant permis l'amélioration de ce document.

J'exprime mes sincères remerciements à Marie-Claude Bordage, pour avoir dirigé cette thèse avec patience et disponibilité et pour avoir prodigué de précieux conseils.

Merci à Sébastien Incerti d'avoir toujours répondu présent au cours de ces 3 années et pour m'avoir donné l'opportunité de participer au projet Geant4-DNA.

Merci à Manuel Bardiès de m'avoir permis d'intégrer l'équipe 15 du CRCT, dans un excellent environnement de travail ; mais aussi pour ces conseils importants que ce soit sur le plan scientifique ou pour la présentation écrite et orale des résultats.

Un grand merci à Emmanuelle Cassol, Laure Vieilleville, Xavier Franceries et Luc Simon pour les conseils et votre sympathie.

Merci à Christine Bezombes et Cédric Rossi de l'équipe 9 du CRCT pour votre contribution essentielle à la dernière partie de cette thèse.

A Sara Marcatili, Daphné Villoing et Sara Beilla que j'ai connu au début de la thèse, merci pour tout, c'était un réel plaisir de travailler à vos côtés.

Je remercie Richard Brown pour tous les moments que nous avons passé ensemble depuis le début de la thèse et pour être toujours disponible pour aider ses collègues. Je te souhaite une carrière pleine de succès !

Merci à Erick Mora Ramirez pour avoir partagé ton expertise en médecine nucléaire. Cela a été une très bonne rencontre, en espérant qu'elle se poursuive au Costa Rica !

Merci à Gustavo Costa pour m'avoir fait découvrir les joies du maté et du bon café, mais aussi des bons groupes de musique. Je te souhaite une bonne continuation au Brésil.

A Tony Younes, j'ai eu la chance de partager le bureau avec toi. Merci pour les petits déjeuners que tu nous as apporté régulièrement au labo. Bon courage pour cette fin de thèse, je sais que tu vas assurer !

Merci à Jonathan Tranel pour m'avoir fait profiter de ton savoir-faire pour le dernier chapitre de cette thèse. Par ailleurs, merci pour les différentes sorties que tu as organisé car elles ont contribué à la cohésion et à la bonne ambiance du groupe.

Merci à Maxime Chauvin, Frédéric Chatric et Jérémy Leste pour leurs contributions essentielles au groupe, tant sur le plan scientifique que relationnel.

Merci à ma chérie Charlotte Gerner pour m'avoir encouragé et supporté quasiment depuis le début de cette thèse. Merci à ses parents Francine et Jean-Luc pour leur grande hospitalité. Par ailleurs, merci à Jean-Luc pour avoir relu ce manuscrit et apporté un regard extérieur mais très pertinent.

Pour terminer, je dédie cette thèse à parents et les remercie pour m'avoir soutenu de manière inconditionnelle tout au long de mon parcours.

# Tables des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>I</b>
<b>Tables des matières</b> .....	<b>III</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>VII</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>XI</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>XIII</b>
<b>Introduction générale</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Contexte de la modélisation des interactions des électrons de basse énergie avec le vivant</b> .....	<b>5</b>
1.1 Introduction.....	5
1.2 Exposition à des émetteurs d'électrons de basse énergie en médecine nucléaire .....	5
1.2.1 Imagerie fonctionnelle.....	6
1.2.2 Radiothérapie interne vectorisée.....	6
1.2.2.1 Radioisotopes à usage métabolique .....	6
1.2.2.2 Radiopeptidothérapie .....	6
1.2.2.3 Radioimmunothérapie.....	7
1.2.3 Émetteurs de particules $\beta^-$ et d'électrons Auger pour la RIT.....	7
1.2.3.1 Désintégration $\beta^-$ .....	8
1.2.3.2 Émission d'électrons Auger.....	9
1.3 Interactions avec les tissus biologiques.....	11
1.3.1 Étapes temporelles .....	11
1.3.1.1 Étape physique .....	12
1.3.1.2 Étape physico-chimique.....	14
1.3.1.3 Étape chimique .....	15
1.3.1.4 Étape biologique .....	15
1.3.2 Actions des rayonnements sur l'ADN.....	16
1.3.3 Évaluation des effets radiobiologiques des électrons de basse énergie .....	16
1.3.3.1 Dose absorbée.....	16
1.3.3.2 Relation dose absorbée-effet.....	16
1.4 Modélisation Monte-Carlo du transport des électrons de basse énergie .....	17
1.4.1 Principe des simulations Monte-Carlo du transport des particules dans la matière	17
1.4.2 Différentes classes de codes.....	21
1.4.2.1 Codes pour les simulations condensées et mixtes .....	21
1.4.2.2 Codes de simulation détaillée .....	24
1.5 Conclusion.....	37
<b>2 Présentations de Geant4-DNA et CPA100</b> .....	<b>39</b>
2.1 Geant4-DNA .....	39
2.1.1 Contexte du projet Geant4-DNA .....	39
2.1.2 Conception logicielle de la partie physique de Geant4-DNA .....	40
2.1.3 Modèles physiques pour les électrons dans l'eau liquide .....	41
2.1.3.1 Diffusion élastique .....	41
2.1.3.2 Diffusion inélastique - Théorie de Bethe.....	44
2.1.4 Après l'étape physique.....	49
2.2 CPA100 (Centre de Physique Atomique).....	49

2.2.1	Présentation générale .....	49
2.2.2	Modèles physiques des électrons.....	50
2.2.2.1	Diffusion élastique .....	50
2.2.2.2	Excitation électronique .....	53
2.2.2.3	Ionisation.....	53
2.2.3	Après l'étape physique.....	56
2.3	Bilan .....	56
2.4	Comparaison entre les sections efficaces de Geant4-DNA et CPA100 pour les électrons dans l'eau liquide .....	57
2.4.1	Sections efficaces de diffusion élastique .....	57
2.4.2	Sections efficaces d'excitation électronique .....	58
2.4.3	Sections efficaces d'ionisation .....	59
2.5	Conclusion.....	61
<b>3</b>	<b>Vérification de l'intégration des modèles physiques de CPA100 dans Geant4-DNA et comparaison de grandeurs de base .....</b>	<b>63</b>
3.1	Objectifs .....	63
3.2	Conditions de simulation et procédure de vérification.....	64
3.2.1	Configuration générale .....	64
3.2.2	Tests des processus individuels.....	64
3.2.3	Tests avec trois processus .....	65
3.2.4	Approximation du ralentissement continu .....	66
3.3	Résultats .....	66
3.3.1	Diffusion élastique .....	66
3.3.1.1	Vérification de l'implémentation du modèle de diffusion élastique de CPA100... ..	67
3.3.1.2	Comparaison des modèles physique de diffusion élastique .....	67
3.3.2	Excitation électronique .....	69
3.3.2.1	Vérification de l'implémentation du modèle d'excitation électronique de CPA100 .....	69
3.3.2.2	Comparaison des modèles physiques d'excitation électronique.....	69
3.3.3	Test du processus d'ionisation .....	70
3.3.3.1	Fréquences d'ionisation de chaque orbitale moléculaire.....	71
3.3.3.2	Spectres en énergie initiale des électrons secondaires .....	72
3.3.4	Nombre d'interactions.....	74
3.3.4.1	Vérification de l'implémentation des modèles physiques de CPA100 .....	74
3.3.4.2	Comparaison de Geant4-DNA-CPA100 avec « option 2 » et « option 4 ».....	74
3.3.5	Paramètres de pénétration.....	75
3.3.5.1	Vérification de l'implémentation des modèles physiques de CPA100 .....	75
3.3.5.2	Comparaison de Geant4-DNA-CPA100 avec « option 2 » et « option 4 ».....	75
3.3.5.3	Comparaison avec des données de la littérature .....	77
3.4	Conclusion.....	79
<b>4</b>	<b>Évaluation de l'impact des nouveaux modèles physiques sur des grandeurs dosimétriques fondamentales .....</b>	<b>81</b>
4.1	Introduction.....	81
4.2	Dose-point kernels pour des électrons monoénergétiques .....	81
4.2.1	Définition et applications .....	81
4.2.2	Matériel et méthode .....	83

4.2.2.1	Configuration des codes Monte-Carlo .....	83
4.2.2.2	Procédure de génération de DPK.....	84
4.2.2.3	Comparaison des DPK.....	86
4.2.3	Résultats et discussions .....	86
4.2.3.1	Confirmation de la vérification de Geant4-DNA-CPA100.....	86
4.2.3.2	Geant4-DNA-CPA100 : comparaison des configurations de l'exemple « TestEm12 » et CPA100 .....	87
4.2.3.3	Comparaison des DPK générés par Geant4-DNA-CPA100 avec d'autres codes de simulation détaillée.....	91
4.2.4	Conclusion.....	95
4.3	Facteurs S au niveau cellulaire.....	96
4.3.1	Définitions et applications.....	96
4.3.2	Matériel et méthode.....	97
4.3.2.1	Formalisme du MIRD.....	97
4.3.2.2	Codes Monte-Carlo.....	98
4.3.2.3	Propriétés et applications médicales des radioisotopes.....	100
4.3.2.4	Comparaison des données.....	101
4.3.3	Résultats et discussion.....	101
4.3.3.1	Électrons monoénergétiques .....	101
4.3.3.2	Émetteurs d'électrons Auger.....	103
4.3.4	Conclusion.....	104
<b>5</b>	<b>Modélisation des dépôts d'énergie à l'intérieur d'un modèle 3D réaliste de lymphome folliculaire.....</b>	<b>111</b>
5.1	Contexte .....	111
5.2	Matériel et méthode.....	112
5.2.1	Modèle 3D de lymphome folliculaire .....	112
5.2.1.1	Paramètres expérimentaux.....	113
5.2.1.2	Imagerie SPIM des MALC.....	113
5.2.2	Traitement des images .....	114
5.2.2.1	Signal vert.....	115
5.2.2.2	Signal rouge.....	115
5.2.3	Caractéristiques des MALC.....	115
5.2.4	Données physiques des radioisotopes .....	116
5.2.5	Simulations Monte-Carlo.....	117
5.2.5.1	Configuration générale .....	117
5.2.5.2	Modélisation du transport des radiations .....	118
5.2.6	Bilan de la méthodologie .....	119
5.2.7	Prise en compte de la période effective .....	120
5.2.8	Analyse des résultats.....	121
5.3	Résultats .....	122
5.3.1	Comparaison des radioisotopes par désintégration .....	122
5.3.2	Impact de la période effective.....	126
5.3.3	Durées de simulation.....	128
5.4	Discussion.....	129
5.4.1	Comparaison des radioisotopes par désintégration .....	129
5.4.2	Prise en considération de la période effective .....	130
5.5	Conclusion.....	132

<b>Conclusion générale</b> .....	<b>133</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>137</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>151</b>
Annexe A : Dose-point kernels.....	151
Annexe B : Facteurs S.....	153
Annexe C : MALC .....	154
<b>Production scientifique</b> .....	<b>159</b>

# Liste des figures

Figure 1.1. Énergies typiques des électrons Auger et des particules $\alpha$ et $\beta^-$ et les longueurs de trajectoire correspondantes. La longueur de trajectoire varie entre les particules. Pour les électrons Auger, elle est inférieure au diamètre cellulaire ; pour les particules $\alpha$ , elle correspond à plusieurs diamètres cellulaires ; pour les particules $\beta^-$ , elle représente jusqu'à une centaine de diamètres cellulaires (Pouget <i>et al.</i> 2011). .....	8
Figure 1.2. TEL des électrons en fonction de la distance parcourue et de l'énergie (Kassis et Adelstein 2005). .....	11
Figure 1.3. Diffusion élastique d'un électron incident sur un électron du cortège. ....	12
Figure 1.4. Excitation d'un électron atomique par un électron incident. ....	13
Figure 1.5. Ionisation d'un atome par un électron incident. ....	14
Figure 1.6. Organigramme simplifié de la simulation Monte-Carlo de l'étape physique d'un électron de basse énergie dans l'eau liquide. ....	20
Figure 2.1. Sections efficaces totales de diffusion élastique pour les électrons dans l'eau liquide, de CPA100, Geant4-DNA « option 2 » par défaut (ondes partielles) et alternatives (screened Rutherford) et « option 4 ». Elles sont comparées à des données expérimentales dans la vapeur référencées dans (Incerti <i>et al.</i> 2010). ....	58
Figure 2.2. Sections efficaces totales d'excitation électronique pour les électrons dans l'eau liquide, de CPA100 et de Geant4-DNA « option 2 » et alternatives d'« option 4 ». Elles sont comparées avec les données expérimentales de (Muñoz <i>et al.</i> 2008) pour la vapeur d'eau, associées à des incertitudes de 40%. ....	59
Figure 2.3. Sections efficaces totales d'ionisation pour les électrons dans l'eau liquide, de CPA100 et de Geant4-DNA « option 2 » et alternatives d'« option 4 ». Elles sont comparées avec des données expérimentales référencées dans (Incerti <i>et al.</i> 2010). ....	60
Figure 2.4. Sections efficaces d'ionisation différentielles en énergie (en fonction de l'énergie de l'électron éjecté), pour des électrons incidents de différentes énergies dans l'eau liquide. Elles sont comparées avec des données expérimentales pour la vapeur d'eau référencées dans (Incerti <i>et al.</i> 2010). ....	61
Figure 3.1. Représentation 2D de la pénétration projetée, la pénétration et la longueur de trajectoire. ....	66
Figure 3.2. Distributions en fréquence des cosinus des angles polaires de déviation suite à une diffusion élastique, dans l'eau liquide, pour des électrons de différentes énergies : (a) 0,011 keV, (b) 0,1 keV, (c) 1 keV, (d) 10 keV et (e) 100 keV. Les distributions ont été établies pour les deux	

modèles de diffusion élastique de Geant4-DNA « option 2 » (modèles « screened Rutherford » et « partial wave »), avec « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100, qui ont simulé exclusivement les diffusions élastiques.....	68
Figure 3.3. Fréquences d'excitation pour chaque niveau excité de la molécule d'eau en phase liquide, produites par des électrons avec différentes énergies initiales : (a) 100 eV, (b) 1 keV, (c) 10 keV et (d) 100 keV. Les valeurs ont été obtenues avec Geant4-DNA « option 2 », « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100, simulant seulement le processus d'excitation électronique.....	70
Figure 3.4. Fréquences d'ionisation pour chaque orbitale moléculaire de la molécule d'eau en phase liquide, produites par des électrons avec différentes énergies initiales : (a) 100 eV, (b) 1 keV et (c) 10 keV. Les valeurs ont été obtenues avec Geant4-DNA « option 2 », « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100, simulant seulement le processus d'ionisation.....	72
Figure 3.5. Spectres en énergie cinétique initiale des électrons secondaires générés par des électrons avec une énergie initiale de 1 keV, pour différentes orbitales moléculaires de la molécule d'eau : (a) 1b1, (b) 3a1, (c) 1b2 et (d) 2a1. Les calculs ont été effectués avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100. ....	73
Figure 3.6. Nombres de diffusions élastiques, d'excitations électroniques et d'ionisations générées en moyenne par un électron primaire en fonction de son énergie initiale. Les calculs ont été effectués avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100.....	75
Figure 3.7. Longueur de trajectoire, pénétration et pénétration projetée moyennes en fonction de l'énergie initiale, obtenues avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100. ....	77
Figure 3.8. Longueurs de trajectoire moyennes des électrons en fonction de leur énergie initiale. Les valeurs de Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100 sont comparées avec des données analytiques et Monte-Carlo issues de la littérature. Celles-ci sont référencées dans le Tableau 3.1.....	79
Figure 4.1. Vue en coupe des couches sphériques centrées sur la source isotropique d'électrons monoénergétiques.....	85
Figure 4.2. DPK pour des électrons monoénergétiques dans l'eau liquide, calculés avec Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 (axe y de droite) et écarts relatifs (axe y de gauche) : (a) 1 keV et (b) 10 keV.....	87
Figure 4.3. DPK générés avec Geant4-DNA-CPA100 employant la configuration du code original CPA100 vs. configuration de « TestEm12 » (axe y de droite) et écarts relatifs (axe y de gauche) pour des électrons monoénergétiques dans l'eau liquide avec des énergies initiales : (a) 1 keV, (b) 2 keV, (c) 10 keV, (d) 20 keV, (e) 100 keV et (f) 200 keV.....	89
Figure 4.4. DPK générés avec PENELOPE, Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100, dans l'eau liquide, pour des électrons monoénergétiques d'énergies initiales : (a) 1 keV, (b) 2 keV, (c) 10 keV, (d) 20 keV, (e) 100 keV et (f) 200 keV.....	93

Figure 4.5. Écarts relatifs des DPK calculés par Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100 avec la référence PENELOPE, dans l'eau liquide, pour des électrons monoénergétiques d'énergies initiales : (a) 2 keV, (b) 10 keV et (c) 100 keV.....	94
Figure 4.6. Le comité du MIRD a utilisé un modèle cellulaire constitué de deux sphères (Goddu <i>et al.</i> 1997). Dans notre étude, le rayon de la cellule est de 5 $\mu\text{m}$ et le rayon du noyau est de 4 $\mu\text{m}$ . .....	100
Figure 4.7. Écarts relatifs des valeurs des facteurs S à l'échelle cellulaire pour des électrons monoénergétiques, pour différentes combinaisons cible ← source, entre Geant4-DNA « option 2 » pris comme référence et (a) Geant4-DNA « option 4 », (b) Geant4-DNA-CPA100, (c) PENELOPE et (d) les données du comité du MIRD. ....	103
Figure 5.1. Coupes des images 3D des MALC obtenues au SPIM : (a) J2, (b) J5 et (c) J10. Les cellules de lymphome folliculaire apparaissent en vert et le rituximab en rouge. ....	114
Figure 5.2. Organigramme résumant la méthodologie employée.....	119
Figure 5.3. Facteurs S des MALC J2, J5 et J10 pour l'indium-111, l'iode-125, l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177.....	123
Figure 5.4. HDVc par désintégration des MALC (a) J2, (b) J5 et (c) J10 irradiés par l'indium-111, l'iode-125, l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177.....	124
Figure 5.5. Visualisations des doses absorbées par désintégration ( $\mu\text{Gy/Bq}$ ) dans les voxels du MALC J5 générées par (a) l'indium-111, (b) l'iode-125, (c) l'yttrium-90, (d) l'iode-131 et (e) le lutécium-177.....	125
Figure 5.6. Doses absorbées dans le MALC J5 entier par unité d'activité initiale pour l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177, en considérant différentes périodes biologiques du rituximab...126	
Figure 5.7. Comparaisons des HDVc par unité d'activité initiale pour le MALC J5 irradié par l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177 fixés sur le rituximab avec différentes périodes biologiques : (a) minimale, (b) moyenne, (c) maximale et (d) comparaison de toutes les périodes effectives.....	127
Figure 5.8. Isodoses (en dose absorbée par unité d'activité initiale) dans le MALC J5, pour des irradiations par (a) l'yttrium-90, (b) l'iode-131 et (c) le lutécium-177 fixés au rituximab avec la période biologique moyenne. ....	128
Figure A.1. DPK générés avec Geant4-DNA-CPA100 employant la configuration du code original CPA100 vs. configuration de « TestEm12 » (axe y de droite) et écarts relatifs (axe y de gauche) pour des électrons monoénergétiques dans l'eau liquide avec des énergies initiales : (a) 5 keV, (b) 50 keV.....	151
Figure A.2. DPK générés avec PENELOPE, Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100, dans l'eau liquide, pour des électrons monoénergétiques d'énergies initiales : (a) 5 keV, (b) 50 keV.....	151

Figure A.3. Écart relatifs des DPK calculés par Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100 avec la référence PENELOPE, dans l'eau liquide, pour des électrons monoénergétiques d'énergies initiales : (a) 1 keV, (b) 5 keV, (c) 20 keV, (d) 50 keV et (e) 200 keV..... 152

Figure B.1. Spectres d'émission électronique de différents émetteurs d'électrons Auger : (a) technétium-99m, (b) indium-111, (c) iode-123, (d) iode-125 et (e) thallium-201..... 153

Figure C.1. Spectres d'émissions des particules  $\beta^-$  de l'yttrium-90, de l'iode-131 et du lutécium-177. .... 155

Figure C.2. Doses absorbées dans le MALC J2 entier par unité d'activité initiale pour l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177, en considérant différentes périodes biologiques du rituximab... 156

Figure C.3. Comparaisons des HDVc par unité d'activité initiale pour le MALC J2 irradié par l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177 fixés sur le rituximab avec différentes périodes biologiques : (a) minimale, (b) moyenne, (c) maximale et (d) comparaison de toutes les périodes effectives. .... 156

Figure C.4. Doses absorbées dans le MALC J10 entier par unité d'activité initiale pour l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177, en considérant différentes périodes biologiques du rituximab... 157

Figure C.5. Comparaisons des HDVc par unité d'activité initiale pour le MALC J10 irradié par l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177 fixés sur le rituximab avec différentes périodes biologiques : (a) minimale, (b) moyenne, (c) maximale et (d) comparaison de toutes les périodes effectives. .... 158

# Liste des tableaux

Tableau 1.1. Quelques caractéristiques des particules $\beta^-$ et des électrons Auger dans l'eau liquide. ....	11
Tableau 1.2. Liste de codes Monte-Carlo utilisant l'approche de l'histoire condensée. Tableau issu de (Nikjoo <i>et al.</i> 2006). ....	23
Tableau 1.3. Quelques caractéristiques des codes Monte-Carlo de simulation détaillée présentés. ....	37
Tableau 2.1. Niveaux excités de l'eau liquide et leurs énergies correspondantes dans Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 ». ....	46
Tableau 2.2. Orbitales moléculaires de l'eau liquide et leurs énergies de liaison correspondantes dans Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 ». ....	46
Tableau 2.3. Niveaux excités de l'eau liquide et leurs énergies correspondantes dans CPA100. .	53
Tableau 2.4. Orbitales moléculaires de l'eau liquide avec leurs énergies de liaison et les énergies cinétiques moyennes des électrons dans CPA100. ....	55
Tableau 2.5. Modèles physiques de Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et CPA100 et leurs domaines d'application dans le code Geant4-DNA. ....	56
Tableau 3.1. Référence, méthode de calcul, phase de l'eau et gamme d'énergie des longueurs de trajectoire issues de la littérature. Les sources sont classées par ordre chronologique de publication. ....	78
Tableau 4.1. Rayon maximal fixé pour chaque énergie initiale, comparé avec la longueur de trajectoire de la base de données du NIST pour les électrons dans l'eau liquide (Berger <i>et al.</i> 1998). ....	85
Tableau 4.2. Écarts relatifs moyens dans les régions A et B, entre les DPK calculés avec Geant4-DNA-CPA100 dans deux configurations différentes (CPA100 vs. « TestEm12 »). ....	90
Tableau 4.3. Durées de simulation pour des électrons monoénergétiques dans l'eau liquide avec Geant4-DNA-CPA100 utilisant la configuration du code original CPA100 et la configuration par défaut de « TestEm12 ». ....	91
Tableau 4.4. Écarts relatifs maximaux $\Delta r_{max1}$ et $\Delta r_{max2}$ , des DPK générés par Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100 avec la référence PENELOPE, dans l'eau liquide, pour des électrons d'énergies initiales : 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 et 200 keV. ....	95
Tableau 4.5. Gamme d'énergie et éventuelle prise en compte des émetteurs d'électrons Auger par les différentes sources de calcul de facteurs S. ....	99

Tableau 4.6. Principales caractéristiques physiques des radioisotopes étudiés : technétium-99m, indium-111, iode-123, iode-125 et thallium-201.....	100
Tableau 4.7. Facteurs S pour des électrons monoénergétiques entre 50 eV et 200 keV à l'échelle cellulaire, calculés avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », Geant4-DNA-CPA100, PENELOPE et par le comité du MIRD (Goddu <i>et al.</i> 1997) pour différentes combinaisons cible ← source. Les écarts relatifs, entre parenthèses, sont donnés par rapport aux résultats de Geant4-DNA « option 2 ».....	106
Tableau 4.8. Facteurs S pour des émetteurs d'électrons Auger (technétium-99m, indium-111, iode-123, iode-125 et thallium-201) à l'échelle cellulaire, calculés avec Geant4-DNA « option 2 », Geant4-DNA-CPA100, PENELOPE et par le comité du MIRD (Goddu <i>et al.</i> 1997) pour différentes combinaisons cible ← source. Les écarts relatifs, entre parenthèses, sont donnés par rapport aux résultats de Geant4-DNA « option 2 ».....	108
Tableau 5.1. Dimensions des parallélépipèdes contenant les MALC J2, J5 et J10 suivant les axes x, y et z.....	116
Tableau 5.2. Principales propriétés physiques des émetteurs de particules $\beta^-$ utilisés pour les simulations des irradiations des MALC : yttrium-90, iode-131 et lutécium-177. Les longueurs de trajectoire sont extrapolées de la base de données du NIST et les autres informations proviennent des données du comité du MIRD (Eckerman et Endo 2008).....	117
Tableau 5.3. Fractions de voxels des MALC J2, J5 et J10 irradiés au cours des simulations des $10^6$ désintégrations d'indium-111, d'iode-125, d'yttrium-90, d'iode-131 et de lutécium-177. ....	122
Tableau 5.4. Facteurs S des MALC J2, J5 et J10 pour l'indium-111, l'iode-125, l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177.....	122
Tableau 5.5. Doses absorbées dans le MALC J5 entier par unité d'activité initiale pour l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177, en considérant différentes périodes biologiques du rituximab. ....	126
Tableau 5.6. Durées de simulation des irradiations du MALC J5 par différents émetteurs d'électrons Auger (Geant4-DNA-CPA100) et de particules $\beta^-$ (Geant4).....	129
Tableau 5.7. Périodes effectives minimales, moyennes et maximales du rituximab marqué à l'yttrium-90, à l'iode-131 et au lutécium-177. ....	131
Tableau C.1. Doses absorbées dans le MALC J2 entier par unité d'activité initiale pour l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177, en considérant différentes périodes biologiques du rituximab. ....	155
Tableau C.2. Doses absorbées dans le MALC J10 entier par unité d'activité initiale pour l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177, en considérant différentes périodes biologiques du rituximab. ....	157

# Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
BEB	Binary-Encounter-Bethe
BED	Binary-Encounter-Dipole
CPA100	Centre de Physique Atomique
CSDA	Continuous Slowing Down Approximation
DPK	Dose-Point Kernel
EGSnrc	Electron Gamma Shower
ELF	Energy Loss Function
EPOTRAN	Electron and POSitron TRANSport
FBA	First Born Approximation
Geant4	GEometry And Tracking
HDVc	Histogrammes Dose-Volume cumulé
IAM	Independent Atom Model
ICRU	International Commission on Radiation & Measurements
IRT	Independant Reaction Time
KURBUC	Kyūshū University and Radiobiology Unit Code
LEPTS	Low Energy Particle Track Simulation
LIonTrack	Light Ion Track
MALC	Multicellular Aggregates of Lymphoma Cells
MCNP	Monte Carlo N-Particle Transport Code
NASIC	Nanodosimetry Monte Carlo Simulation Code
NIST	National Institute of Standards and Technology
NOREC	NIST-modified OREC
OREC	Oak Ridge Electron transport Code
PARTRAC	PARticle TRACks
PENELOPE	PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons
PITS	Positive Ion Track Structure
PTra	Physikalisch-Technische Bundesanstalt track structure code
RETRACKS	Relativistic Electron Tracks

RIT	Radioimmunothérapie
RITRACKS	Relativistic Ion Tracks
RIV	Radiothérapie Interne Vectorisée
SPIM	Selective Plane Illumination Microscopy
TEL	Transfert d'énergie linéique

# Introduction générale

Dans des contextes de physique médicale et de radiobiologie, les émissions d'électrons Auger et de particules  $\beta^-$ , dont les énergies varient de quelques  $eV$  à quelques centaines de  $keV$ , voire quelques  $MeV$ , peuvent être considérées comme des rayonnements de basse énergie. Quand ces particules interagissent dans l'eau liquide, le principal constituant des êtres vivants, elles déposent leur énergie sur de courtes distances, allant de quelques  $nm$  à quelques  $mm$ . Ces radiations ont un rôle radiobiologique majeur à l'échelle cellulaire/subcellulaire.

La radioimmunothérapie (RIT) exploite l'efficacité radiobiologique des radiations afin de traiter les tumeurs diffuses, métastatiques et/ou de petites tailles. Elle consiste à injecter des anticorps monoclonaux, spécifiques d'une cible tumorale, auxquels ont été fixés des radioisotopes. Les émetteurs de radiations de courte portée, comme les électrons Auger et les particules  $\beta^-$ , sont intéressants car ils permettent d'assurer la sélectivité du traitement. Un prérequis à l'évaluation de l'effet de telles radiations est la détermination de la dose absorbée.

La dosimétrie à l'aide d'instruments de mesure s'avère difficile, voire impossible en RIT, à cause de l'internalisation des sources et des faibles parcours des rayonnements émis. Les codes Monte-Carlo permettent de simuler l'émission des radiations ionisantes, ainsi que les dépôts d'énergie qu'elles génèrent. En particulier, les codes Monte-Carlo de structure de trace (ou de simulation détaillée) simulent individuellement les interactions des particules primaires et secondaires dans la matière. Ils sont adaptés à la modélisation du transport des électrons de basse énergie. Geant4-DNA appartient à cette catégorie de code. Cet outil en accès libre, totalement ouvert, fait aujourd'hui référence. Il a été employé au cours de cette thèse.

Les codes Monte-Carlo doivent posséder des données physiques réalistes pour fournir des résultats précis. Dans le cas des codes de simulation détaillée, ces données sont les sections efficaces relatives à chaque processus physique. Pour les électrons de basse énergie dans l'eau liquide, ces processus se composent principalement de diffusions élastiques, d'excitations électroniques et d'ionisations. Que ce soit de manière empirique, semi-empirique ou théorique, les sections efficaces de ces processus sont délicates à calculer et sont associées à des incertitudes importantes. Geant4-DNA dispose de deux ensembles de sections efficaces. L'ensemble original est nommé « option 2 » et son amélioration est nommée « option 4 ». Les sections efficaces d'« option 2 » et d'« option 4 » diffèrent de données expérimentales et de sections efficaces disponibles dans d'autres codes Monte-Carlo.

CPA100 est un autre code de structure de trace qui fait également référence dans la communauté de la dosimétrie à l'échelle microscopique. Les formalismes employés pour calculer les sections efficaces de CPA100 sont indépendants de ceux d'« option 2 » et d'« option 4 ». Cependant, ce code n'est plus mis à jour. Dans le cadre de ces travaux de thèse, les sections efficaces de diffusion élastique, d'excitation électronique et d'ionisation de CPA100 ont été implémentées dans Geant4-DNA. Ce développement a eu pour but de fournir aux utilisateurs un choix de modèle plus important. Cette version de Geant4-DNA mise à jour a été employée pour étudier les dépôts d'énergie générés par les électrons de basse énergie dans l'eau liquide.

Ces travaux ont ensuite été appliqués dans un cadre de radioimmunothérapie, pour calculer les doses absorbées délivrées par différents émetteurs d'électrons Auger et de particules  $\beta^-$  dans un modèle 3D réaliste de lymphome folliculaire.

Cette thèse s'est déroulée au Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse (CRCT), dans l'équipe « Dosimétrie multi-échelle pour l'optimisation de la radiothérapie », sous la direction du Dr Marie-Claude Bordage et la codirection du Dr Sébastien Incerti.

Le chapitre 1 de ce manuscrit introduit brièvement la médecine nucléaire, car cette spécialité emploie des radioisotopes émetteurs d'électrons Auger et de particules  $\beta^-$ . Les mécanismes à l'origine de ces émissions, ainsi que leurs caractéristiques physiques y sont rappelés. Ensuite, le principe des simulations Monte-Carlo dédiées à la modélisation du transport des radiations dans la matière est exposé. Les différentes classes de codes Monte-Carlo sont introduites, permettant de justifier l'utilisation de la technique de simulation détaillée. Un nombre important de codes employant cette méthode a été développé au fil des dernières décennies. À la fin de ce chapitre, ces codes sont l'objet d'une revue. Elle vise à mettre en évidence d'une part, leurs limitations et, d'autre part, l'intérêt de Geant4-DNA.

Au cours du chapitre 2, dans un premier temps, les modèles physiques déjà existants de Geant4-DNA, ainsi que ceux de CPA100, sont présentés. Dans un deuxième temps, les sections efficaces de ces deux codes sont comparées. Cette étude comparative a pour objectif de démontrer l'intérêt de l'implémentation des sections efficaces de CPA100 dans Geant4-DNA. La nouvelle version de Geant4-DNA est ici nommée Geant4-DNA-CPA100.

Dans le chapitre 3, les travaux de vérification de la bonne implémentation des modèles physiques de CPA100 dans Geant4-DNA sont présentés. Cette étape a consisté à comparer, entre Geant4-DNA-CPA100 et le code original CPA100, des grandeurs de base caractérisant le transport des électrons dans l'eau liquide, telles que les nombres d'interactions et les longueurs de trajectoire. En complément, une étude comparative avec les résultats obtenus en employant les modèles physiques déjà existants de Geant4-DNA (« option 2 » et « option 4 ») est aussi proposée. Elle a pour but de mettre en évidence l'impact des modifications des sections efficaces sur les grandeurs de base étudiées. Enfin, les longueurs de trajectoire ainsi calculées sont comparées à des données de la littérature

obtenues, soit par la méthode Monte-Carlo, soit par l'approximation du ralentissement continu.

Dans le but d'approfondir l'étude de l'influence des modèles physiques sur les résultats, le chapitre 4 est consacré à la comparaison de grandeurs d'intérêt pour la dosimétrie en radiothérapie interne. De plus, les résultats obtenus ont été comparés avec le code PENELOPE, qui fait également référence. Dans une première étape, l'étude porte sur points kernels de dose ou « dose-point kernels » (DPK) pour des électrons monoénergétiques de basse énergie. Par la suite, des facteurs S au niveau cellulaire, pour des électrons monoénergétiques et des émetteurs d'électrons Auger, sont aussi comparés aux données de référence du comité du MIRD. Différentes combinaisons de localisation des sources et de volume cible ont été considérées.

Dans le dernier chapitre, le code Geant4-DNA-CPA100, est appliqué dans un cadre de radioimmunothérapie. La plupart des études dosimétriques réalisées à l'échelle microscopique considèrent des tumeurs sphériques, ainsi que des biodistributions homogènes d'anticorps monoclonaux. Le travail présenté augmente le réalisme de ces études. Elle est partie d'images voxélisées d'un modèle 3D réaliste de lymphome folliculaire (MALC pour « Multicellular Aggregate of Lymphoma Cells »). Les MALC ont été incubés avec du rituximab, un anticorps monoclonal. Les données extraites de ces images ont été employées pour modéliser les irradiations des MALC par différents émetteurs d'électrons Auger (indium-111 et iode-125) et de particules  $\beta^-$  (yttrium-90, iode-131 et lutécium-177). Les fractions de voxels irradiés, ainsi que les doses absorbées délivrées dans les voxels et dans le MALC entier ont été calculées. Dans la première partie, les irradiations produites par chaque radioisotope par désintégration sont comparées. De tels résultats permettent d'évaluer l'influence des spectres d'émissions. Cependant, ces données ne prennent en compte ni la période biologique du vecteur, ni la période physique du radioisotope. En RIT, ces paramètres ont un impact important sur la dosimétrie. Dans la deuxième partie, limitée aux émetteurs de particules  $\beta^-$ , la période physique de chaque radioisotope, ainsi que différentes périodes biologiques du rituximab ont été considérées.



# Chapitre 1

## 1 Contexte de la modélisation des interactions des électrons de basse énergie avec le vivant

### 1.1 Introduction

Ce premier chapitre présente l'intérêt de l'étude des électrons de basse énergie, ainsi que des notions nécessaires à la compréhension des chapitres 2 à 5. Tout d'abord, la médecine nucléaire et ses domaines d'application en imagerie et en radiothérapie sont brièvement présentés, permettant de contextualiser notre étude des électrons de basse énergie. La suite du chapitre rappelle les mécanismes nucléaires et atomiques de production de différents types de rayonnements d'électrons de basse énergie. Les propriétés physiques de ces rayonnements sont décrites. Les étapes temporelles des interactions de ces particules avec les organismes biologiques sont récapitulées. La dose absorbée qui permet d'évaluer les effets biologiques des radiations est ensuite introduite. Les codes Monte-Carlo sont l'outil de référence pour évaluer ces grandeurs. Leur principe et les différentes classes existantes sont présentés. La simulation Monte-Carlo détaillée a été employée au cours de cette thèse. L'intérêt d'utiliser cette technique pour l'étude des interactions des électrons de basse énergie est mis en évidence dans ce chapitre. Une grande variété de codes Monte-Carlo de simulation détaillée a été développée. Une revue représentative est présentée à la fin de ce chapitre. Elle permet de justifier l'utilisation du code Monte-Carlo de simulation détaillée Geant4-DNA durant cette thèse.

### 1.2 Exposition à des émetteurs d'électrons de basse énergie en médecine nucléaire

La médecine nucléaire est une spécialité médicale qui implique l'emploi de sources radioactives dans le diagnostic et le traitement de maladies.

### **1.2.1 Imagerie fonctionnelle**

La médecine nucléaire à visée diagnostique rentre dans le domaine de l'imagerie médicale. Elle apporte une information fonctionnelle qui complète l'information anatomique acquise par imagerie de type tomодensitométrie ou par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Environ 90% des applications de médecine nucléaire ont une visée diagnostique.

En médecine nucléaire, l'imagerie est réalisée par la méthode de scintigraphie (Anger 1964). Celle-ci consiste à obtenir des images à l'aide de gamma-caméras qui détectent les rayons  $\gamma$  émis par des radioisotopes injectés à l'intérieur du patient.

Parmi les émetteurs  $\gamma$  utilisés, on trouve, par exemple, le technetium-99m, l'indium-111, l'iode-123, l'iode-125 et le thallium-201. Ces radioisotopes sont aussi des émetteurs d'électrons Auger. Dans leur revue, Paquet *et al.* (Paquet *et al.* 2013) ont mis en évidence la nécessité d'une meilleure compréhension des risques associés à l'exposition à des émetteurs d'électrons Auger dans de multiples situations, comme l'imagerie médicale. Par exemple, il a récemment été démontré que la scintigraphie de la thyroïde basée sur l'utilisation du technetium-99m peut modifier sa physiologie (Cambien *et al.* 2014) : sa capacité à assimiler l'iode-131 thérapeutique est diminuée.

### **1.2.2 Radiothérapie interne vectorisée**

En radiothérapie externe, la source est placée à l'extérieur du patient. La radiothérapie interne vectorisée (RIV) est une alternative. Elle consiste à injecter un radiopharmaceutique composé d'un radioisotope et d'un vecteur biologique spécifique d'une cible tumorale (par exemple un anticorps monoclonal). Après son injection dans le patient, le radiopharmaceutique se fixe préférentiellement sur la cible tumorale. Lorsque que les radioisotopes se désintègrent, les radiations qu'ils émettent infligent des dommages potentiellement irréparables aux cellules cancéreuses. Il existe différents types de traitement par RIV qui se distinguent par le vecteur biologique utilisé (Dash *et al.* 2013).

#### ***1.2.2.1 Radioisotopes à usage métabolique***

La thyroïde métabolise naturellement l'iode. Les premières utilisations de RIV ont eu pour objectif de traiter les cancers thyroïdiens en injectant de l'iode-131. Sur le même principe, le phosphore-32 et le strontium-89 peuvent aussi être utilisés sans vecteur biologique contre, respectivement, les cellules à prolifération rapide (Berlin 2000) et les cancers de la prostate avec métastase osseuse (Furubayashi *et al.* 2015).

#### ***1.2.2.2 Radiopeptidothérapie***

En radiopeptidothérapie, le vecteur biologique est un peptide, macromolécule biologique constituée d'acides aminés. Les peptides peuvent être couplés à des émetteurs de particules  $\beta^-$  : l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177. La radiopeptidothérapie est

principalement utilisée pour traiter les patients atteints de tumeurs neuroendocrines (Bodei *et al.* 2009), avec par exemple le  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC le  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

### **1.2.2.3 Radioimmunothérapie**

En radioimmunothérapie (RIT), le vecteur biologique est un anticorps monoclonal. Cette protéine est utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser des agents pathogènes. Les anticorps se fixent de manière spécifique sur un récepteur, ou épitope, localisé à la surface d'un antigène. Le terme monoclonal est employé pour qualifier les anticorps qui ne se lient qu'à un seul type de récepteur. Les premières utilisations d'anticorps monoclonaux en médecine nucléaire ont visé à la détection de tumeurs par scintigraphie (Goldenberg *et al.* 1978). De nos jours, ils sont aussi utilisés en thérapie.

En RIT clinique, deux radiopharmaceutiques ont obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des patients atteints de lymphomes non hodgkiniens. Il s'agit du Zevalin<sup>®</sup> (Cell Therapeutics Inc., Seattle, USA), anticorps ibritumomab tiuxetan marqué à l'yttrium-90 et le Bexxar<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline LLC, Delaware, USA), anticorps tositumomab marqué à l'iode-131 (Goldsmith 2010). Le lutécium-177 est aussi à l'étude pour le traitement contre les lymphomes non hodgkiniens (Blakkisrud *et al.* 2017).

Plusieurs émetteurs d'électrons Auger, parmi lesquels l'indium-111, l'iode-123 et l'iode-125 ont démontré leur potentiel dans le traitement de certains cancers (Kassis 2003, Aghevlian *et al.* 2017), comme ceux de types cérébraux (Kassis *et al.* 1998, Quang et Brady 2004) et ovariens (Bloomer et Adelstein 1977, Mattes et Goldenberg 2008).

À noter que le marquage par des émetteurs de particules  $\alpha$ , comme par exemple le bismuth-213 et le thorium-227 sont actuellement à l'étude (Read *et al.* 2014).

La RIT, comme les autres types de traitement de RIV, vise à maximiser l'énergie délivrée à la tumeur tout en épargnant au mieux les tissus sains. La sélectivité du traitement nécessite la combinaison d'un vecteur spécifique à la tumeur avec un radioisotope choisi notamment pour ses propriétés physiques.

### **1.2.3 Émetteurs de particules $\beta^-$ et d'électrons Auger pour la RIT**

Pour qu'un radioisotope soit exploitable en RIV, sa demi-vie doit être compatible avec la pharmacocinétique du vecteur biologique. D'un côté si la demi-vie est trop courte, un nombre trop important de désintégrations peut se produire avant que le radiopharmaceutique ne se fixe sur la tumeur. D'un autre côté, une demi-vie trop longue peut entraîner une irradiation de la tumeur avec un trop faible débit de dose absorbée.

Les caractéristiques des radiations émises par les radioisotopes font aussi partie des critères de sélection :

- Le transfert d'énergie linéique (TEL) des particules qui représente la quantité d'énergie transférée par les rayonnements ionisants par unité de distance. Il dépend du type de particule, de son énergie et du milieu traversé. Les effets radiobiologiques sont liés aux TEL des particules.
- Afin de minimiser l'irradiation des tissus sains au cours du traitement, les émetteurs de radiations de faible portée sont privilégiés : émetteurs de particules  $\alpha$  ou  $\beta^-$  ou d'électrons Auger (Figure 1.1).

Dans ce paragraphe, les propriétés physiques des émissions de particules  $\beta^-$  et d'électrons Auger sont détaillées.

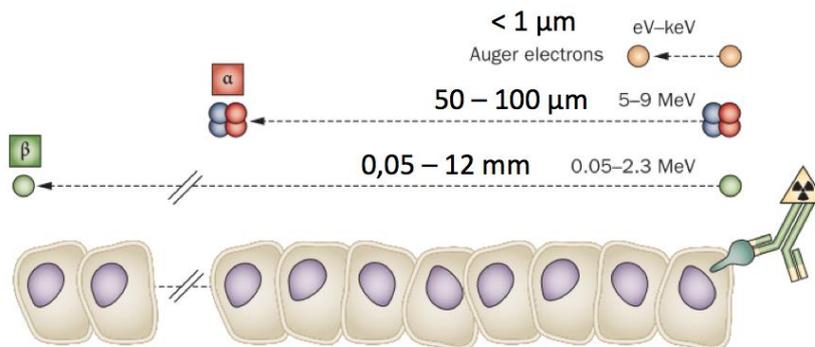


Figure 1.1. Énergies typiques des électrons Auger et des particules  $\alpha$  et  $\beta^-$  et les longueurs de trajectoire correspondantes. La longueur de trajectoire varie entre les particules. Pour les électrons Auger, elle est inférieure au diamètre cellulaire ; pour les particules  $\alpha$ , elle correspond à plusieurs diamètres cellulaires ; pour les particules  $\beta^-$ , elle représente jusqu'à une centaine de diamètres cellulaires (Pouget *et al.* 2011).

### 1.2.3.1 Désintégration $\beta^-$

Les désintégrations  $\beta^-$  adviennent dans les noyaux où les neutrons sont en excès. Dans cette configuration, il existe un déséquilibre entre les interactions de Coulomb et les interactions fortes. Sous l'effet de l'interaction faible, un neutron du noyau se transforme en proton. Cette transformation s'accompagne de l'émission d'une particule  $\beta^-$  (qui est en fait un électron) et d'un antineutrino :



L'énergie de désintégration  $Q$  est principalement partagée entre la particule  $\beta^-$  et l'antineutrino. Les particules  $\beta^-$  sont donc libérées avec une énergie comprise entre 0 et  $Q$ . Pour une désintégration donnée, l'énergie moyenne des particules  $\beta^-$  est  $\sim 40\%$  de l'énergie maximale. Typiquement, l'énergie moyenne est  $\sim 1 \text{ MeV}$ . D'après le NIST (« National Institute of Standards and Technology », Berger *et al.* 1998), la longueur de trajectoire correspondante dans l'eau liquide est  $\sim 4 \text{ mm}$ . Étant donné leurs énergies relativement faibles, les interactions des particules  $\beta^-$  se font avec des particules de même masse (c'est-à-dire les électrons atomiques), ce qui peut générer des grands angles de déviation.

En conséquence, les particules  $\beta^-$  suivent une trajectoire tortueuse dans la matière. Le TEL des particules  $\beta^-$  varie entre 0,2 et 4,0 keV/ $\mu$ m (Figure 1.2).

Les particules  $\beta^-$  possèdent des caractéristiques physiques qui les rendent efficaces pour le traitement des tumeurs dont la taille est de l'ordre du cm ou moins. Leurs longueurs de trajectoire sont suffisamment élevées pour irradier les cellules non ciblées, on parle alors de tirs croisés. Le ciblage de l'intégralité des cellules tumorales n'est donc pas indispensable. En même temps, ces longueurs de trajectoire sont suffisamment faibles pour que les irradiations des particules  $\beta^-$  soient restreintes au voisinage des points d'émission.

### 1.2.3.2 Émission d'électrons Auger

Les processus de capture électronique et de conversion interne sont à l'origine de l'émission d'électrons Auger.

#### 1.2.3.2.1 Capture électronique

Les captures électroniques se produisent dans les noyaux où les protons sont en excès. L'interaction répulsive de Coulomb entre les protons est trop importante par rapport à l'interaction forte attractive, générant ainsi un déséquilibre. La capture électronique est gouvernée par l'interaction faible entre un proton et un électron situé sur une couche interne du cortège électronique. Le proton absorbe alors l'électron et se transforme en neutron. En plus de cette transformation, la capture électronique est à l'origine de l'émission d'un neutrino :



L'électron ainsi absorbé laisse une place vacante dans une couche, généralement interne, du cortège électronique.

#### 1.2.3.2.2 Conversion interne

Les conversions internes concernent les noyaux dans un état excité. Une désexcitation se produit par interaction électromagnétique avec un électron de son cortège électronique, préférentiellement interne. Au cours de cette interaction, toute l'énergie de transition nucléaire est transmise à l'électron qui est alors émis avec une énergie cinétique  $W$  :

$$W = (E_i - E_f) - B_n \quad (1.3)$$

où  $E_i$  et  $E_f$  sont, respectivement, l'énergie de l'état initial et l'énergie de l'état final du noyau et  $B_n$  est l'énergie de liaison de l'électron dans l'orbitale  $n$ . La conversion interne

ne modifie ni le nombre de neutrons, ni le nombre de protons du noyau : on parle de transition isomérique. Contrairement à la désintégration  $\beta^-$ , les électrons émis par conversion interne ont une énergie bien définie. Généralement, elle est comprise entre quelques dizaines de  $keV$  et quelques centaines de  $keV$ . Selon la base de données du NIST (Berger *et al.* 1998), dans cette gamme d'énergie les électrons ont des longueurs de trajectoire allant de quelques dizaines de  $\mu m$  à quelques  $mm$ .

Comme pour la capture électronique, suite à une conversion interne, une place vacante est présente dans les couches internes du cortège électronique. Elle est à l'origine d'une cascade de phénomènes de désexcitation s'effectuant sous la forme de réarrangements électroniques. En effet, pour minimiser leur énergie, les électrons des niveaux plus élevés peuvent remplir la place vacante, libérant ainsi de l'énergie. Cette énergie peut :

- être à l'origine de l'émission d'un photon de désexcitation (photon de fluorescence), on parle alors de transition radiative,
- être transmise à un électron atomique, alors éjecté de l'atome, on parle d'électron Auger.

À noter que l'effet Auger ne fait pas intervenir d'auto-absorption du photon de fluorescence par l'atome qui l'émet. Ce processus est qualifié de non radiatif.

La transition Coster-Kronig est un cas particulier de transition Auger. La vacance est remplie par un électron de la même couche, mais d'une sous-couche d'énergie supérieure. Enfin, si en plus, l'électron Auger émis provient de la même couche on parle de transition super Coster-Kronig.

Les électrons Auger ont des énergies allant typiquement de quelques  $eV$  à quelques dizaines de  $keV$ . Ces énergies sont donc généralement plus faibles que celles des particules  $\beta^-$ , expliquant les propriétés différentes. Dans l'eau liquide, les trajectoires des électrons Auger sont encore plus tortueuses et sont caractérisées par des longueurs plus courtes, variant de quelques  $nm$  à quelques  $\mu m$  (Figure 1.1). Le TEL des électrons augmente quand l'énergie diminue (Figure 1.2). Les électrons Auger ont donc un TEL plus élevé qui varie de 4 à 26  $keV/\mu m$ .

Les émetteurs d'électrons Auger seraient adaptés au traitement des cellules isolées et des micrométastases. Lorsque de tels émetteurs sont fixés à des vecteurs biologiques qui se lient à l'acide désoxyribonucléique (ADN), leur radiotoxicité devient importante. De plus, leurs faibles longueurs de trajectoire permettent de minimiser l'irradiation des tissus sains.

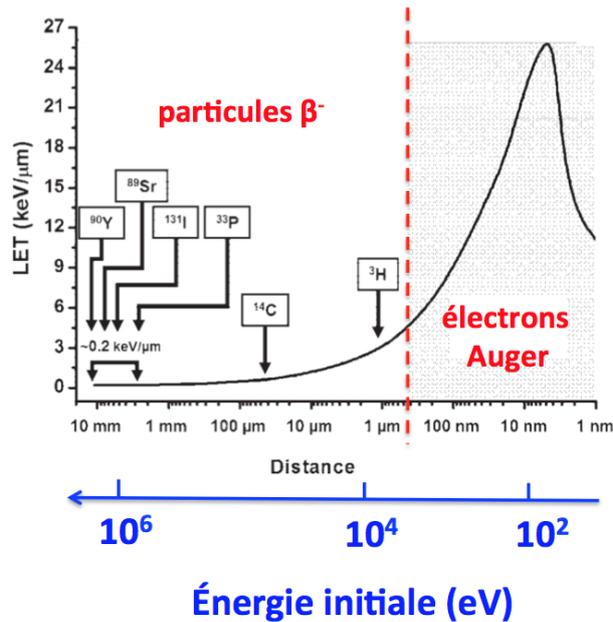


Figure 1.2. TEL des électrons en fonction de la distance parcourue et de l'énergie (Kassis et Adelstein 2005).

Le Tableau 1.1 résume les caractéristiques physiques des particules β<sup>-</sup> et des électrons Auger interagissant dans l'eau liquide.

Tableau 1.1. Quelques caractéristiques des particules β<sup>-</sup> et des électrons Auger dans l'eau liquide.

	Particules β <sup>-</sup>	Électrons Auger
Gamme d'énergie typique	Dizaine de <i>keV</i> - <i>MeV</i>	<i>eV</i> - dizaine de <i>keV</i>
Longueur de trajectoire	<i>μm</i> - <i>mm</i>	<i>nm</i> - <i>μm</i>
TEL ( <i>keV/μm</i> )	0,2 - 4,0	4 - 26
Forme de la trajectoire	Tortueuse	Tortueuse ++

La RIT exploite les longueurs de trajectoire faibles et les TEL élevés des particules β<sup>-</sup> et des électrons Auger. Lorsqu'ils traversent une tumeur, les dépôts d'énergie qu'ils génèrent sont à l'origine d'une série d'événements qui mènent éventuellement à la mort des cellules cancéreuses irradiées. Ces événements sont présentés dans la section suivante.

## 1.3 Interactions avec les tissus biologiques

### 1.3.1 Étapes temporelles

Les effets des rayonnements sur les organismes biologiques sont classiquement rangés en différentes étapes temporelles allant de la phase physique aux effets biologiques.

### 1.3.1.1 Étape physique

L'étape physique prend place dans les  $10^{-15}$  premières secondes des irradiations. Les électrons, particules chargées, interagissent avec les entités chargées de la matière qu'ils traversent : le noyau atomique et les électrons du cortège électronique. Ces interactions découlent de la force de Coulomb.

Les interactions entre les électrons incidents et les cibles nucléaires produisent des diffusions élastiques ou du bremsstrahlung. D'après Attix (Attix 1986), en dessous de  $10 \text{ MeV}$ , dans les matériaux avec un numéro atomique faible - tel que l'eau dont le numéro atomique équivalent est de 7,42 - ces effets sont insignifiants. En effet, aux énergies inférieures, les électrons ont une faible probabilité de traverser la barrière de potentiel créée par le nuage électronique. Dans cette étude, les interactions physiques des électrons se résument aux interactions avec les électrons atomiques ou moléculaires. Les processus physiques considérés sont les diffusions élastiques, les excitations électroniques et les ionisations.

#### 1.3.1.1.1 Diffusions élastiques

Au cours des diffusions élastiques (Figure 1.3), des transferts d'énergie très faibles (de l'ordre du  $\text{meV}$ ) se produisent. Souvent, on considère que l'énergie cinétique de l'électron reste inchangée. Malgré tout, ces interactions sont importantes car elles influent fortement sur la localisation des dépôts d'énergie générés par les électrons de basse énergie.

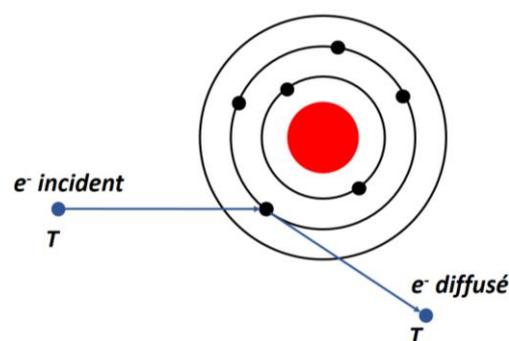


Figure 1.3. Diffusion élastique d'un électron incident sur un électron du cortège.

#### 1.3.1.1.2 Excitations électroniques

Les excitations électroniques et les ionisations sont des diffusions inélastiques : elles transfèrent de l'énergie dans la matière. Au cours d'une excitation électronique (Figure 1.4), l'électron incident d'énergie cinétique  $T$  transmet une partie de son énergie  $E_K$  à un électron du cortège électronique. Cette énergie est insuffisante pour éjecter l'électron de son atome.  $E_K$  correspond à l'énergie d'un niveau d'excitation de l'atome ou de la molécule. L'électron atomique ou moléculaire se retrouve alors dans un état excité (il change

d'orbitale). Après une excitation électronique, l'énergie  $T'$  de l'électron diffusé est donnée par :

$$T' = T - E_K \quad (1.4)$$

D'après les lois de conservation de l'impulsion et de l'énergie, l'électron incident subit une déviation angulaire. Par ailleurs, l'électron excité revient à l'état fondamental en émettant un photon de fluorescence.

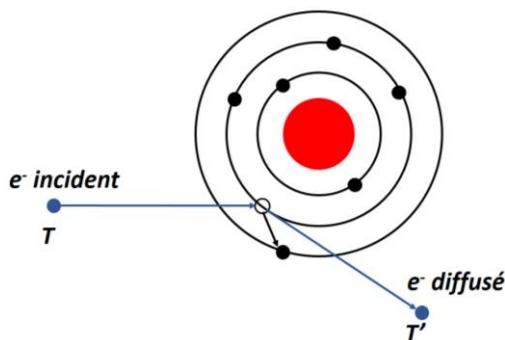


Figure 1.4. Excitation d'un électron atomique par un électron incident.

### 1.3.1.1.3 Ionisations

Au cours d'une ionisation (Figure 1.5), l'électron incident transmet une énergie  $E$  à un électron du cortège électronique. Elle est supérieure à l'énergie de liaison,  $B_n$ , de l'orbitale  $n$  où l'électron est localisé. Ce dernier est alors éjecté de l'atome ou de la molécule et possède une énergie cinétique  $W$ . Suite à une ionisation, l'énergie de l'électron diffusé s'écrit :

$$T' = T - W - B_n \quad (1.5)$$

où l'énergie de l'électron éjecté est donnée par :

$$W = E - B_n \quad (1.6)$$

En raison du principe d'exclusion de Pauli, l'électron primaire et l'électron secondaire sont indiscernables. En conséquence, l'énergie cinétique de l'électron secondaire admet une limite supérieure  $W_{max}$  :

$$W_{max} = \frac{T - B_n}{2} \quad (1.7)$$

$W_{max}$  est donc plus important pour les couches externes que pour les couches internes. Par convention, suite à une ionisation, on désigne par « électron primaire » celui qui possède l'énergie cinétique la plus élevée, et par « électron secondaire » celui qui possède l'énergie cinétique la plus faible. L'application des lois de conservation de l'énergie et de l'impulsion entraîne l'apparition d'angles polaires et azimutaux :

- de diffusion pour l'électron primaire,
- d'éjection pour l'électron secondaire.

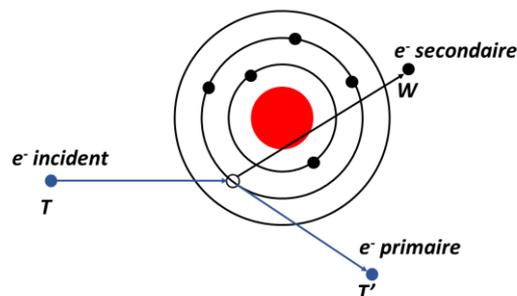


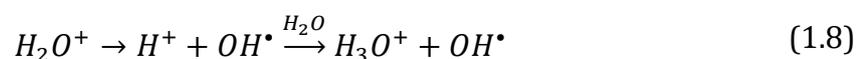
Figure 1.5. Ionisation d'un atome par un électron incident.

Comme les captures électroniques et les conversions internes, les ionisations laissent une place vacante dans le cortège électronique de l'atome ou de la molécule. Un réarrangement du cortège est alors enclenché, aboutissant à l'émission d'électrons Auger et/ou de photons de fluorescence. L'ionisation est considérée comme le mécanisme fondamental par lequel les effets biologiques des rayonnements ionisants surviennent.

### 1.3.1.2 Étape physico-chimique

Les dépôts d'énergie générés au cours de la phase physique induisent des instabilités dans les cortèges électroniques. L'étape physico-chimique, qui s'étend jusqu'à  $10^{-12}$ s, regroupe l'ensemble des modifications électroniques, atomiques et moléculaires pour revenir à l'équilibre. En particulier, les molécules d'eau excitées ou ionisées se transforment, provoquant notamment l'apparition de radicaux libres dotés d'une grande réactivité chimique.

Les molécules d'eau ionisées  $H_2O^+$  se stabilisent suivant deux processus compétitifs. Elles peuvent se dissocier :



ou se recombiner avec l'électron qui en a été éjecté :

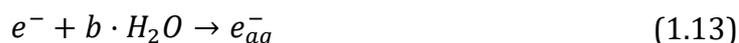


Les molécules d'eau excitées  $H_2O^*$  sont caractérisées par plusieurs canaux de désexcitation, parmi lesquels :





Dans l'eau, les électrons en dessous de  $\sim 8 \text{ eV}$  ne peuvent plus produire ni d'ionisation, ni d'excitation électronique. On parle d'électrons de sous-excitation. Ces électrons génèrent préférentiellement des diffusions élastiques. Cependant, ils perdent progressivement leur énergie au cours d'excitations rotationnelles et vibrationnelles, jusqu'à atteindre l'énergie de thermalisation, soit  $25 \text{ meV}$ . Les électrons thermalisés sont alors capturés par  $b$  molécules d'eau et convertis en électrons solvatés  $e_{aq}^-$  :



### 1.3.1.3 Étape chimique

Les espèces radiolytiques produites pendant l'étape physico-chimique diffusent aléatoirement dans le milieu et réagissent entre elles : c'est l'étape chimique. Celle-ci s'étend jusqu'à  $10^{-6} \text{ s}$ , au-delà on considère que la corrélation spatiale avec la trace de la particule incidente est perdue. Dans les zones où la concentration en espèces radiolytiques est élevée, des recombinaisons se produisent :



Dans les zones où la concentration en espèces radiolytiques est faible, on observe des réactions des radicaux  $H^\bullet$  et  $OH^\bullet$  avec les molécules d'eau et les molécules organiques du milieu, comme par exemple l'ADN.

### 1.3.1.4 Étape biologique

Après l'exposition à des rayonnements ionisants, la réponse d'une cellule aux irradiations se fait en plusieurs étapes. La cellule déclenche différents processus enzymatiques pour détecter la présence de dommages à l'ADN. Cette détection provoque une cascade de signalisations qui empêche la cellule de passer à son cycle suivant de prolifération. Les réplifications des molécules d'ADN endommagées sont ainsi évitées.

Les cellules sont dotées de plusieurs systèmes enzymatiques de réparation des lésions de l'ADN. Après qu'ils sont rentrés en action, le passage à la phase de réplification de l'ADN est à nouveau possible.

Mais, si le nombre de lésions est trop important, les cellules peuvent :

- poursuivre le processus de réparation au risque d'introduire des mutations en cas de mauvaise réparation, ce qui peut contribuer au processus de carcinogenèse,
- arrêter le cycle cellulaire et s'engager dans un processus de mort cellulaire.

### 1.3.2 Actions des rayonnements sur l'ADN

Les effets des rayonnements sur les cellules sont regroupés suivant deux catégories. Les effets directs sont causés, au cours de la phase physique, par les particules primaires et secondaires. Les effets indirects sont produits, au cours de la phase chimique, par les espèces radiolytiques et chimiques nouvellement créées.

Les dommages générés peuvent être localisés à différents endroits de la cellule. Plusieurs études ont mis en évidence la radiosensibilité importante de la membrane cellulaire et l'opportunité de cibler ce compartiment plutôt que le noyau en RIT (Pouget *et al.* 2008, Santoro *et al.* 2009). Cependant, en radiobiologie on considère souvent que ce sont principalement les modifications subies par l'ADN nucléaire qui expliquent les effets des rayonnements ionisants sur les cellules (Pouget et Mather 2001).

### 1.3.3 Évaluation des effets radiobiologiques des électrons de basse énergie

#### 1.3.3.1 Dose absorbée

La dose absorbée  $D$ , est un index objectif permettant de caractériser les effets biologiques d'une irradiation. Cette grandeur macroscopique, quantifie l'énergie déposée par unité de masse du milieu irradié :

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad (1.17)$$

La dose absorbée s'exprime en  $Gy$ ,  $\bar{\epsilon}$  est l'énergie moyenne déposée dans un volume élémentaire, et  $m$  est la masse de volume élémentaire.

#### 1.3.3.2 Relation dose absorbée-effet

La survie cellulaire est l'observation biologique de référence pour l'évaluation des effets des radiations. En pratique, la fraction de cellules survivantes à une irradiation est déterminée en fonction de la dose absorbée. On considère comme cellules survivantes celles capables de se diviser au-delà de 50 cellules filles. Le modèle mathématique qui s'ajuste le mieux aux courbes de survie des cellules en fonction de la dose absorbée  $S(D)$  est le plus souvent le modèle linéaire-quadratique :

$$S(D) = e^{(-\alpha \cdot D - \beta \cdot D^2)} \quad (1.18)$$

$\alpha$  et  $\beta$  sont des coefficients qui dépendent de plusieurs paramètres, parmi lesquels le type de cellule et le cycle cellulaire. Les coefficients  $\alpha$  et  $\beta$  se rapportent respectivement aux lésions létales et aux lésions sublétales. Le rapport ( $\alpha/\beta$ ) donne une indication de leur importance relative dans la mortalité cellulaire.

Les codes Monte-Carlo représentent la méthode de référence dans les calculs de grandeurs dosimétriques.

## 1.4 Modélisation Monte-Carlo du transport des électrons de basse énergie

La méthode Monte-Carlo désigne collectivement toutes les techniques qui utilisent la génération de nombres aléatoires pour calculer une grandeur. Les tirages de nombres aléatoires permettent d'échantillonner des distributions de probabilité caractéristiques du problème.

Au cours de la deuxième partie du XX<sup>ème</sup> siècle, la méthode Monte-Carlo a connu une utilisation croissante, poussée par la disponibilité grandissante des ordinateurs et des ressources de calcul. De nos jours, les simulations Monte-Carlo trouvent de nombreuses applications (Kroese *et al.* 2014), par exemple dans les assurances, la finance ou encore la météorologie et tous les domaines des sciences. En particulier, de nombreux codes Monte-Carlo destinés spécifiquement au transport des particules, sont disponibles de nos jours.

### 1.4.1 Principe des simulations Monte-Carlo du transport des particules dans la matière

La capacité des codes Monte-Carlo à fournir des résultats précis est liée au réalisme des données d'entrée, qui, pour le transport des particules, sont les sections efficaces d'interaction rayonnement-matière. Les sections efficaces sont reliées aux lois de probabilité d'interaction du rayonnement dans la matière. Au cours des simulations, l'histoire d'une particule se résume à une série de segments aussi appelés des pas. Les sections efficaces sont utilisées pour déterminer à chaque pas :

- la distance entre deux interactions, aussi appelée libre parcours,
- le type de processus physique engendré au cours de l'interaction,
- l'énergie déposée, ainsi que les angles de déviation et d'éjection,
- la création éventuelle d'au moins une particule secondaire, ainsi que l'énergie et la direction associées.

Pour illustrer cette procédure, considérons le transport d'un électron de basse énergie traversant un milieu homogène. Au cours de la simulation Monte-Carlo, cet électron peut générer trois types de processus discrets : des ionisations, des excitations électroniques et des diffusions élastiques.

La section efficace totale  $\sigma_{tot}(T)$  permet de calculer le libre parcours moyen  $\overline{\lambda(T)}$  de l'électron d'énergie cinétique  $T$  :

$$\overline{\lambda(T)} = \frac{1}{N \cdot \sigma_{tot}(T)} \quad (1.19)$$

où  $N$ , le nombre d'entités (atomes, molécules,...) par unité de volume dans le milieu homogène est donné par :

$$N = \frac{A}{\rho \cdot N_A} \quad (1.20)$$

avec  $A$  la masse molaire en  $g \cdot mol^{-1}$  et  $\rho$  la masse volumique du milieu en  $g \cdot cm^{-3}$ . Enfin,  $N_A = 6,022 \cdot 10^{23} mol^{-1}$  est le nombre d'Avogadro.

La probabilité que l'électron d'énergie  $T$  ait un libre parcours  $L$  s'écrit :

$$P(L) = \frac{1}{\overline{\lambda(T)}} \cdot e^{-L/\overline{\lambda(T)}} \quad (1.21)$$

Le libre parcours,  $\lambda$ , de l'électron est alors sélectionné, après tirage d'un nombre aléatoire  $R_1 \in [0; 1]$  :

$$\int_0^\lambda \frac{1}{\overline{\lambda(T)}} \cdot e^{-L/\overline{\lambda(T)}} \cdot dL = R_1 \quad (1.22)$$

Et donc :

$$\lambda = -\overline{\lambda(T)} \cdot \ln(R_1) \quad (1.23)$$

Le libre parcours de l'électron d'énergie  $T$  est alors déterminé. Ensuite, le type d'interaction est sélectionné à partir des sections efficaces partielles de chaque processus :  $\sigma_{ion}(T)$  pour l'ionisation,  $\sigma_{exc}(T)$  pour l'excitation électronique et  $\sigma_{elas}(T)$  pour la diffusion élastique. On a donc :

$$\sigma_{tot}(T) = \sigma_{ion}(T) + \sigma_{exc}(T) + \sigma_{elas}(T) \quad (1.24)$$

Considérons une interaction de type  $i$ , dont la section efficace partielle est  $\sigma_i(T)$ . La probabilité  $P_i(T)$  qu'un électron d'énergie  $T$  génère une interaction de type  $i$  est donnée par :

$$P_i(T) = \frac{\sigma_i(T)}{\sigma_{ion}(T) + \sigma_{exc}(T) + \sigma_{elas}(T)} = \frac{\sigma_i(T)}{\sigma_{tot}(T)} \quad (1.25)$$

Un deuxième nombre aléatoire  $R_2 \in [0; 1]$  est alors tiré. Trois cas de figure sont possibles :

- $R_2 \leq \sigma_{ion}(T)/\sigma_{tot}(T)$ , alors une ionisation est générée,

- $\sigma_{ion}(T)/\sigma_{tot}(T) < R_2 \leq [\sigma_{ion}(T) + \sigma_{exc}(T)]/\sigma_{tot}(T)$ , alors une excitation électronique est générée,
- $[\sigma_{ion}(T) + \sigma_{exc}(T)]/\sigma_{tot}(T) < R_2$ , alors une diffusion élastique est générée.

Si le processus choisi est une ionisation ou une excitation électronique, une procédure semblable est répétée pour définir quel niveau est impliqué.

Suite à une ionisation, l'orbitale moléculaire ou atomique ionisée est sélectionnée à partir de la section efficace partielle de chaque orbitale. L'énergie transférée  $E$  par l'électron primaire au milieu est échantillonnée à partir des sections efficaces d'ionisation différentielles en énergie. L'énergie de l'électron primaire  $T'$  est donnée par  $T' = T - E$ . L'énergie de l'électron secondaire,  $W$ , est donnée par  $W = E - B_n$ , où  $B_n$  est l'énergie de liaison de l'orbitale ionisée. Les angles de déviation de l'électron primaire et d'éjection de l'électron secondaire sont généralement choisis de manière à respecter les lois de conservation de l'impulsion et de l'énergie. Suite à une ionisation, l'atome ou la molécule se désexcite : des photons de fluorescence et/ou des électrons Auger sont émis suivant des lois de probabilités propres aux matériaux.

Dans le cas de l'excitation électronique, le niveau excité, d'énergie  $E_K$ , est déterminé en fonction de la section efficace partielle de chaque niveau. L'énergie de l'électron diffusé  $T'$  est alors donnée par  $T' = T - E_K$ . Les angles de déviation de l'électron diffusé sont choisis de manière à respecter les lois de conservation de l'impulsion et de l'énergie.

Enfin, suite à une diffusion élastique, l'angle polaire de déviation est échantillonné à partir des sections efficaces de diffusion élastique différentielles en angle. L'angle azimutal est sélectionné suivant une distribution uniforme.

Pour un électron primaire ou secondaire donné, cette procédure est répétée tant que son énergie est supérieure au seuil de suivi.

La Figure 1.6 résume les principales étapes de la procédure de la simulation Monte-Carlo des interactions des électrons, au cours de la phase physique. Dans cet organigramme simplifié,  $T$  représente l'énergie cinétique de l'électron incident au début de la procédure et  $E_{seuil}$  l'énergie de coupure pour le suivi des électrons dans la phase physique. Cette dernière énergie correspond généralement à l'énergie du premier niveau excité (c'est-à-dire le niveau d'excitation électronique de plus basse énergie, qui dans le cas de l'eau liquide est généralement de l'ordre de  $\sim 8$  eV). En dessous de cette énergie, les électrons dans l'eau ne peuvent plus générer ni d'ionisation, ni d'excitation électronique. Les grandeurs  $\overline{\lambda(T)}$  et  $\lambda$  représentent respectivement le libre parcours moyen de la particule et le libre parcours sélectionné. Dans le cas où l'interaction choisie est une ionisation,  $E$  représente l'énergie transférée. Aussi,  $\theta_1$  et  $\phi_1$  sont respectivement l'angle polaire et l'angle azimutal de déviation de l'électron primaire. De la même manière,  $\theta_2$  et  $\phi_2$  représentent respectivement l'angle polaire et l'angle azimutal d'éjection de l'électron secondaire. Dans le cas de l'excitation électronique,  $E_K$  est l'énergie du niveau excité,  $\theta$  et  $\phi$  re-

présentent respectivement l'angle polaire et l'angle azimutal de diffusion. Enfin, si l'électron produit une interaction élastique,  $\theta$  et  $\phi$  représentent respectivement l'angle polaire et l'angle azimutal de déviation.

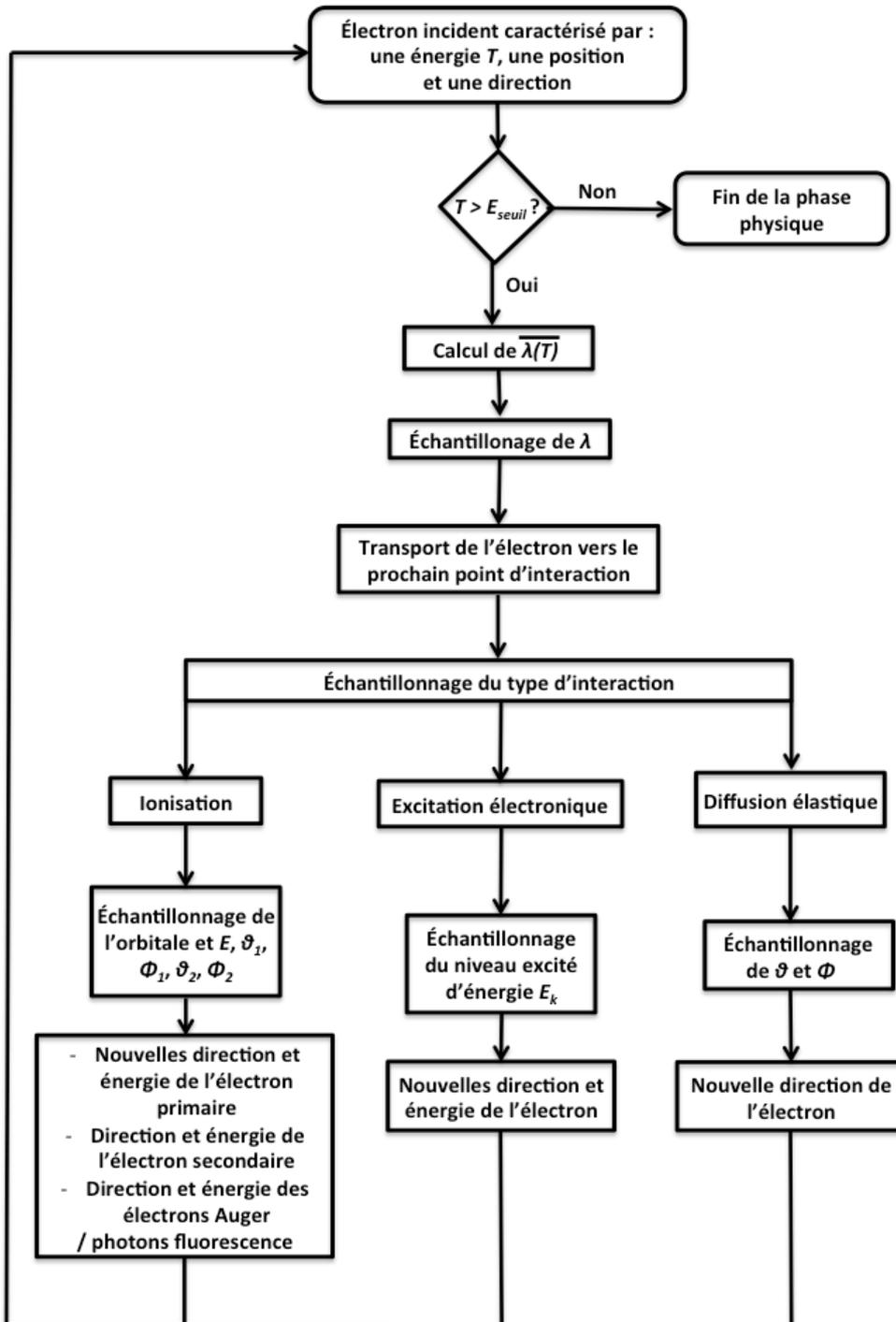


Figure 1.6. Organigramme simplifié de la simulation Monte-Carlo de l'étape physique d'un électron de basse énergie dans l'eau liquide.

## 1.4.2 Différentes classes de codes

### 1.4.2.1 Codes pour les simulations condensées et mixtes

Le principe de simulation sous-entendu au paragraphe précédent (1.4.1) était assez simple : les interactions sont simulées individuellement. La simulation individuelle des interactions des photons n'est pas spécialement très consommatrice en temps de calcul, ces particules générant peu d'interactions avant de disparaître. En revanche, la simulation individuelle des interactions des électrons requiert des temps de calculs importants. En effet, ces particules perdent peu d'énergie au cours des interactions inélastiques et génèrent de nombreuses interactions élastiques. En conséquence, d'autres techniques de simulation sont extensivement utilisées.

La technique de l'histoire condensée permet de minimiser les temps de calcul. Elle est généralement employée pour simuler les interactions des électrons. Les codes qui emploient cette technique découpent l'histoire de l'électron en étapes à l'intérieur desquelles plusieurs interactions sont regroupées. L'électron se déplace en ligne droite le long d'une étape. Les effets globaux des interactions sur plusieurs paramètres sont calculés à chaque étape :

- l'angle de déviation, représente la moyenne de l'ensemble des déflexions. Il est calculé à la fin de l'étape. Pour cela, diverses théories de diffusions multiples sont disponibles,
- le déplacement latéral par rapport à la position initiale est déterminé à partir de corrections,
- la perte d'énergie est calculée dans l'approximation du ralentissement continu à partir du pouvoir d'arrêt de la particule. La perte d'énergie est alors continue le long d'une étape.

Dans la publication la plus influente traitant des simulations condensées, Martin J. Berger (Berger 1963) a proposé de classer les codes Monte-Carlo en deux catégories : les codes de classe I et de classe II. Depuis, cette convention a largement été reprise dans la littérature.

#### 1.4.2.1.1 Codes de classe I – simulations condensées

Les codes de classe I emploient uniquement la technique de l'histoire condensée : aucune interaction n'est simulée individuellement. La perte d'énergie est calculée à partir du pouvoir d'arrêt non restreint : la production d'électron secondaire n'est pas prise en compte.

#### **MCNP (Monte Carlo N-Particle transport code)**

MCNP, un code de classe I, est une plate-forme logicielle Monte-Carlo développée en FORTRAN 90 (Briesmeister 2000). Il est désormais maintenu au Los Alamos National

Laboratory (<https://mcnp.lanl.gov/>). Son origine remonte au projet Manhattan. Depuis, de nombreuses versions de MCNP ont vu le jour. Parmi celles-ci, MCNP6 (Goorley *et al.* 2012) qui est capable de simuler 34 types de particules et plus de 2000 ions dans un intervalle d'énergie de 1 *keV* à 100 *GeV*. MCNP6 a donc des applications dans des domaines variés, tels que la conception de réacteurs nucléaires, la radioprotection ou la dosimétrie.

#### 1.4.2.1.2 Codes de classe II – simulations mixtes

Les codes de classe II nécessitent la définition de valeurs seuils en énergie et en angle. Les événements « faibles » sont caractérisés par une perte d'énergie et/ou une déviation angulaire inférieures à ces seuils. De tels événements sont regroupés à l'intérieur d'une étape, dans laquelle l'énergie est déposée suivant l'approximation du ralentissement continu. L'étape se termine par un événement « catastrophique », caractérisé par une perte d'énergie et/ou une déviation angulaire supérieures aux seuils définis, ainsi que par la production d'un électron secondaire. À l'intérieur d'une étape, aucun événement « catastrophique » n'est produit. Ces événements sont simulés individuellement.

##### **EGSnrc (Electron Gamma Shower)**

EGSnrc (Kawrakow 2000) est un code Monte-Carlo généraliste de classe II ([http://www.nrc-cnrc.gc.ca/eng/solutions/advisory/egsnrc\\_index.html](http://www.nrc-cnrc.gc.ca/eng/solutions/advisory/egsnrc_index.html)). Il s'agit d'une version améliorée du logiciel EGS4 (Nelson *et al.* 1985). Il se compose de plusieurs fichiers écrits en FORTRAN, C et C++. Le NRC (National Research Council) assure son développement dans un contexte de recherche et de développement pour la physique médicale. EGSnrc permet de modéliser les transports des électrons et des photons entre 1 *keV* et 10 *GeV*. Ce code est une référence dans le domaine de la recherche en physique médicale.

##### **Geant4 (GEometry And Tracking)**

Geant4 (Agostinelli *et al.* 2003, Allison *et al.* 2006, Allison *et al.* 2016) est une boîte à outils dédiée aux modélisations Monte-Carlo des interactions des particules dans la matière (<http://geant4.cern.ch/>). Le projet Geant4 a été initialisé par le CERN (Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire) et le KEK (Laboratoire de Physique des hautes énergies au Japon). Geant4 est une refonte de Geant3 (Brun *et al.* 1987) qui était développé en FORTRAN. Geant4 bénéficie de la grande flexibilité d'une technologie orientée objet grâce à son codage en C++. Cette flexibilité et la volonté d'amélioration continue de la communauté d'utilisateurs ont fait de Geant4 un code aux applications diversifiées, comme par exemple dans le spatial (Ivantchenko *et al.* 2012) et dans la physique médicale (Jan *et al.* 2004, Arce *et al.* 2008).

Geant4 était donc initialement adapté à la physique des hautes énergies. Sa validité a été étendue à des énergies plus basses grâce à l'implémentation d'une grande variété de modèles physiques. Par exemple, l'ensemble de modèles Livermore est certainement l'un des plus utilisés à présent pour le transport des photons et des électrons. Son domaine de validité s'étend de 250 *eV* à 100 *GeV*.

En plus de MCNP, EGSnrc et Geant4, il existe une grande variété de code Monte-Carlo appartenant aux classes I ou II (Tableau 1.2).

Tableau 1.2. Liste de codes Monte-Carlo utilisant l'approche de l'histoire condensée. Tableau issu de (Nikjoo *et al.* 2006).

Code	Particle	Medium	Energy range <sup>a</sup>	Reference
ETRAN	e <sup>-</sup> and photon	All	10 keV–1 GeV	Berger and Seltzer (1973)
EGS4	e <sup>-</sup> and photon	All	10 keV–1 GeV	Nelson et al. (1985)
FLUKA	p,n, meson	All	1 keV–GeV	Fasso et al. (2005)
GEANT4	p,n, meson	All	250 eV–GeV	Agostinelli et al. (2003)
MCEP	e <sup>-</sup> photon	All	1 keV–30 MeV	Uehara (1986)
MCNP5	n, photon, e <sup>-</sup>	All	See ref.	Goorley et al. (2003)
MCNPX	n, light ions	All	See ref.	Hendricks et al. (2005)
PENELOPE	e <sup>-</sup> and e <sup>+</sup>	All	100 eV–1 GeV	Salvat et al. (2003)
PHITS	HZE	All	MeV–GeV	Iwase et al. (2002)
PEREGRINE	e <sup>-</sup> and photon	All	Therapy beams	Hartmann Siantar and Moses (1998)
PTRAN	Protons	Water	<250 MeV	Berger (1993)
SRIM	All ions	All	keV–2 GeV/u	Ziegler et al. (2003)
SHIELD-HIT	1 < Z < 10	All	1 MeV/u–1 TeV/u	Gudowska et al. (2004)

#### 1.4.2.1.3 Performances et limites de la technique d'histoire condensée

Les processus de validations respectives des codes de simulation condensée ont montré des bons accords avec les données expérimentales, pour des énergies cinétiques relativement élevées (Sempau *et al.* 2003, Lechner *et al.* 2009). Néanmoins, aux basses énergies, la précision de ces codes est limitée par différents éléments :

- Le domaine d'application des théories de diffusions multiples est restreint aux petits angles de déviation (Goudsmit et Saunderson 1940). Cependant, les grands angles de déviation deviennent plus probables quand l'énergie des électrons diminue. De plus, ces théories négligent la contribution des interactions inélastiques, or celle-ci augmente quand l'énergie des électrons diminue.
- L'approximation du ralentissement continu est basée sur la formule de Bethe du pouvoir d'arrêt. Pour les électrons dans l'eau liquide, ce formalisme devient imprécis lorsque l'énergie des électrons est inférieure à 10 keV (Emfietzoglou *et al.* 2005).
- Les codes de classe I et II ont des énergies seuils variables pour le suivi des électrons. Dans l'eau liquide, en ordre de grandeur, les codes de classes I suivent les électrons jusqu'à ~10 keV, les codes de classe II jusqu'à ~100 eV – ~1 keV.
- Les codes de classe I négligent totalement la production des particules secondaires, en particulier les électrons. Les codes de classe II simulent les électrons secondaires issus d'interactions inélastiques avec un grand transfert d'énergie. En ce sens, ils proposent une description des irradiations qui est physiquement plus réaliste. Cette technique est aussi un rapprochement vers la simulation Monte-Carlo détaillée.

### 1.4.2.2 Codes de simulation détaillée

Les codes Monte-Carlo de simulation détaillée, aussi appelés codes de structure de trace, simulent individuellement chaque interaction de toutes les particules primaires et secondaires (jusqu'à un certain seuil en énergie). Ces codes fournissent une carte 3D précise des localisations des dépôts d'énergie, préalable aux simulations des phases chimique et biologique.

Les différents codes de simulation détaillée présentent aussi des énergies seuils variables pour le suivi des électrons. En ordre de grandeur, il est possible de suivre ces particules jusqu'à  $\sim 10$  eV, voire moins. De plus, il a été démontré que – malgré le principe d'incertitude de Heisenberg de la mécanique quantique qui prévoit que l'impulsion et la trajectoire des électrons ne sont pas bien définies en dessous de 1 keV (Thomson et Kawrakow 2011) – les codes Monte-Carlo de simulation détaillée donnent des résultats cohérents pour les électrons jusqu'à 100 eV et même jusqu'à 10 eV (Liljequist et Nikjoo 2014).

Pour résumer, les codes de structure de trace se distinguent des codes de classe I et II par :

- une simulation individuelle de toutes les interactions (jusqu'au seuil de suivi), s'affranchissant ainsi des approximations liées à la condensation des événements,
- l'opportunité de simuler les phases chimique et biologique qui succèdent à l'étape physique,
- des seuils de suivi considérablement plus bas.

Cette technique de simulation permet donc d'obtenir des résultats précis dans le domaine des basses énergies, là où les codes de classe I et II se révèlent incertains (Ballinger *et al.* 1992, Tajik-Mansoury *et al.* 2017). Ce constat est d'autant plus marqué quand le volume cible est petit, comme par exemple la cellule, son noyau ou encore l'ADN. Au cours de cette thèse, qui s'est inscrite dans un contexte d'étude des interactions des électrons de basse énergie, nous avons donc employé la technique Monte-Carlo de simulation détaillée.

Malgré des durées de simulation plus importantes, la simulation Monte-Carlo détaillée est un outil puissant qui a connu un essor important au cours des dernières décennies. De telle sorte qu'à ce jour, il existe une grande variété de codes Monte-Carlo qui rentrent dans cette catégorie. La plupart de ces codes sont dédiés à la radiobiologie et à la physique médicale.

En 2006, Nikjoo *et al.* ont publié un article de revue de codes Monte-Carlo de simulation détaillée (Nikjoo *et al.* 2006) qui fait encore référence à ce jour. Depuis, une partie de ces codes ont été mis à jour et de nouveaux codes ont été développés. Dans ce paragraphe, nous passons en revue une partie des codes de simulation détaillée qui simulent,

au moins, les interactions des électrons dans l'eau et éventuellement les biomolécules (notamment l'ADN). Étant donné la grande diversité de ces codes, cette revue n'est pas exhaustive, mais plutôt un échantillon représentatif des activités dans le domaine. Cette revue nous permettra de justifier l'emploi de Geant4-DNA au cours de cette thèse.

Chaque code est décrit suivant le même schéma, lorsque ces informations sont disponibles :

- signification du nom,
- langage de programmation, lieu/organisme de développement, site web, éventuel accès libre, maintenance,
- objectifs et applications,
- milieux, particules, intervalles d'énergie, processus physiques simulés,
- origine des modèles physiques d'ionisation, d'excitation électronique et de diffusion élastique dans l'eau. À noter que la plupart de ces modèles physiques sont détaillés dans le chapitre suivant,
- origine des modèles physiques ADN/biomolécules,
- désexcitation atomique,
- traitement des étapes physico-chimique, chimique et biologique,
- particularités.

#### 1.4.2.2.1 EPOTRAN (*Electron and POSitron TRANsport*)

EPOTRAN est un code Monte-Carlo privé de structure de trace, écrit en C (Champion *et al.* 2012). Depuis l'article de présentation en 2012, aucune publication n'a relaté d'éventuelle mise à jour. EPOTRAN est dédié à la description précise du parcours des électrons et des positons de très basse énergie dans l'eau liquide et gazeuse. Il a pour le moment été appliqué à la tomographie par émission de positon (TEP, Jødal *et al.* 2012). EPOTRAN permet le suivi des électrons et des positons entre  $7,4 \text{ eV}$  et  $10 \text{ keV}$  dans l'eau liquide et la vapeur. Pour le suivi des électrons, il prend en compte les diffusions élastiques, les excitations de type électronique, vibrationnel et rotationnel, les ionisations et l'attachement dissociatif.

Étant donné les basses énergies simulées, les effets relativistes n'ont pas été pris en compte dans les calculs des sections efficaces de ces processus. Les sections efficaces de diffusion élastique ont été calculées avec le modèle des ondes partielles (Champion 2003, paragraphe 2.1.3.1.1). EPOTRAN considère de faibles pertes d'énergie au cours des diffusions élastiques (de l'ordre du  $\text{meV}$ ). Les modèles physiques pour décrire les excitations électroniques proviennent d'une approche semi-empirique (Olivero *et al.* 1972).

Champion *et al.* (Champion *et al.* 2012) ont rappelé que la plupart des codes Monte-Carlo décrivent le processus d'ionisation au moyen de sections efficaces totales et différentielles simples. Quant à la cinétique, elle est établie à partir des lois de conservation de l'énergie et de l'impulsion. Dans EPOTRAN, la cinétique des ionisations est décrite par des

sections efficaces triplement différentielles en direction de l'électron diffusé et en direction et en énergie de l'électron éjecté. Ces sections efficaces ont été établies dans le cadre de la première approximation de Born (paragraphe 2.1.3.2). Suite à une ionisation de l'orbitale moléculaire la plus interne de la molécule d'eau, un électron Auger est créé.

EPOTRAN ne simule pas les phases physico-chimique, chimique et biologique des irradiations.

#### 1.4.2.2.2 IONLYS – IONLYS-IRT (*Independent Reaction Time*)

IONLYS (Cobut *et al.* 1998) est un code privé de simulation détaillée qui est développé par le « Groupe en sciences des radiations » du « Département de médecine nucléaire et de radiobiologie » de l'Université de Sherbrooke. Ce code est écrit en FORTRAN et fait encore l'objet de mises à jour (Islam *et al.* 2017). Jusqu'ici, il a principalement été employé pour étudier la radiolyse de l'eau dans différentes conditions (Meesungnoen et Jay-Gerin 2005, Kanike *et al.* 2015a, Kanike *et al.* 2015b). IONLYS remplace les programmes TRACELE et TRACPRO (Meesungnoen et Jay-Gerin 2005). Ces deux programmes, simulaient respectivement les interactions des protons entre 300 MeV et 100 keV et des électrons entre 150 keV et 0,2 eV dans l'eau liquide. L'étape physique des électrons se compose des processus de diffusion élastique, d'excitations de type électronique, plasmon, rotationnel et vibrationnel, d'ionisation, et d'attachement dissociatif.

Aux énergies inférieures à 200 eV, les sections efficaces totales de diffusions élastiques proviennent des données expérimentales de Danjo et Nishimura (Danjo et Nishimura 1985) pour la vapeur d'eau, tandis que les sections efficaces différentielles sont extraites des données semi-empiriques de Brenner et Zaider (Brenner et Zaider 1983, paragraphe 2.1.3.1.2). Au-dessus de 200 eV, les sections efficaces intégrées et différentielles de diffusion élastique ont été obtenues avec le modèle des ondes partielles (paragraphe 2.1.3.1.1).

Les sections efficaces d'excitation électronique ont été obtenues dans le cadre de l'approximation de Born (paragraphe 2.1.3.2) avec les données optiques de Heller (Heller *et al.* 1974). Le modèle de Rudd a été employé pour les sections efficaces d'ionisation (paragraphe 1.4.2.2.12). IONLYS modélise la production des électrons Auger seulement suite aux ionisations de la couche K. Ils sont alors traités comme des électrons secondaires de 500 eV. À noter que les photons de fluorescence ne sont pas générés.

La simulation de l'étape physique d'un électron primaire peut se terminer si une des trois conditions suivantes est satisfaite :

- l'électron a parcouru une longueur dans le milieu supérieure à une distance prédéfinie par l'utilisateur,
- l'électron produit un attachement avec une molécule d'eau,
- son énergie est inférieure à  $\sim 6,7$  eV.

L'étape physico-chimique est aussi simulée. À la fin de celle-ci, la distribution spatiale des espèces réactives est utilisée en tant que donnée d'entrée dans IONLYS-IRT afin de simuler la phase chimique des irradiations (Frongillo *et al* 1998, Plante 2011).

#### 1.4.2.2.3 *KITrack*

La plate-forme Monte-Carlo privée de simulation détaillée *KITrack* (Wiklund *et al.* 2011), écrite en C++, a été développée au « Karolinska Institutet » de Stockholm. Depuis la thèse de Kristin Wiklund en 2012 (Wiklund 2012), aucune publication ne fait état d'éventuelles mises à jour. *KITrack* vise à déterminer la qualité des faisceaux cliniques d'ions (Wiklund 2012), grâce à la modélisation précise du transport des électrons secondaires qu'ils génèrent. *KITrack* simule les ions légers et le transport des électrons entre 100 keV et 10 eV dans l'eau liquide. Les électrons simulés engendrent des diffusions élastiques, des excitations électroniques, des ionisations et des attachements dissociatifs.

Les sections efficaces de collision élastique ont été établies avec le modèle des ondes partielles (paragraphe 2.1.3.1.1) et prennent en compte les effets relativistes. Les sections efficaces de diffusion inélastique ont été calculées avec la première approximation de Born, proposée par Dingfelder (Dingfelder *et al.* 1998, paragraphe 2.1.3.2). La fonction de perte d'énergie a été ajustée en utilisant les données optiques de Heller (Heller *et al.* 1974). Pour les électrons de basse énergie, les sections efficaces sont corrigées en prenant en compte les termes d'échange et de perturbation. Suite à une ionisation de la couche K, un électron Auger de 520 eV est émis de manière isotrope, avec une probabilité égale à 0,933.

Les étapes ultérieures à la phase physique ne sont pas prises en compte (Wiklund 2012).

#### 1.4.2.2.4 *KURBUC (Kyūshū University and Radiobiology Unit Code)*

*KURBUC* (Uehara *et al.* 1992) est un code privé de simulation détaillée à l'origine développé à l'université de Kyūshū au Japon et dans la « Radiobiological Unit » du « Medical Research Council » de Chilton en Angleterre. Son développement se fait à présent au sein du « Radiation Biophysics Group » du « Karolinska Institutet » à Stockholm ([ki.se/en/onkpat/hooshang-nikjoo-group](http://ki.se/en/onkpat/hooshang-nikjoo-group)). Ce code a été employé pour calculer des grandeurs microdosimétriques de base (Nikjoo *et al.* 2011, Liamsuwan *et al.* 2012) et pour étudier les dommages subis par l'ADN (Talei *et al.* 2013, Watanabe *et al.* 2015). Des modules distincts de *KURBUC* sont utilisés afin de modéliser les transports de différentes particules (Nikjoo *et al.* 2016) : *Kurbuc\_Neutron* pour les neutrons entre leur thermalisation et 100 MeV, *Kurbuc\_Proton* pour les protons entre 1 keV et 300 MeV, *Kurbuc\_Alpha* pour les particules  $\alpha$  entre 1 keV/u et 2 MeV/u et *Kurbuc\_Pits99* pour les ions aux énergies supérieures ou égales à 0,3 MeV/u. Aussi, *Kurbuc\_Electron* (Uehara *et al.* 1992) permet la simulation des électrons dans l'eau en phase vapeur entre 10 eV et 10 MeV. Kur-

buc\_e<sub>liq</sub> (Liamsuwan *et al.* 2012) peut simuler les interactions des électrons dans l'eau liquide entre 10 eV et 10 keV. Enfin, le module Kurbuc\_Chem permet d'étendre le suivi de ces particules jusqu'à 0,1 eV (Uehara et Nikjoo 2006). Les électrons dans l'eau génèrent des diffusions élastiques, des excitations électroniques et des ionisations.

Les sections efficaces de diffusion élastique dans l'eau liquide ont été calculées avec la formule de Rutherford (paragraphe 2.1.3.1.2) et les paramètres d'écran de Molière (Molière 1948). Les sections efficaces d'excitation électronique et d'ionisation ont été obtenues à partir de la première approximation de Born (paragraphe 2.1.3.2) et en utilisant la fonction de réponse diélectrique d'Emfietzoglou *et al.* (Emfietzoglou *et al.* 2005) basée sur les données optiques de Hayashi (Hayashi *et al.* 2000). KURBUC modélise l'émission isotrope d'électrons Auger émis depuis la couche interne.

Une fois l'étape physique achevée, le module Kurbuc\_Chem (Uehara et Nikjoo 2006) simule les phases physico-chimique et chimique des irradiations.

#### 1.4.2.2.5 LEPTS (*Low Energy Particle Track Simulation*)

LEPTS (Sanz *et al.* 2012, Blanco *et al.* 2013) est un code Monte-Carlo privé de simulation détaillée développé en C++. Ce code est encore maintenu et récemment Verkhovstev *et al.* ont présenté une nouvelle extension (Verkhovtsev *et al.* 2017). LEPTS a pour but d'évaluer précisément les modifications structurales subies par les molécules au cours de leurs irradiations. Il a été appliqué dans un contexte de curiethérapie (Fuss *et al.* 2011). LEPTS est compatible avec les plates-formes GAMOS (Geant4-based Architecture for Medicine-Oriented Simulations, Arce *et al.* 2008) et PENELOPE (Baró *et al.* 1995). Ces codes généralistes sont alors utilisés pour simuler les photons et les électrons d'énergie supérieure à 10 keV. En dessous de cette énergie, LEPTS procède au suivi des électrons primaires et secondaires, jusqu'à leur thermalisation, dans plusieurs matériaux (Fuss *et al.* 2014) : l'eau en phase gazeuse, le méthane (CH<sub>4</sub>), l'éthylène (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), le tétrahydrofurane (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O), l'hexafluorure de soufre (SF<sub>6</sub>) et la pyrimidine (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>). En plus, LEPTS permet le suivi des positons dans l'argon et des protons dans l'eau de 10 MeV jusqu'à thermalisation (Verkhovtsev *et al.* 2017). Les électrons peuvent générer des diffusions élastiques, des excitations de type électronique, rotationnel et vibrationnel, des ionisations, des dissociations en fragments neutres et des attachements électroniques.

Pour l'eau liquide, les sections efficaces élastiques différentielles et intégrées ainsi qu'inélastiques intégrées ont été établies de manière théorique avec la méthode du potentiel optique, basée sur le modèle des centres diffuseurs de Massey (Massey *et al.* 1969, paragraphe 2.2.2.1). Comme expliqué dans le paragraphe 2.2.2.1.1, dans ce formalisme, l'électron incident interagit avec les atomes moléculaires qui sont considérés isolés. Selon les auteurs, cette approche reste valable tant que l'énergie est supérieure à 100 eV. La méthode SCAR (Screened Corrected Additivity Rule) qui permet de prendre en compte les interactions entre l'électron et la molécule dans son ensemble a été appliquée, étendant ainsi la validité aux énergies plus basses.

Les sections efficaces totales et les sections efficaces partielles de chaque niveau d'ionisation et d'excitation de l'eau liquide proviennent de données expérimentales dans l'eau en phase gazeuse (Muñoz *et al.* 2008). Les spectres de perte en énergie, qui servent à calculer l'énergie transférée au milieu, proviennent également de données expérimentales. Après les ionisations, LEPTS simule l'émission d'électrons Auger.

Les auteurs ne font pas mention d'un traitement des phases chimique et biologique par LEPTS.

#### 1.4.2.2.6 *LlonTrack (Light Ion Track)*

LlonTrack (Fernández-Varea *et al.* 2012, Bäckström *et al.* 2013) est un code Monte-Carlo privé de simulation détaillée, développé en FORTRAN 77. Ce code fait encore l'objet de développements (Villegas *et al.* 2016a). L'objectif de LlonTrack est d'évaluer l'efficacité biologique relative de différents types d'irradiations en analysant les clusters de dépôts d'énergies qu'ils génèrent. LlonTrack a été appliqué dans des contextes de radiothérapie interne et de radiothérapie externe (Villegas *et al.* 2013, Villegas *et al.* 2014, Villegas *et al.* 2015, Villegas *et al.* 2016a, Villegas *et al.* 2016b, Villegas et Ahnesjö 2016c). Un premier sous-programme de LlonTrack simule le transport des ions légers  $H^+$ ,  $He^{2+}$  et  $C^{6+}$  d'énergie comprise entre  $1\text{ MeV}/u$  et  $300\text{ MeV}/u$  dans l'eau liquide. Le deuxième sous-programme est une version modifiée de PENELOPE/PenEasy (paragraphe 1.4.2.2.10). Il permet de modéliser le transport des électrons secondaires au-dessus de  $50\text{ eV}$ . Ces électrons génèrent des diffusions élastiques, des excitations électroniques, des ionisations et du bremsstrahlung.

Les sections efficaces de diffusion élastique de PENELOPE ont été conservées (paragraphe 1.4.2.2.10). À l'inverse, les sections efficaces d'ionisation de PENELOPE (paragraphe 1.4.2.2.10) ont été remplacées car elles sont affectées par deux approximations. La première vient de l'énergie transférée ainsi que de l'énergie des électrons primaires et secondaires qui sont discrétisées. La deuxième approximation vient d'une surestimation de l'énergie des électrons secondaires. Ces approximations sont détaillées dans le paragraphe sur PENELOPE (1.4.2.2.10). Les nouvelles sections efficaces d'ionisation mais aussi d'excitation électronique de LlonTrack ont été déterminées à partir du formalisme de Dingfelder (Dingfelder *et al.* 1998, Dingfelder *et al.* 2008, paragraphe 2.1.3.2). Suite à une ionisation de la couche K, LlonTrack simule les émissions d'électrons Auger et de photons de fluorescence.

LlonTrack ne prend pas en compte les étapes chimique et biologique des irradiations. Enfin, l'utilisation du module PENELOPE/penEasy permet de bénéficier du package de PENELOPE pour la définition de géométries.

#### 1.4.2.2.7 NASIC (*Nanodosimetry Monte Carlo Simulation Code*)

NASIC est un code Monte-Carlo privé de simulation détaillée (Li *et al.* 2015), développé en C++. Depuis l'article de 2015, aucune publication ne fait état de nouveaux développements. Cependant, un module simulant les processus de réparation de l'ADN serait en cours de développement (Chow 2017). Ce code a pour but d'évaluer la quantité et le type de cassures subies par les brins d'ADN au cours des irradiations. NASIC utilise Geant4-DNA (paragraphe 2.1) comme base, à laquelle de nouvelles sections efficaces ont été intégrées (Li *et al.* 2013). Il simule le transport des électrons dans une gamme d'énergie qui s'étend de 1 MeV, jusqu'à leur thermalisation dans l'eau liquide. Au cours de l'étape physique, les électrons génèrent des diffusions élastiques, des excitations de type électronique et vibrationnel ainsi que des ionisations.

Les sections efficaces de diffusion élastique sont identiques à celles de Geant4-DNA (paragraphe 2.1.3.1). Dans NASIC, six ensembles différents de sections efficaces d'ionisation et d'excitation électronique sont disponibles. Ils ont été établis dans le cadre de l'approximation de Born (Li *et al.* 2013, paragraphe 2.1.3.2). Ces six modèles ont été établis à partir données optiques expérimentales fournies soit par Heller (Heller *et al.* 1974), soit par Hayashi (Hayashi *et al.* 2000) et en utilisant trois modèles de dispersion différents.

Des modules de NASIC prennent en compte les étapes physico-chimique et chimique des irradiations. Ce code est aussi capable de simuler les dommages directs et indirects de l'ADN. En effet, il est équipé d'un module géométrique dans lequel deux modèles de l'ADN ont été construits : le premier est un modèle détaillé jusqu'au niveau atomique et le deuxième est un assemblage de volumes géométriques simples. Ce modèle simple est utilisé par le module « dommages ADN ». Ce dernier requiert l'ajustement de trois paramètres : le seuil en énergie pour la création d'une cassure de brin d'ADN, la capacité du milieu à neutraliser les radicaux libres et la probabilité pour un radical  $OH^\bullet$  d'induire une cassure simple brin.

#### 1.4.2.2.8 OREC (*Oak Ridge Electron transport Code*) - NOREC (*NIST-modified OREC*)

NOREC (Semenenko *et al.* 2003) est un code de structure de trace, écrit en C++ et disponible en téléchargement. Ce code est développé au « Oak Ridge National Laboratory » (ORNL), dans le Tennessee. NOREC est une mise à jour d'OREC (Hamm *et al.* 1985, Turner *et al.* 1988) dont les calculs de pénétration pour les électrons étaient trop faibles par rapport aux données de la littérature. Cette divergence a été attribuée au modèle de diffusion élastique employé. Depuis l'article de Semenko *et al.* (Semenenko *et al.* 2003), aucune publication n'a traité de mises à jour de NOREC. Ce code a été utilisé dans un contexte de RIT (Torres-García *et al.* 2006) et pour étudier l'utilisation de nanoparticules d'or en radiothérapie (Jones *et al.* 2010, Zabihzadeh *et al.* 2016). NOREC permet de simuler le transport des électrons dans l'eau liquide dans un intervalle d'énergie qui s'étend de

7,4 eV à 1 MeV (Semenenko *et al.* 2003). Les interactions inélastiques incluent les excitations de type électronique, collective, dissociative et plasmon, ainsi que l'ionisation.

Le NIST a publié la base de données ELAST (Berger *et al.* 1993). Ces données ont été calculées avec le modèle relativiste des ondes partielles (paragraphe 2.1.3.1.1), diffusées par un potentiel de Coulomb corrigé de constantes d'écran. Les données d'ELAST relatives aux atomes d'hydrogène et d'oxygène isolés ont été employées pour calculer les sections efficaces de diffusion élastique de NOREC.

Les sections efficaces d'ionisation et d'excitation électronique ont été calculées en utilisant la première approximation de Born (Ritchie *et al.* 1991, paragraphe 2.1.3.2). La fonction de réponse diélectrique de l'eau liquide utilisée provient des données expérimentales de Heller (Heller *et al.* 1974) et prend en compte un terme d'échange. La prise en compte de la désexcitation par émission d'électrons Auger suite à une ionisation n'est pas mentionnée.

Dingfelder *et al.* (Dingfelder *et al.* 2008) ont mené des simulations pour tester les performances de NOREC après la révision d'OREC. Ils ont montré un très bon accord avec les pouvoirs d'arrêt recommandés par, d'une part, l'ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurements) au-dessus de 10 keV (ICRU 1984) et, d'autre part, l'IAEA (International Atomic Energy Agency) en dessous de cette énergie.

NOREC simule les interactions des électrons individuellement, tant que leur énergie cinétique est supérieure à 10 eV. Entre 7,4 eV et 10 eV, des nouvelles positions et énergies sont attribuées aléatoirement aux électrons, suivant des distributions préalablement calculées avec des simulations Monte-Carlo détaillées. Cette procédure permet d'éviter les temps de calcul trop importants causés par le grand nombre de diffusions élastiques dans ce domaine d'énergie.

Après la phase physique, les distributions spatiales des molécules d'eau excitées et ionisées, ainsi que des électrons de sous-excitation peuvent être employées en tant que données d'entrée dans d'autres codes Monte-Carlo capables de simuler la phase chimique des irradiations. Les descriptions des phases chimique et biologique ne sont en effet pas incluses dans NOREC.

#### 1.4.2.2.9 PARTRAC (PARTicle TRACKs)

PARTRAC est un code Monte-Carlo privé de simulation détaillée, codé en FORTRAN. Ce code, initialement développé au « National Research Center for Environment and Health » (Friedland *et al.* 1998), est désormais mis à jour au centre de recherche « Helmholtz Zentrum München » de Munich (Schmitt *et al.* 2016, Friedland *et al.* 2017). L'objectif des développeurs est d'évaluer les conséquences biologiques des expositions aux faibles doses absorbées, aux faibles débits de dose absorbée et aux types d'expositions pour lesquelles aucune donnée épidémiologique n'est disponible (par exemple pour les

missions vers Mars) (Friedland *et al.* 2003). Au cours de l'étape physique, plusieurs modules distincts interviennent. Ils modélisent, séparément, les transports dans l'eau liquide des photons, des protons et des particules  $\alpha$  entre 1 *keV* et 1 *GeV*, des ions entre 10 *keV/u* et 1 *GeV/u* et des électrons entre 1 *eV* et 10 *MeV*. Ces derniers génèrent des diffusions élastiques, des excitations de type électronique, vibrationnel et de phonon et des ionisations dans l'eau liquide (Friedland *et al.* 2003, 2011). Les ionisations de l'ADN sont aussi prises en compte.

Comme pour NOREC, les sections efficaces de diffusion élastique pour les électrons d'énergie supérieure à 1 *keV* proviennent des données du NIST (Berger *et al.* 1993).

Les sections efficaces d'ionisation et d'excitation électronique des électrons avec une énergie supérieure à 10 *keV* ont été calculées dans le cadre de l'approximation de Bethe relativiste (paragraphe 2.2.2.3). Aux énergies inférieures à 10 *keV*, elles ont été obtenues dans le cadre de l'approximation de Born (paragraphe 2.1.3.2). Pour les matériaux en phase condensée, la fonction de réponse diélectrique a été obtenue à partir des données optiques expérimentales de Heller (Heller *et al.* 1974). Aux énergies inférieures à 500 *eV*, des corrections sont apportées par un terme d'échange. PARTRAC tient compte du processus de désexcitation avec la production d'électrons Auger et de photons de fluorescence.

Dans PARTRAC, l'ADN a été modélisée avec une précision atomique (Friedland *et al.* 1998). Les particules primaires et secondaires du rayonnement peuvent générer des cassures simple et double brin ainsi que des fragments d'ADN. Pour certains composants de l'ADN (l'adénine, la cytosine, la guanine, la thymine et le squelette désoxyribose-phosphate), deux ensembles alternatifs de sections efficaces d'ionisation ont été intégrés (Bernhardt et Paretzke 2003). Un ensemble a été obtenu en utilisant l'approximation Binary-Encounter-Bethe (BEB, paragraphe 2.2.2.3), alors que le deuxième provient du formalisme de Deutsch-Märk (Probst *et al.* 2001). Un très bon accord a été mis en évidence entre ces deux approches (Bernhardt et Paretzke 2003). D'après Friedland *et al.* (Friedland *et al.* 2011), le remplacement des sections efficaces de l'eau par les sections efficaces de l'ADN, a un effet limité sur les quantités de cassures simple et double brin calculées.

À la fin de la phase physique, un module distinct simule les étapes physico-chimique et chimique. Les espèces chimiques ainsi créées peuvent éventuellement endommager l'ADN. Une fois cette étape terminée, les processus de réparation et de mort cellulaire sont aussi modélisés (Friedland *et al.* 2010, Friedland *et al.* 2012).

#### 1.4.2.2.10 PENELOPE (*PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons*)

PENELOPE ([oecd-nea.org/dbprog/courses/peneloperef.html](http://oecd-nea.org/dbprog/courses/peneloperef.html)) est un code de simulation Monte-Carlo généraliste (Baró *et al.* 1995) disponible en téléchargement et open-source. Il est développé à l'université de Barcelone et distribué par l'AEN (Agence

pour l'Énergie Nucléaire). PENELOPE se compose de sous-programmes écrits en FORTRAN 77 pour la plupart (le restant est écrit en FORTRAN 90). Il est encore maintenu et la dernière version publique, PENELOPE-2014, a été délivrée en 2015 (Salvat 2015). Ce code est extensivement utilisé pour des applications de physique médicale comme par exemple en radiothérapie externe (Benmakhlouf *et al.* 2014) et interne (Audicio *et al.* 2011) et en TEP (Sánchez-Crespo *et al.* 2004). Cinq paramètres d'entrée fixés par l'utilisateur à des valeurs spécifiques permettent de procéder à des simulations détaillées. En changeant ces paramètres, PENELOPE est utilisé de manière condensée, permettant de réduire les temps de calculs. Ce code est capable de simuler le transport des photons, des électrons et des positons de 50 *eV* à 1 *GeV* dans les matériaux de numéro atomique compris entre 1 et 98, ainsi que dans les matériaux composés. Pour les électrons, les interactions incluent la diffusion élastique, l'excitation électronique, l'ionisation et le bremsstrahlung.

Les sections efficaces de diffusion élastique proviennent du modèle des ondes partielles (paragraphe 2.1.3.1.1) appliqué aux atomes isolés, en tenant compte des corrections relativistes. Ces données ont été obtenues en supposant que les atomes génèrent un potentiel statique. Bien que les sections efficaces de diffusion élastique descendent jusqu'à 50 *eV*, Salvat *et al.* (Salvat *et al.* 2011) ont averti que leur fiabilité est limitée en dessous de 1 *keV*. En effet, lorsque l'énergie cinétique - et donc la vitesse - des électrons incidents décroît, ils induisent une polarisation des atomes cibles. Le champ électrique créé par cette polarisation agit en retour sur les électrons incidents et le potentiel d'interaction est alors modifié (paragraphe 2.1.3.1.1).

Deux limitations de PENELOPE dans les traitements des ionisations ont été mises en évidence (Bernal et Liendo 2009, Fernández-Varea *et al.* 2012). La première vient des sections efficaces de collisions inélastiques qui ont été calculées à partir de forces d'oscillateur optique représentées par un modèle discret. Cette approche implique, au cours d'une ionisation, une discrétisation de l'énergie transférée, mais aussi des énergies de l'électron primaire et de l'électron secondaire. La deuxième limitation vient du calcul du bilan énergétique des ionisations, dans la situation d'une collision proche pour laquelle l'énergie seuil de suivi de l'électron est supérieure à l'énergie de liaison. L'énergie cinétique attribuée à l'électron secondaire est égale à l'énergie qui lui a été transférée par l'électron incident, sans en soustraire son énergie de liaison dans la molécule. L'énergie de l'électron secondaire est alors surestimée. En raison de ces deux imprécisions dans le traitement des ionisations, PENELOPE, utilisé en mode de simulation détaillée, a une capacité limitée à modéliser précisément le transport des électrons de basse énergie (Bernal et Liendo 2009, Fernández-Varea *et al.* 2012). Suite aux ionisations, PENELOPE génère les processus de relaxation par émissions d'électrons Auger et de photons de fluorescence.

PENELOPE ne prend pas en compte les étapes ultérieures à la phase physique des irradiations. Enfin, il est équipé du module PENGEOM (Almansa *et al.* 2016) qui permet de définir des géométries complexes.

#### 1.4.2.2.11 PTra (*Physikalisch-Technische Bundesanstalt track structure code*)

PTra (Grosswendt et Pszona 2002, Grosswendt 2002) est un code Monte-Carlo privé de simulation détaillée. Il est développé au PTB (Physikalisch-Technische Bundesanstalt) à Brunswick, en Allemagne. Ce code fait toujours l'objet de mises à jour (Bug *et al.* 2017). PTra est dédié aux études nanodosimétriques (Bug *et al.* 2014, Hilgers *et al.* 2014). Il permet de simuler les interactions des électrons entre 1 eV et 10 keV et des protons dans l'eau en phases vapeur et liquide. Pour les électrons, ces interactions incluent les diffusions élastiques, les excitations de type électronique et vibrationnel, les ionisations et les attachements dissociatifs. En plus, Bug *et al.* ont implémenté des sections efficaces pour les interactions des électrons entre 10 eV et 10 keV avec différents constituants de l'ADN. Ces données sont relatives au processus de diffusion élastique, d'excitation électronique et d'ionisation (Bug *et al.* 2017).

Pour l'eau liquide, aux énergies de 200 eV et moins, les sections efficaces de diffusion élastique différentielles sont tirées des données de Brenner et Zaider (Brenner et Zaider 1983). Aux énergies supérieures à 200 eV, les données de Grosswendt et Waibel ont été employées (Grosswendt et Waibel 1978). Les sections efficaces d'excitation électronique proviennent de l'approximation de Born (paragraphe 2.1.3.2) avec les données optiques de Heller (Heller *et al.* 1974). Dans PTra, deux modèles sont disponibles pour les sections efficaces d'ionisation dans l'eau liquide : le premier obtenu avec le modèle BEB (paragraphe 2.2.2.3) et le deuxième avec le modèle de Dingfelder (Dingfelder *et al.* 1998, paragraphe 2.1.3.2).

Après une ionisation de la couche L du phosphore ou de la couche K du carbone, de l'azote et de l'oxygène, un électron Auger est émis. Enfin, PTra ne simule pas les phases physico-chimique, chimique et biologique des irradiations.

#### 1.4.2.2.12 RITRACKS (*Relativistic Ion Tracks*) – RETRACKS (*Relativistic Electron Tracks*)

Les codes Monte-Carlo de simulation détaillée RITRACKS (Plante et Cucinotta 2008) et RETRACKS (Plante et Cucinotta 2009) écrits en C++ sont disponibles au téléchargement ([software.nasa.gov/software/MSO-25937-1](https://software.nasa.gov/software/MSO-25937-1)). Ils sont développés par la NASA et des mises à jour y sont encore apportées (Plante et Devroye 2017). Ces codes visent à étudier les conséquences biologiques liées à l'exposition au rayonnement cosmique. Celui-ci se compose de particules de charge et d'énergie élevées. De telles particules produisent des électrons secondaires dans une très large gamme d'énergie. Dans un premier temps, RITRACKS est utilisé pour simuler les ionisations et les excitations électroniques générées par les particules de charge et d'énergie élevées qui traversent l'eau liquide. Dans un deuxième temps, RETRACKS modélise le transport des électrons secondaires, dans un domaine d'énergie allant de 0,1 eV à 100 MeV (Plante et Cucinotta 2009). Les

processus physiques des électrons se composent de diffusions élastiques, d'excitations électroniques et de plasmons, d'ionisations, d'attachements dissociatifs et du bremsstrahlung.

Aux énergies inférieures à 200 eV, les sections efficaces intégrées de diffusion élastique proviennent des données expérimentales de Michaud et Sanche (Michaud et Sanche 1987). Les sections efficaces différentielles ont été calculées avec la formule semi-empirique de Brenner et Zaider (Brenner et Zaider 1983, paragraphe 2.1.3.1.2). Pour les électrons d'énergie supérieure à 200 eV, les sections efficaces de diffusion élastique ont été obtenues en utilisant le modèle de Rutherford (paragraphe 2.1.3.1.2).

Deux niveaux d'excitation électronique sont inclus dans RETRACKS, contre au moins cinq habituellement. Les sections efficaces différentielles sont extraites des données de Kutcher et Green (Kutcher et Green 1976). Pour les ionisations, il n'existe pas de modèle physique unique s'étendant de 10 eV à 100 MeV. En conséquence, les sections efficaces d'ionisation proviennent de deux formules semi-empiriques :

- De 10 eV à 50 keV, les sections efficaces différentielles proviennent de l'équation semi-empirique de Rudd (Rudd 1990), elle-même adaptée de l'équation de Mott. Cette équation tient compte de l'indiscernabilité de l'électron primaire et de l'électron secondaire.
- De 50 keV à 100 MeV, le modèle de Seltzer (Uehara *et al.* 1992) a été employé. Les sections efficaces différentielles en énergie cinétique de l'électron éjecté sont composées de deux termes : le premier pour les collisions proches et le deuxième pour les collisions distantes.

Les publications ne font pas état d'un éventuel traitement des phénomènes de désexcitation par émission d'électron Auger ou de photon de fluorescence.

Les phases physico-chimique et chimique peuvent être simulées. Une modélisation de l'ADN a été implémentée dans le code, ce qui permet de calculer les dommages directs et indirects subis par l'ADN.

#### 1.4.2.2.13 Autre code (nom du code introuvable)

Kai *et al.* ont présenté un code privé de simulation détaillé (Kai *et al.* 2014) qui a été développé au sein de la JAEA (Japan Atomic Energy Agency) et qui fait toujours l'objet de maintenances (Kai *et al.* 2015a). Ce code a pour le moment été utilisé pour estimer l'impact de la prise en compte de la dynamique des électrons de basse énergie sur les dommages de l'ADN (Kai *et al.* 2015b, Kai *et al.* 2016). La modélisation dynamique des irradiations implique que les évolutions temporelles de différentes grandeurs physiques associées aux irradiations (par exemple, les énergies moyennes des électrons primaires et secondaires) sont calculées à intervalles de temps réguliers (1 attoseconde  $\cdot 10^{-18}$  s - avec ce code). Les limites de validité du code ne sont pas explicitement précisées par les auteurs. Cependant, des tests ont été effectués entre 0,1 eV et 100 keV dans l'eau liquide

(Kai *et al.* 2016). Les diffusions élastiques, les excitations électroniques, vibrationnelles, rotationnelles et de phonons, les ionisations et les attachements dissociatifs sont simulés.

Les calculs des sections efficaces de diffusion élastique sont basés sur la théorie de Molière (Molière 1948). Les sections efficaces d'ionisation proviennent du modèle BEB (paragraphe 2.2.2.3) dans sa version relativiste (Kim *et al.* 2000). La théorie de Born (paragraphe 2.1.3.2) a permis de calculer les sections efficaces d'excitation électronique.

Le code simule aussi la force de Coulomb exercée par les molécules ionisées et les électrons du milieu sur les particules transportées. À chaque intervalle de temps, la vitesse et la position d'un électron sont déterminées. Ces calculs tiennent compte de la force de Coulomb, ainsi que des modifications cinétiques liées aux interactions éventuelles (Kai *et al.* 2014).

En raison de la force de Coulomb, les électrons secondaires peuvent être recombinaisonnés à l'ion parent  $H_2O^+$ . La molécule d'eau se retrouve alors dans un état excité. D'après les auteurs (Kai *et al.* 2014), il est envisageable que cette recapture joue un rôle majeur dans la production de dommages à l'ADN.

Les étapes chimique et biologique des irradiations ne sont pas prises en considération.

#### 1.4.2.2.14 Bilan

Le Tableau 1.3 rappelle des informations importantes relatives à tous les codes passés en revue au cours de ce chapitre :

- les particules définies,
- les milieux définis pour le transport des électrons,
- le domaine d'énergie des électrons,
- la publication de référence.

Deux autres codes de simulation détaillée, Geant4-DNA et CPA100, apparaissent dans ce tableau. Étant donné qu'ils ont été exploités au cours de cette thèse, ils seront présentés de manière plus détaillée au chapitre suivant.

Tableau 1.3. Quelques caractéristiques des codes Monte-Carlo de simulation détaillée présentés.

Code	Particules	Milieux définis pour les électrons	Gamme d'énergie des électrons (eau)	Référence
CPA100	Électrons, photons	Eau liquide, ADN	Thermalisation – 256 keV	(Terrissol et Beaudré 1990)
EPOTRAN	Électrons, positons	Eau liquide, vapeur	7,4 eV – 10 keV	(Champion <i>et al.</i> 2012)
Geant4-DNA	$\alpha$ et ses états de charge, H, électrons, ions, protons	Eau liquide	Thermalisation – 1 MeV	(Incerti <i>et al.</i> 2010)
IONLYS – IONLYS-IRT	Électrons, protons	Eau liquide	0,2 eV – 150 keV	(Cobut <i>et al.</i> 1998)
KITrack	Électrons, ions légers	Eau liquide	10 eV – 100 keV	(Wiklund <i>et al.</i> 2011)
KURBUC	$\alpha$ , électrons, ions, neutrons, protons	Vapeur, eau liquide	Liquide : 0,1 eV – 10 keV vapeur : 10 eV – 10 MeV	(Uehara <i>et al.</i> 1992)
LEPTS	Électrons, positons, protons	Vapeur, CH <sub>4</sub> , C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O, SF <sub>6</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	Thermalisation – 10 keV	(Sanz <i>et al.</i> 2012, Blanco <i>et al.</i> 2013)
LIonTrack	Électrons, ions légers, protons	Eau liquide	50 eV – ??	(Bäckström <i>et al.</i> 2013)
NASIC	Électrons	Eau liquide	Thermalisation – 1 MeV	(Li <i>et al.</i> 2015)
NOREC	Électrons	Eau liquide	7,4 eV – 1 MeV	(Semenenko <i>et al.</i> 2003)
PARTRAC	$\alpha$ , électrons, ions, photons, protons	Eau liquide, ADN	1 eV – 10 MeV	(Friedland <i>et al.</i> 1998)
PENELOPE	Électrons, photons, positons	Matériaux Z = 1 – 98+ composés	50 eV – 1 GeV	(Baró <i>et al.</i> 1995)
PTra	Électrons, protons	Vapeur, eau liquide, ADN	1 eV – 10 keV	(Grosswendt et Pszona 2002)
RITRACKS - RETRACKS	RETRACKS : électrons RITRACKS : ions	Eau liquide	0,1 eV – 100 MeV	(Plante et Cucinotta 2009)
Autre code	Électrons	Eau liquide	0,1 eV – 100 keV	(Kai <i>et al.</i> 2014)

## 1.5 Conclusion

Afin d'assurer un traitement sélectif en RIT, les émetteurs de radiations de courte portée sont privilégiés : par exemple les émetteurs d'électrons Auger et de particules  $\beta^-$ . Dans les tissus biologiques, ces particules génèrent des lésions amenant éventuellement

à la stérilisation des cellules. Le calcul de la dose absorbée est un prérequis à l'évaluation des effets des radiations ionisantes.

Les codes Monte-Carlo, représentent l'outil de référence pour calculer les répartitions de dose absorbée générées par les électrons de basse énergie. Plusieurs classes de codes existent. Les codes de classe I et II emploient la technique de l'histoire condensée qui a l'avantage de réduire les temps de simulation. Cependant, l'exactitude de ces codes diminue lorsque l'énergie des électrons décroît. La simulation Monte-Carlo détaillée des électrons permet de s'affranchir de cet inconvénient et a donc été employée au cours de cette thèse. Une grande variété de codes Monte-Carlo de simulation détaillée a été développée au cours des trois dernières décennies. Une revue représentative a permis de mettre en évidence différentes limitations associées à plusieurs de ces codes :

- développement et usage privés, en interne dans un laboratoire. En conséquence, ils ne sont pas accessibles et ne bénéficient pas d'une large communauté d'utilisateurs pour les débiter et les mettre à jour régulièrement. De plus, la reproductibilité des résultats obtenus est remise en cause,
- développement pour des applications très spécifiques,
- pas de programmation orientée objet, ces codes sont donc plus difficilement extensibles,
- non prise en compte des étapes ultérieures à la phase physique des irradiations.

Au cours de cette thèse qui s'est inscrite dans un contexte d'étude des électrons de basse énergie et de RIT, nous avons employé le code de simulation détaillée Geant4-DNA. Ce code permet de s'affranchir de toutes les limitations des autres codes de simulation détaillée. Geant4-DNA est une extension de Geant4, en conséquence il est totalement libre d'accès et « open-source » (ou ouvert), de plus il est multi-usage et relativement facilement extensible.

# Chapitre 2

## 2 Présentations de Geant4-DNA et CPA100

Dans le cadre de cette thèse, les modèles physiques de CPA100 (paragraphe 2.2) ont été implémentés dans Geant4-DNA. Dans ce chapitre, nous présentons les modèles physiques déjà existants de Geant4-DNA et ceux de CPA100. Enfin, les sections efficaces de ces deux codes seront comparées, permettant ainsi de justifier l'intérêt de cette implémentation.

### 2.1 Geant4-DNA

#### 2.1.1 Contexte du projet Geant4-DNA

Le projet Geant4-DNA a été initié par l'ESA (European Space Agency) et son centre de développement technologique aux Pays-Bas, l'ESTEC (European Space Research and Technology Centre) (Chauvie *et al.* 2007). Geant4-DNA est aujourd'hui une collaboration internationale (Incerti *et al.* 2010, Bernal *et al.* 2015) qui vise notamment à étendre la catégorie de physique électromagnétique de basse énergie de la plate-forme Geant4 (Allison *et al.* 2006). Les modèles Livermore (Cullen *et al.* 1997, Perkins *et al.* 1991a, Perkins *et al.* 1991b) et les modèles basés sur le code PENELOPE-2008 (Salvat *et al.* 2008) font partie de cette catégorie. Leur validité, pour modéliser le transport des électrons, est limitée aux énergies supérieures à 250 eV pour « Livermore » et à une centaine d'eV pour PENELOPE. Geant4-DNA se distingue par des modèles physiques valides à des énergies plus faibles, un suivi détaillé du transport de particules et l'intégration des étapes physico-chimique et chimique (Karamitros *et al.* 2011). Ces caractéristiques permettent désormais de modéliser les dommages précoces directs et indirects dans des géométries d'ADN (Lampe 2017), jusqu'à 1  $\mu$ s après irradiation.

Les processus physiques de Geant4-DNA permettent de simuler le transport des protons et des atomes d'hydrogène de 100 eV jusqu'à 100 MeV et des particules  $\alpha$  et de leurs états de charge de 100 eV à 400 MeV. Geant4-DNA simule aussi le transport des

noyaux de lithium ( $\text{Li}^{3+}$ ), béryllium ( $\text{Be}^{4+}$ ), bore ( $\text{B}^{5+}$ ), carbone ( $\text{C}^{6+}$ ), azote ( $\text{N}^{7+}$ ), oxygène ( $\text{O}^{8+}$ ) et fer ( $\text{Fe}^{26+}$ ) (Francis *et al.* 2011). Pour ces derniers, seule l'ionisation est prise en compte. Enfin, il est possible de modéliser le transport des électrons de 1 MeV jusqu'à leur thermalisation. Plusieurs interactions sont simulées pour ces particules : les diffusions élastiques, les excitations de type électronique et vibrationnel, les ionisations et les attachements moléculaires.

### 2.1.2 Conception logicielle de la partie physique de Geant4-DNA

La conception logicielle des classes de Geant4-DNA dédiées à la physique est entièrement basée sur celle de la catégorie de physique électromagnétique de Geant4.

Chaque type d'interaction physique est décrit par une « classe de processus physique ». Celle-ci peut faire appel à différents modèles physiques, chacun décrit par une « classes de modèle physique ». Ces dernières sont responsables des calculs des sections efficaces totales d'interaction et de la description de l'état final du système (ce qui inclut la production éventuelle de particules secondaires, les pertes d'énergie et les angles de déviation et d'éjection). Les différents modèles physiques peuvent être :

- applicables à différentes gammes d'énergie, on parle alors de modèles complémentaires,
- applicables dans la même gamme d'énergie, dans ce cas, on parle de modèles alternatifs.

Concrètement, les utilisateurs peuvent utiliser les modèles qu'ils jugent les plus pertinents pour leurs applications.

Dans Geant4, la classe *G4VProcess* est la principale interface de processus. Les classes de processus physique dérivent de la classe *G4VProcess*. Il existe plusieurs interfaces plus spécifiques dérivant de *G4VProcess*. Elles sont appelées en fonction du type de processus physique. Dans Geant4, trois catégories de processus simples sont définies : les processus continus (par exemple, l'effet Čerenkov), les processus au repos (par exemple, la désintégration) et les processus discrets (par exemple, l'effet Compton). Les processus physiques de Geant4-DNA sont tous discrets. En conséquence, toutes les classes de processus physique de Geant4-DNA dérivent de la classe abstraite *G4VEmProcess*, elle-même dérivée de la classe *G4VDiscreteProcess* (qui dérive donc de la classe *G4VProcess*). Dans Geant4-DNA, les classes de processus physique sont nommées selon le format *G4DNAXXX* où *XXX* est le nom du processus. Par exemple, le nom de la classe du processus de diffusion élastique est *G4DNAElastic*.

Les classes de modèle physique sont héritées de *G4VEmModel*. Elles sont nommées suivant le format *G4DNAYYYXXXModel*, où *YYY* est le nom du modèle physique. Par exemple, la classe du modèle de diffusion élastique d'écran de Rutherford est nommée *G4DNAScreenedRutherfordElasticModel*.

Tout comme Geant4, Geant4-DNA fournit à ses utilisateurs des « constructeurs de physique ». Il s'agit de classes, prêtes à l'emploi, dans lesquelles sont incluses les listes de particules, de processus et de modèles physiques qui peuvent être employés durant la simulation.

### 2.1.3 Modèles physiques pour les électrons dans l'eau liquide

Jusqu'à récemment, trois « constructeurs de physique » étaient disponibles dans Geant4-DNA pour simuler les interactions des électrons dans l'eau liquide. Le constructeur *G4EmDNAPhysics* contient la liste des modèles physiques originaux de Geant4-DNA. En raison de la simulation détaillée des particules, les temps de simulation peuvent être très importants. *G4EmDNAPhysics\_option2*, un « constructeur de physique » alternatif a été mis à disposition des utilisateurs. Il permet d'accélérer les simulations, en utilisant pour les ionisations, les sections efficaces différentielles en énergie cumulées au lieu de la méthode de réjection basée sur les sections efficaces différentielles. Pour les électrons, *G4EmDNAPhysics* et *G4EmDNAPhysics\_option2* prennent en compte les diffusions élastiques, les ionisations, les excitations de type électronique et vibrationnel, ainsi que les attachements moléculaires, couvrant une gamme d'énergie de 2 eV à 1 MeV.

Le constructeur *G4EmDNAPhysics\_option4* propose des modèles physiques alternatifs de diffusion élastique (Kyriakou *et al.* 2016), d'excitation électronique et d'ionisation (Kyriakou *et al.* 2015, 2016). Ces modèles physiques sont des améliorations de ceux déjà présents dans Geant4-DNA (contenus dans *G4EmDNAPhysics* et *G4EmDNAPhysics\_option2*) et sont utilisables entre 8 eV et 10 keV. Dans la suite de ce manuscrit, *G4EmDNAPhysics\_option2* et *G4EmDNAPhysics\_option4* sont respectivement désignés « option 2 » et « option 4 ».

#### 2.1.3.1 Diffusion élastique

Geant4-DNA propose aux utilisateurs trois modèles alternatifs pour simuler la diffusion élastique des électrons dans l'eau liquide

##### 2.1.3.1.1 Modèle des ondes partielles

Le modèle par défaut de Geant4-DNA, développé par Champion *et al.*, se base sur la technique des ondes partielles (Champion *et al.* 2009).

#### Potentiel de diffusion

Les sections efficaces de diffusion élastique dépendent du potentiel induit par la molécule d'eau. Dans l'approche adoptée, l'atome d'oxygène seul définit la distribution de charge de la molécule d'eau. En conséquence, le potentiel central de diffusion  $V(r)$  peut être considéré comme sphérique. Ce potentiel est composé de trois termes :

$$V(r) = V_{st}(r) + V_{cp}(r) + V_{ex}(r) \quad (2.1)$$

$V_{st}(r)$  est le potentiel statique. Il représente le potentiel induit par la distribution de charge électronique d'une molécule d'eau isolée. Les interactions avec un électron incident se réduisent alors aux interactions électrostatiques. D'après Salvat, ce potentiel seul n'est pas suffisant pour décrire les interactions en dessous de 5 keV (Salvat 2003).

$V_{cp}(r)$  est le potentiel de corrélation-polarisation. Les effets de corrélation et de polarisation jouent un rôle important dans la diffusion élastique des électrons de basse énergie. L'effet de corrélation apparaît quand un électron incident pénètre dans le nuage électronique d'une molécule d'eau. Les électrons du cortège électronique sont alors repoussés, de telle sorte qu'un trou se forme autour de l'électron incident. L'effet de polarisation provient de la déformation du cortège électronique par un électron incident de basse énergie. Cette polarisation de l'atome ou de la molécule cible crée un champ électrique qui agit en retour sur l'électron incident. Le potentiel de corrélation-polarisation a été calculé d'après la procédure proposée par Salvat (Salvat 2003) :

$$V_{cp}(r) = \begin{cases} \max\{V_{corr}(r); V_p(r)\}, \forall r < r_c \\ V_p(r), \forall r > r_c \end{cases} \quad (2.2)$$

$V_{corr}(r)$  et  $V_p(r)$  représentent respectivement les potentiels de corrélation et de polarisation. Le paramètre  $r_c$  peut être considéré comme le rayon de la molécule. Il est tel que :

$$V_{corr}(r_c) = V_p(r_c) \quad (2.3)$$

Enfin,  $V_{ex}(r)$  est le potentiel d'échange. L'effet d'échange est purement quantique, lié à l'indiscernabilité de l'électron incident et des électrons atomiques. Le potentiel d'échange formulé par Riley et Truhlar (Riley et Truhlar 1975) a été incorporé dans ce modèle.

### Méthode des ondes partielles

La fonction d'onde représentant l'électron incident est décomposée en une somme d'ondes partielles. Le potentiel de diffusion (présenté dans la section précédente) est alors utilisé pour calculer les déphasages  $\delta_l$  entre les ondes partielles entrantes et sortantes d'indice  $l$ . À partir de ces déphasages, on calcule la section efficace de diffusion élastique pour un angle de déviation  $\theta$  donné (Mott et Massey 1933) :

$$\sigma_{elast}(\theta) = |f_K(\theta)|^2 = \frac{1}{K^2} \left| \sum_{l=0}^{\infty} \sqrt{4\pi(2l+1)} \cdot e^{i\delta_l} \cdot \sin(\delta_l) \cdot Y_l^0(\theta) \right|^2 \quad (2.4)$$

où  $f_K(\theta)$  est l'amplitude de diffusion pour un angle de déviation  $\theta$ , pour une onde incidente de nombre d'onde  $K$ . Enfin,  $Y_l^0$  représente l'harmonique sphérique.

L'équation (2.4) nécessite le calcul préalable de tous les déphasages, pour chaque valeur de  $l$ . Ces déphasages augmentent avec l'énergie de l'onde. Ainsi, le nombre de termes requis pour obtenir une convergence (c'est-à-dire pour que  $\delta_l$  soit négligeable) s'accroît quand l'énergie de la particule augmente. Les temps de calcul deviennent alors importants. En conséquence, ce modèle physique doit être implémenté dans les codes Monte-Carlo sous forme de tables de données plutôt que de formules analytiques. Bien que ce modèle soit en pratique utilisé jusqu'à 1 MeV, il ne considère pas les effets relativistes. Enfin, précisons que ce modèle de diffusion élastique ne considère aucune perte d'énergie de l'électron incident au cours d'une diffusion.

### 2.1.3.1.2 Modèle screened Rutherford

Un modèle alternatif de diffusion élastique est disponible pour les utilisateurs de Geant4-DNA. Les sections efficaces différentielles proviennent de deux modèles complémentaires (paragraphe 2.1.2) implémentés de manière analytique. Aux énergies supérieures ou égales à 200 eV, la formule de Rutherford, modifiée par un paramètre d'écran (Bethe 1953) a été adoptée :

$$\frac{d\sigma_{elast}}{d\Omega} \propto \frac{R(Z; T)}{[1 + 2\omega(Z; T) - \cos(\theta)]^2} \quad (2.5)$$

avec  $Z$  le numéro atomique de la cible,  $\theta$  l'angle de déviation et  $R(Z; T)$  le terme de Rutherford. Le paramètre d'écran  $\omega(Z; T)$  quantifie l'écrantage de la charge nucléaire par les électrons atomiques. Dans Geant4-DNA « option 2 », ce paramètre d'écran utilise des données expérimentales relatives à l'azote en phase gazeuse. Dans Geant4-DNA « option 4 » (Kyriakou *et al.* 2016), ce paramètre emploie les données expérimentales d'Uehara *et al.* pour la vapeur d'eau (Uehara *et al.* 1992). Par ailleurs, la formule de Rutherford est seulement valable aux énergies supérieures ou égales à 200 eV.

Aux énergies inférieures à 200 eV, Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » emploient les mêmes sections efficaces de diffusion élastique. Elles proviennent de la formule semi-empirique de Brenner et Zaider relative aux sections efficaces différentielles (Brenner et Zaider 1983) :

$$\frac{d\sigma_{elast}}{d\Omega} \propto \frac{1}{[1 - 2\gamma(T) - \cos(\theta)]^2} + \frac{\beta(T)}{[1 + 2\delta(T) + \cos(\theta)]^2} \quad (2.6)$$

où  $\beta(T)$ ,  $\gamma(T)$  et  $\delta(T)$  sont des paramètres variant de manière exponentielle et polynomiale avec l'énergie de l'électron incident. Leurs valeurs ont été obtenues à partir d'un ajustement de l'équation (2.6) à des données expérimentales dans l'eau en phase vapeur.

Les formules analytiques (2.5) et (2.6) sont avantageuses pour les simulations Monte-Carlo car elles évitent l'utilisation de tables de données. Deux méthodes de calcul sont disponibles pour sélectionner  $\theta$  à partir de ces deux formules. La méthode originale

requiert deux tirages de nombres aléatoires. La méthode alternative nécessite un seul tirage de nombre aléatoire et le calcul des sections efficaces différentielles cumulées. Les sections efficaces totales de diffusion élastique sont obtenues par intégration de l'équation de Rutherford (2.5) sur l'angle solide  $\Omega$  :

$$\sigma_{elast} = 2\pi \int_0^{\pi} \frac{d\sigma_{elast}}{d\theta} \cdot \sin(\theta) d\theta \quad (2.7)$$

Enfin, les modèles alternatifs de diffusion élastique de Geant4-DNA ne considèrent non plus aucune perte d'énergie.

### 2.1.3.2 Diffusion inélastique - Théorie de Bethe

#### Principe

Comme expliqué au cours du paragraphe 1.3.1.1, durant la phase physique, les électrons ayant une énergie cinétique comprise entre une dizaine d'eV et quelques MeV perdent leur énergie principalement par excitation électronique et ionisation. Les sections efficaces de ces processus inélastiques ont été déterminées en utilisant la théorie de Bethe, basée sur la première approximation de Born (FBA pour First Born Approximation) (Incerti *et al.* 2010). Cette méthode a été proposée par Dingfelder *et al.* (Dingfelder *et al.* 1998). Elle est adaptée à la description des interactions des particules chargées dans la matière condensée, comme l'eau liquide. Dans ce cadre, la réponse diélectrique de la matière à un transfert d'énergie  $E$  et d'impulsion  $q$  est décrite par la fonction de réponse diélectrique du milieu  $\varepsilon(E, q)$ . Lorsqu'un champ électrique  $\vec{E}$  génère dans la matière une induction électrique  $\vec{D}$ , ces deux vecteurs sont liés par la relation :

$$\vec{D}(E; q) = \varepsilon(E; q) \cdot \vec{E} \quad (2.8)$$

Dans un milieu non-cristallin (par exemple, l'eau liquide), homogène et isotrope,  $\varepsilon(E; q)$  peut être décrite comme une fonction scalaire complexe :

$$\varepsilon(E; q) = \varepsilon_1(E; q) + i\varepsilon_2(E; q) \quad (2.9)$$

La fonction de perte d'énergie (ELF pour Energy Loss Function) d'un milieu est alors reliée à la fonction de réponse diélectrique (Dingfelder *et al.* 1998) :

$$ELF(E; q) = \text{Im} \left\{ \frac{-1}{\varepsilon(E; q)} \right\} = \frac{\text{Im}\{\varepsilon(E; q)\}}{|\varepsilon(E; q)|^2} \quad (2.10)$$

Une particule chargée possède une probabilité de transférer au matériau une quantité d'énergie  $E$  et d'impulsion  $q$  (c'est-à-dire la section efficace de diffusion inélastique  $\sigma_{inelast}$  doublement différentielle en énergie et en impulsion) qui est proportionnelle à la fonction de perte d'énergie de ce matériau (Dingfelder *et al.* 1998) :

$$\frac{d^2\sigma_{inelast}(T)}{dE \cdot dq} = \frac{1}{\pi a_0 N_{H_2O} T q} \cdot ELF(E; q) \quad (2.11)$$

où  $a_0 = 0,5292 \text{ \AA}$  est le rayon de Bohr et  $N_{H_2O}$  le nombre de molécules d'eau par unité de volume.

D'après l'équation (2.11), dans le cadre de la première approximation de Born, les calculs des sections efficaces de diffusion inélastique se réduisent à l'évaluation de l' $ELF$ , pour l'ensemble des valeurs cinétiquement possibles de  $E$  et  $q$ . La surface de Bethe est la représentation graphique de l' $ELF$  en fonction de  $E$  et  $q$ . L' $ELF$  dépend de la composition atomique ainsi que de la phase du milieu. Elle peut être obtenue par des calculs de mécanique quantique dans le cadre d'un problème à plusieurs corps. Cependant, de tels calculs sont complexes et leur implémentation dans un code Monte-Carlo serait très difficile en pratique (Emfietzoglou *et al.* 2003). Compte tenu du rôle central joué par l' $ELF$  et des difficultés théoriques pour la calculer, plusieurs approximations ont été développées.

### Données optiques

L' $ELF$  peut être établie en partant d'un modèle de la fonction de réponse diélectrique du milieu basé sur des données optiques. Ce type de données représente la région de la surface de Bethe dans la limite optique, c'est-à-dire pour laquelle  $q = 0$ . Plusieurs modèles de fonction de réponse diélectrique existent. Les sections efficaces inélastiques de Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » ont été calculées avec le modèle d'Emfietzoglou (Emfietzoglou et Nikjoo 2005). Ce modèle a été obtenu à partir d'un ajustement aux données optiques expérimentales de Heller (Heller *et al.* 1974). Comme expliqué par Kyriakou *et al.*, le choix du modèle d'Emfietzoglou se justifie par de meilleurs accords avec les données expérimentales dans l'eau liquide (Kyriakou *et al.* 2016).

La structure électronique de la molécule d'eau liquide est modélisée par cinq niveaux d'excitation et cinq orbitales moléculaires pour l'ionisation (quatre externes et une interne pour la couche K de l'oxygène). Les énergies correspondantes à ces niveaux dans Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » sont listées dans le Tableau 2.1 et le Tableau 2.2. Dans la limite optique, la partie imaginaire de la fonction de réponse diélectrique du milieu est représentée par une superposition de fonctions représentant les niveaux d'excitation  $k$  et les orbitales moléculaires  $n$  (Kyriakou *et al.* 2016) :

$$\varepsilon_2(E; 0) = \sum_{k=1}^5 Im(\varepsilon_k(E; 0)) + \sum_{n=1}^4 Im(\varepsilon_n(E; 0)) \quad (2.12)$$

Les quatre orbitales moléculaires correspondent aux orbitales internes, la couche K étant traitée à part. L'équation (2.12) peut être réécrite sous la forme de superpositions de fonctions de Drude  $D_k^*$  et  $D_n$  (Dingfelder 2014) :

$$\varepsilon_2(E; 0) = \sum_{k=1}^5 D_k^*(E; E_k) + \sum_{n=1}^4 D_n(E; E_n) \quad (2.13)$$

où  $E_k$  et  $E_n$  représentent, respectivement, les énergies d'excitation électronique et les énergies d'ionisation. Cette relation permet l'extension de  $\varepsilon_2(E; 0)$  à des valeurs de  $q \neq 0$ , en y faisant intervenir des termes dépendants de  $q$ . Cette dépendance en  $q$  est introduite avec la relation de dispersion (Emfietzoglou 2003) :

$$E_n(q) \approx E_n + \frac{q^2}{2m_{e^-}} \quad (2.14)$$

où  $m_{e^-}$  est la masse de l'électron au repos.

Tableau 2.1. Niveaux excités de l'eau liquide et leurs énergies correspondantes dans Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 ».

Niveau excité de l'eau	Énergie dans « option 2 » (eV)	Énergie dans « option 4 » (eV)
A <sup>1</sup> B <sub>1</sub>	8,22	8,22
B <sup>1</sup> A <sub>1</sub>	10,00	10,00
Rydberg A+B	11,24	11,24
Rydberg C+D	12,61	12,61
Bande diffuse	13,77	13,77

Tableau 2.2. Orbitales moléculaires de l'eau liquide et leurs énergies de liaison correspondantes dans Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 ».

Orbitale moléculaire de l'eau	Énergie de liaison dans « option 2 » (eV)	Énergie de liaison dans « option 4 » (eV)
1b <sub>1</sub>	10,79	10,00
3a <sub>1</sub>	13,39	13,00
1b <sub>2</sub>	16,05	17,00
2a <sub>1</sub>	32,30	32,20
Couche K	539,00	539,70

### Algorithme de troncature

L'équation (2.12) autorise des valeurs positives de la partie imaginaire de  $\varepsilon_n(E; q)$  pour des transferts d'énergie  $E$  inférieurs à l'énergie de liaison de l'orbitale  $n$ . Un algorithme de troncature a donc été implémenté pour les calculs des sections efficaces. Dans

Geant4-DNA « option 2 », cet algorithme fixe à 0 la partie imaginaire de  $\varepsilon_n(E < B_n; q)$ . La partie coupée est alors redistribuée sur les niveaux excités et les autres orbitales moléculaires (Francis 2007). Au contraire, dans Geant4-DNA « option 4 », la contribution évanescence de la partie imaginaire de  $\varepsilon_n(E < B_n; q)$  est prise en compte (Kyriakou *et al.* 2015, 2016).

À ce point, la fonction de réponse diélectrique du milieu en fonction de  $E$  et de  $q$  est connue. Les sections efficaces différentielles en énergie de chaque couche d'ionisation (à l'exception de la couche K) et niveau d'excitation sont établies à partir de (Dingfelder *et al.* 1998, Kyriakou *et al.* 2016) :

$$\frac{d\sigma_{inelast}^{(n;k)}}{dE} = \frac{1}{\pi\alpha_0 N_{H_2O} T} \int_{q_{min}}^{q_{max}} \frac{Im(\varepsilon_{n;k}(E; q))}{|\varepsilon(E; q)|^2} \cdot \frac{dq}{q} \quad (2.15)$$

Les bornes d'intégration sont données par :

$$q_{min} = \sqrt{2m_{e^-}} \cdot (\sqrt{T} - \sqrt{T - E}) \quad (2.16)$$

$$q_{max} = \sqrt{2m_{e^-}} \cdot (\sqrt{T} + \sqrt{T - E}) \quad (2.17)$$

### Corrections

Lorsque les électrons incidents ne peuvent plus être considérés comme rapides par rapport aux électrons atomiques, la FBA surestime progressivement les sections efficaces de diffusion inélastique. D'après Emfietzoglou *et al.*, en dessous de 500 eV, celles-ci doivent être corrigées par des termes d'échange et d'interférence (Emfietzoglou *et al.* 2003). L'effet d'échange a été expliqué au paragraphe 2.1.3.1.1. Le terme d'interférence, rend compte de la distorsion de la fonction d'onde de la particule incidente par le potentiel de Coulomb de la cible. Pour prendre en compte l'énergie gagnée par l'électron dans ce potentiel, une transformation cinétique est appliquée. La section efficace pour un électron d'énergie cinétique  $T$  est alors calculée pour une valeur augmentée  $T''$ .

- Pour l'excitation électronique :

$$T'' = T + 2E_k \quad (2.18)$$

où  $E_k$  est l'énergie du  $k^{\text{ème}}$  niveau excité.

- Pour l'ionisation :

$$T'' = T + B_n + U_n \quad (2.19)$$

où  $B_n$  et  $U_n$  représentent, respectivement, l'énergie de liaison et l'énergie cinétique moyenne d'un électron sur la  $n^{\text{ème}}$  couche.

Geant4-DNA « option 4 » apporte deux changements par rapport à Geant4-DNA « option 2 » dans les corrections aux basses énergies (Kyriakou *et al.* 2015, 2016). Tout d'abord, dans « option 2 », le terme d'échange comporte un facteur en  $[1 - (B_n/T)^{1/2}]$  qui est supprimé. Dans le cas où  $T \rightarrow B_n$ , ce terme cause une augmentation physiquement irréaliste des sections efficaces inélastiques corrigées. Ensuite, la transformation cinétique est appliquée à tous les termes qui rentrent en compte dans le calcul des sections efficaces inélastiques corrigées (termes d'excitation électronique, d'ionisation, d'échange et d'interférence).

Enfin, d'après Villagrasa *et al.*, au-dessus de 10 keV, les effets relativistes doivent être considérés (Villagrasa *et al.* 2011) :

- Dans « option 2 », les sections efficaces de diffusion inélastique prennent en compte les effets relativistes.
- Les modèles physiques d'« option 4 » sont limités aux énergies inférieures à 10 keV et ne prennent pas en compte ces effets.

### Couche K de l'oxygène

La couche K de l'atome d'oxygène étant caractérisée par une énergie de liaison élevée (Tableau 2.2), ses sections efficaces d'ionisation ne sont pas influencées par les effets de condensation. En conséquence, le modèle Binary-Encounter-with-Exchange (BEAX) recommandé par l'ICRU (ICRU 1996) est adapté au calcul des sections efficaces d'ionisation de la couche K (Kyriakou *et al.* 2015) :

$$\frac{d\sigma_{inelast}^{K-shell}}{dE} = \frac{8\pi a_0^2 R^2}{T} \cdot F_K \cdot \left\{ \left( \frac{1}{E^2} - \frac{1}{E(T - W_{K-shell})} + \frac{1}{(T - W_{K-shell})^2} \right) + \frac{4U_{K-shell}}{3} \cdot \left( \frac{1}{E^3} + \frac{1}{(T - W_{K-shell})^3} \right) \right\} \quad (2.20)$$

où  $F_K$  est un terme de correction de champ de Coulomb,  $E$  l'énergie transférée,  $W_{K-shell} = E - B_{K-shell}$  est l'énergie cinétique de l'électron secondaire issu de la couche K après une ionisation et  $U_{K-shell}$  est l'énergie cinétique moyenne des électrons de la couche K. L'équation (2.20) inclut les termes de correction liés à l'effet d'échange et au champ de Coulomb, de la même manière que pour les niveaux d'excitation et les autres couches d'ionisation.

### Déviations angulaires

Avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », suite à une excitation électronique, les électrons ne sont pas déviés. À l'inverse, suite à une ionisation, l'électron primaire et

l'électron secondaire sont déviés par rapport à l'électron incident. La méthode employée pour sélectionner l'angle polaire d'éjection de l'électron secondaire,  $\theta_2$ , dépend de son énergie  $W$  (Grosswendt et Waibel 1978). Dans le cas où l'énergie d'émission est supérieure à 200 eV, la formule suivante est employée :

$$\sin^2(\theta_2) = \frac{1 - \frac{W}{T}}{1 + \frac{W}{2m_e c^2}} \quad (2.21)$$

Aux énergies inférieures ou égales à 200 eV, cette formule n'est pas en accord avec les données expérimentales référencées dans (Grosswendt et Waibel 1978). Plusieurs cas de figure se présentent en fonction de l'énergie de l'électron secondaire :

- $W < 50$  eV, les données expérimentales montrent que les électrons secondaires sont éjectés de manière isotrope. Dans Geant4-DNA, l'angle polaire d'éjection est sélectionné suivant une distribution uniforme sur l'intervalle  $[0; 2\pi]$ ,
- $50$  eV  $\leq W \leq 200$  eV, d'après les données expérimentales,  $\sim 10\%$  des électrons secondaires sont éjectés de manière isotrope, alors que  $\sim 90\%$  sont éjectés dans un angle compris entre  $\pi/4$  et  $\pi/2$ . Dans Geant4-DNA, la distribution employée pour sélectionner l'angle polaire d'éjection dépend du nombre aléatoire  $R$  tiré :
  - $R \leq 0,1$  : suivant une distribution uniforme sur l'intervalle  $[0; 2\pi]$ ,
  - $R > 0,1$  : suivant une distribution uniforme sur l'intervalle  $[\pi/4; \pi/2]$ .

Quelle que soit  $W$ , l'angle azimutal d'éjection est choisi selon une distribution uniforme. Les angles polaire et azimutal de déviation de l'électron primaire sont alors calculés de manière à respecter les lois de conservation de l'impulsion et de l'énergie.

### Désexcitation atomique

Suite à une ionisation, Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » simulent de la même manière les émissions de photons de fluorescence et d'électrons Auger.

#### 2.1.4 Après l'étape physique

Une fois la phase physique terminée, l'étape physico-chimique est simulée entre 1 fs et 1 ps (Karamitros et al. 2011, Karamitros 2012). La simulation laisse ensuite place à l'étape chimique entre 1 ps et 1  $\mu$ s. Cette dernière étape permet la simulation des effets indirects précoces des radiations sur l'ADN.

## 2.2 CPA100 (Centre de Physique Atomique)

### 2.2.1 Présentation générale

CPA100 est un logiciel Monte-Carlo de simulation détaillée (Terrissol et Beaudré 1990). Ce code, écrit en FORTRAN, a été développé au Centre de Physique Atomique de

Toulouse (CPAT). L'objectif est de modéliser les effets des rayonnements sur les tissus biologiques. Pour cela, les développeurs ont intégré les sections efficaces de l'eau en phases liquide et vapeur, ainsi que de certaines biomolécules : les bases nucléiques (adénine, cytosine, guanine et thymine), les 19 histones et les groupes sucre (pentose) et phosphate du squelette de l'ADN (Edel 2006, Peudon *et al.* 2006, Peudon 2007). Les processus de diffusion élastique, d'excitation électronique et d'ionisation sont définis entre 256 keV et 10 eV (Terrissol et Beaudré 1990, Edel 2006). Dans l'eau liquide, il est éventuellement possible de prendre en compte les excitations de type vibrationnel et rotationnel. Ces processus permettent de suivre les électrons jusqu'à une énergie de 25 meV.

## 2.2.2 Modèles physiques des électrons

Au cours de l'étape physique, les électrons dans l'eau liquide subissent des diffusions élastiques, des excitations électroniques et des ionisations.

### 2.2.2.1 Diffusion élastique

#### 2.2.2.1.1 Modèle des centres diffuseurs de Massey

#### Potentiel de diffusion

Les sections efficaces de diffusion élastique sont établies à partir du potentiel induit par chaque atome de la molécule d'eau. Dans la procédure appliquée par Terrissol, les distributions de charge électronique sont supposées radiales (Terrissol 1978). Les potentiels prennent en compte l'écrantage du noyau par les charges électroniques, ainsi qu'un terme d'échange. Les potentiels permettent de calculer les déphasages  $\delta_l$  induits par chaque atome.

#### Méthode des déphasages

Pour un atome donné, les sections efficaces différentielles de diffusion élastique s'écrivent :

$$\frac{d\sigma_{elast}}{d\Omega} = |f(\theta)|^2 + |g(\theta)|^2 \quad (2.22)$$

où  $f(\theta)$  et  $g(\theta)$  représentent, respectivement, l'amplitude de diffusion associée à l'atome et le recouvrement de spin en fonction de l'angle de déviation. Dans l'approche de la méthode des déphasages de Mott et Massey,  $f(\theta)$  et  $g(\theta)$  sont déterminés à partir des déphasages  $\delta_{l+} = \delta_l$  et  $\delta_{l-} = \delta_{l-1}$  induits par chaque atome (Mott et Massey 1933) :

$$f(\theta) = \frac{1}{2iK} \sum_{l=0}^{\infty} [(l+1) \cdot (e^{2i\delta_{l+}} - 1) + l \cdot (e^{2i\delta_{l-}} - 1)] \cdot P_l(\cos(\theta)) \quad (2.23)$$

$$g(\theta) = \frac{1}{2iK} \sum_{l=0}^{\infty} (e^{2i\delta_{l-}} - e^{2i\delta_{l+}}) \cdot P_l^1(\cos(\theta)) \quad (2.24)$$

Dans ces équations, le nombre d'onde,  $K$ , de l'électron incident est donné par (Edel 2006) :

$$K = \frac{1}{\hbar c} \cdot \sqrt{[T(T + 2m_e c^2)]} \quad (2.25)$$

et les  $P_l(\cos(\theta))$  sont les polynômes de Legendre et les  $P_l^1(\cos(\theta))$  les fonctions de Legendre associées. Les sections efficaces ainsi calculées ne sont valides que pour des atomes isolés.

### Extension aux molécules

Comme expliqué par Terrissol (Terrissol 1978), le modèle des centres diffuseurs indépendants de Massey, ou Independent Atom Model (IAM, Massey *et al.* 1969), permet d'étendre ces calculs aux sections efficaces différentielles de diffusion élastique des cibles moléculaires. Dans ce cadre, les calculs se font à partir des amplitudes de diffusion des atomes isolés qui constituent la molécule. La réduction du problème à des interactions entre les électrons et les atomes indépendants repose sur trois hypothèses (Edel 2006). La première suppose que les atomes moléculaires diffusent indépendamment les uns des autres. D'après la deuxième hypothèse, la structure électronique des atomes n'est pas affectée lorsque ceux-ci sont intégrés à une molécule. Enfin, d'après la troisième hypothèse, les diffusions multiples d'un électron dans une molécule sont négligeables. Pour une molécule, les sections efficaces différentielles s'écrivent :

$$\frac{d\sigma_{elast}}{d\Omega} = \sum_{j=1}^{N_{atomes}} \frac{d\sigma_{elast a}^j}{d\Omega_j} + \sum_{i \neq j \neq 1}^N \frac{\sin(q \cdot r_{ij}/\hbar)}{q \cdot r_{ij}/\hbar} \cdot [f_i(\theta) \cdot f_j^*(\theta)] \quad (2.26)$$

où  $N_{atomes}$  est le nombre d'atomes de la molécule. La section efficace de diffusion élastique d'un atome isolé,  $\sigma_{elast a}^j$ , est relative au  $j^{\text{ème}}$  atome de la molécule. Les amplitudes de diffusion complexes des atomes  $i$  et  $j$  de la molécule sont notées respectivement  $f_i(\theta)$  et  $f_j(\theta)$  et la distance entre les centres des atomes  $i$  et  $j$  s'écrit  $r_{ij}$ . Enfin  $\hbar \approx 6,58 \cdot 10^{-16} eV \cdot s$  est la constante de Planck réduite et  $q$  représente le transfert d'impulsion durant la collision :

$$q = 2K \cdot \hbar \cdot \sin(\theta/2) \quad (2.27)$$

Pour une molécule, ce modèle nécessite donc les connaissances :

- de la configuration géométrique, c'est-à-dire des distances interatomiques et des angles de liaison,
- des amplitudes de diffusion de chaque atome (calculées à partir des déphasages).

À l'époque de la création de CPA100, en 1978, cette approche était intéressante car souvent, ces données étaient bien établies alors que les sections efficaces d'une molécule étaient inconnues, ou associées à des incertitudes importantes. Ce constat est toujours d'actualité pour l'eau liquide en raison des difficultés expérimentales pour mesurer ses sections efficaces. Par ailleurs, Mozejko et Sanche ont fourni une liste de publications qui montrent que cette approche fournit une approximation raisonnable pour les électrons d'énergies élevées et intermédiaires interagissant avec des cibles moléculaires (Mozejko et Sanche 2003).

#### 2.2.2.1.2 Basses énergies

Quand l'énergie de la particule incidente est suffisamment élevée, sa longueur d'onde est faible par rapport aux distances interatomiques dans la molécule. La collision entre un électron et une molécule peut être réduite à la diffusion d'un électron sur les atomes des molécules, ceux-ci étant supposés isolés et indépendants. Quand l'énergie de l'électron diminue, sa longueur d'onde augmente et les atomes de la molécule d'eau ne peuvent plus être considérés indépendants. En dessous de 50 eV, le modèle IAM est raccordé à des données expérimentales dans l'eau solide (Michaud et Sanche 1987).

#### 2.2.2.1.3 Perte d'énergie

Dans CPA100, un électron incident de masse  $m_{e^-}$  et d'énergie cinétique  $T$  qui génère une diffusion élastique avec un atome ou une molécule cible de masse  $M$ , perd une énergie  $\Delta T$  de l'ordre du  $meV$ . Cette perte d'énergie est donnée par une relation obtenue en appliquant les lois de conservation de l'énergie et de l'impulsion (Terrissol 1978, Edel 2006) :

$$\Delta T = T \cdot \left[ 1 - \left( \frac{M - m_{e^-}}{M + m_{e^-}} \right)^2 \right] \cdot \sin^2(\theta/2) \quad (2.28)$$

Pour les faibles déviations,  $\sin^2(\theta/2) \approx 1 - \cos(\theta)$ . Alors, l'équation (2.28) appliquée à la molécule d'eau devient :

$$\Delta T = 1,214 \cdot 10^{-4} \cdot T \cdot (1 - \cos(\theta)) \quad (2.29)$$

### 2.2.2.2 Excitation électronique

#### 2.2.2.2.1 Première approximation de Born

Les sections efficaces de diffusion inélastique de Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » ont été calculées à partir de la première approximation de Born (paragraphe 2.1.3.2). Les sections efficaces d'excitation électronique de CPA100 ont été établies dans le même cadre, en utilisant la fonction de réponse diélectrique de Dingfelder *et al.* (Dingfelder *et al.* 1998). Ce modèle, comme celui d'Emfietzoglou, est basé sur les données optiques de Heller (Heller *et al.* 1974). Les niveaux d'excitation et leurs énergies respectives sont listés dans le Tableau 2.3.

Tableau 2.3. Niveaux excités de l'eau liquide et leurs énergies correspondantes dans CPA100.

Niveau excité de l'eau	Énergie (eV)
A <sup>1</sup> B <sub>1</sub>	8,17
B <sup>1</sup> A <sub>1</sub>	10,13
Rydberg A+B	11,31
Rydberg C+D	12,91
Bande diffuse	14,50

#### 2.2.2.2.2 Déviation angulaire

Dans CPA100, à la différence des modèles de Geant4-DNA (« option 2 » et « option 4 »), suite à une excitation électronique, un électron incident d'énergie  $T$  est dévié d'un angle polaire  $\theta_1$  :

$$\sin^2(\theta_1) = \frac{E_k}{T} \cdot \frac{1}{1 + \frac{T}{2m_e c^2} \cdot \left(1 - \frac{E_k}{T}\right)} \quad (2.30)$$

avec  $c$  la vitesse de la lumière dans le vide et  $E_k$ , l'énergie du niveau excité. L'angle azimutal de déviation est sélectionné suivant une distribution uniforme sur l'intervalle  $[0 ; 2\pi]$ .

### 2.2.2.3 Ionisation

#### 2.2.2.3.1 Modèle Binary-Encounter-Dipole (BED)

Le modèle Binary-Encounter-Dipole (BED) utilise les sections efficaces modifiées de Mott (Kim et Rudd 1994). Les sections efficaces originales de Mott (Mott 1930) sont adaptées aux électrons de basse énergie et aux faibles transferts d'impulsion. Elles ont été obtenues à partir des fonctions d'onde de Coulomb d'un système de deux électrons non

liés et en interaction. Ces sections efficaces ne prennent pas en compte les interactions dipolaires. En conséquence, elles ont été combinées avec le terme d'interaction dipolaire extrait de la théorie de Bethe (Bethe 1930).

L'application du modèle BED à une molécule requiert, pour chacune de ses orbitales  $n$ , la connaissance de l'énergie de liaison  $B_n$ , de l'énergie cinétique moyenne  $U_n$  et du nombre d'occupation  $N_n$  (c'est-à-dire le nombre d'électrons dans l'orbitale). D'après Edel (Edel 2006), ces valeurs peuvent être obtenues de manière théorique avec le logiciel de chimie numérique GAMESS (General Atomic and Molecular Electronic Structure System, Granovsky 2009). Par ailleurs, pour chaque orbitale moléculaire, la constante dipolaire  $Q_n$  est aussi nécessaire. Cette dernière est plus délicate à obtenir que les autres paramètres :

$$Q_n = \frac{2}{N_n} \int_0^{\infty} \frac{1}{w+1} \cdot \frac{df(w)}{dw} \cdot dw \quad (2.31)$$

avec  $w = W/B_n$  où  $W$  est l'énergie cinétique de l'électron éjecté et  $df(w)/dw$  est la force d'oscillateur optique différentielle. Brièvement, la force d'oscillateur optique caractérise la réponse d'un atome à une excitation photonique.

#### 2.2.2.3.2 Modèle Binary-Encounter-Bethe

Constatant l'indisponibilité générale des données relatives à la force d'oscillateur optique pour chaque orbitale moléculaire, Kim et Rudd ont simplement proposé de fixer  $Q = 1$  (Kim et Rudd 1994). Cette version simplifiée du modèle BED est nommée Binary-Encounter-Bethe (BEB). Le modèle BEB est applicable sur une large gamme d'énergie. Dans ce cadre, les sections efficaces différentielles en énergie transférée d'une orbitale moléculaire  $n$  sont données par :

$$\begin{aligned} \frac{d\sigma_{ion}^n(T)}{dw} = & \frac{S}{t + u_n + 1} \\ & \cdot \left[ -\frac{1}{t+1} \cdot \left( \frac{1}{w+1} + \frac{1}{t-w} \right) + \left( \frac{1}{(w+1)^2} + \frac{1}{(t-w)^2} \right) \right. \\ & \left. + \ln(t) \cdot \left( \frac{1}{(w+1)^3} + \frac{1}{(t-w)^3} \right) \right] \end{aligned} \quad (2.32)$$

où  $t = T/B_n$  ;  $u_n = U_n/B_n$  et :

$$S = \frac{4\pi a_0 N_n R^2}{B_n^2} \quad (2.33)$$

avec l'énergie de Rydberg  $R = 13,61 \text{ eV}$ .

La formule analytique (2.32) intégrée à CPA100 est avantageuse pour les simulations informatiques. Elle permet d'échantillonner l'énergie cinétique de l'électron secondaire sans employer de tables de données. Cet échantillonnage est effectué par la méthode de composition généralisée déjà décrite (Edel 2006, Bordage *et al.* 2016). L'électron éjecté d'une orbitale moléculaire  $n$  a une énergie cinétique limitée par :

$$\begin{cases} W_{min} = 0 \Rightarrow w_{min} = 0 & (2.34) \\ W_{max} = \frac{T - B_n}{2} \Rightarrow w_{max} = \frac{t - 1}{2} & (2.35) \end{cases}$$

L'intégration de  $d\sigma_{ion}^n(t)/dw$  sur l'intervalle  $[w_{min}; w_{max}]$  donne la section efficace d'ionisation pour une orbitale moléculaire :

$$\sigma_{ion}^n(t) = \frac{S}{t + u_n + 1} \cdot \left[ \frac{\ln(t)}{2} \cdot \left( 1 - \frac{1}{t^2} \right) + 1 - \frac{1}{t} - \frac{\ln(t)}{t + 1} \right] \quad (2.36)$$

Cette formule ne prend pas en compte les effets relativistes. Sa précision diminue lorsque l'énergie augmente et devient supérieure à quelques  $keV$ . Cependant, le modèle BEB a été étendu aux électrons relativistes (Kim *et al.* 2000).

Dans un premier temps, le modèle BEB a été appliqué pour calculer les sections efficaces différentielles de l'eau en phases vapeur et liquide (Edel 2006). Dans le cas de l'eau liquide, pour chaque orbitale moléculaire  $n$  :

- le nombre d'occupation  $N_n$  a été fixé à 2,
- l'énergie de liaison  $B_n$  a été extraite de (Dingfelder *et al.* 1998). À noter que les énergies de liaison sont identiques à celles de Geant4-DNA « option 2 »,
- l'énergie cinétique moyenne des électrons provient des données du NIST (<http://physics.nist.gov/PhysRefData/Ionization/intro.html>).

Les énergies de liaison et les énergies cinétiques moyennes sont répertoriées dans le Tableau 2.4.

Tableau 2.4. Orbitales moléculaires de l'eau liquide avec leurs énergies de liaison et les énergies cinétiques moyennes des électrons dans CPA100.

Orbitale moléculaire de l'eau	Énergie de liaison (eV)	Énergie cinétique moyenne des électrons (eV)
$1b_1$	10,79	61,91
$3a_1$	13,39	59,52
$1b_2$	16,05	48,36
$2a_1$	32,30	70,71
Couche K	539,00	796,20

Pour mettre en évidence l'intérêt du modèle BEB, notons que le modèle BEB Vriens (Guerra *et al.* 2015) - version améliorée du modèle BEB relativiste - a été employé pour calculer les sections efficaces d'ionisation intégrales et différentielles en énergie de l'or

(Sakata *et al.* 2016). Ce modèle a été intégré à Geant4-DNA. Cependant, en raison de sa récence, le modèle BEB Vriens n'a pas été implémenté dans CPA100.

### 2.2.2.3 Déviation angulaire

Dans CPA100, l'angle polaire  $\theta_1$  et l'angle azimutal  $\phi_1$  de déviation de l'électron primaire sont déterminés de la même manière que pour l'excitation électronique (paragraphe 2.2.2.2). L'électron secondaire est éjecté avec un angle polaire  $\theta_2$  qui est déterminé par l'équation (2.21). L'angle azimutal d'éjection de l'électron secondaire,  $\phi_2$ , est sélectionné uniformément sur l'intervalle  $[0 ; 2\pi]$ .

Suite à l'ionisation d'une molécule, CPA100 prend en compte les processus de désexcitation par émissions de photons de fluorescence et d'électrons Auger.

## 2.2.3 Après l'étape physique

CPA100 est capable de gérer l'étape chimique d'une irradiation. Les sections efficaces de l'ADN et les modèles chimiques de CPA100 permettent de calculer les cassures simple et double brin induites de manière directe et de manière indirecte par l'irradiation (Edel 2006, Peudon 2007).

## 2.3 Bilan

Le Tableau 2.5 rappelle les modèles physiques employés dans « option 2 », « option 4 » et CPA100. Les énergies correspondent aux domaines d'application de ces modèles dans le code Geant4-DNA.

Tableau 2.5. Modèles physiques de Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et CPA100 et leurs domaines d'application dans le code Geant4-DNA.

Processus	« option 2 »	« option 4 »	CPA100
Diffusion élastique	Ondes partielles $7,4 \text{ eV} - 1 \text{ MeV}$	Screened Rutherford $9 \text{ eV} - 10 \text{ keV}$	IAM $10,5 \text{ eV} - 256 \text{ keV}$
	Screened Rutherford $9 \text{ eV} - 1 \text{ MeV}$		
Excitation électronique	FBA $9 \text{ eV} - 1 \text{ MeV}$	FBA $8 \text{ eV} - 10 \text{ keV}$	FBA $10,5 \text{ eV} - 256 \text{ keV}$
Ionisation	FBA $11 \text{ eV} - 1 \text{ MeV}$	FBA $10 \text{ eV} - 10 \text{ keV}$	BEB $11 \text{ eV} - 256 \text{ keV}$

## 2.4 Comparaison entre les sections efficaces de Geant4-DNA et CPA100 pour les électrons dans l'eau liquide

Les approches pour calculer les sections efficaces de diffusion élastique, d'excitation électronique et d'ionisation de Geant4-DNA (« option 2 », « option 4 »), et de CPA100 pour les électrons dans l'eau liquide ont été présentées. Dans cette partie, les sections efficaces de Geant4-DNA et CPA100 sont comparées.

### 2.4.1 Sections efficaces de diffusion élastique

La Figure 2.1 montre les sections efficaces totales de diffusion élastique de CPA100 et des constructeurs de physique « option 2 » et son amélioration « option 4 ». Elles sont comparées à des données expérimentales obtenues pour l'eau en phase vapeur, référencées dans (Incerti *et al.* 2010). Le modèle screened Rutherford est utilisé par Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 ». Dans « option 4 », le réalisme est amélioré grâce au remplacement des paramètres d'écran de l'azote en phase gazeuse par ceux de la vapeur d'eau (2.1.3.1.2). Cette mise à jour est à l'origine d'un rapprochement avec les sections efficaces de CPA100 en dessous de 1 keV. Aux énergies supérieures à 10 keV, les sections efficaces calculées avec les modèles IAM de CPA100 et screened Rutherford d'« option 2 » montrent des décroissances plus lentes que le modèle des ondes partielles. Ce dernier modèle ne prend pas en compte les effets relativistes. Champion *et al.* ont écrit que son domaine de validité s'étend de 10 eV à 10 keV (Champion *et al.* 2009).

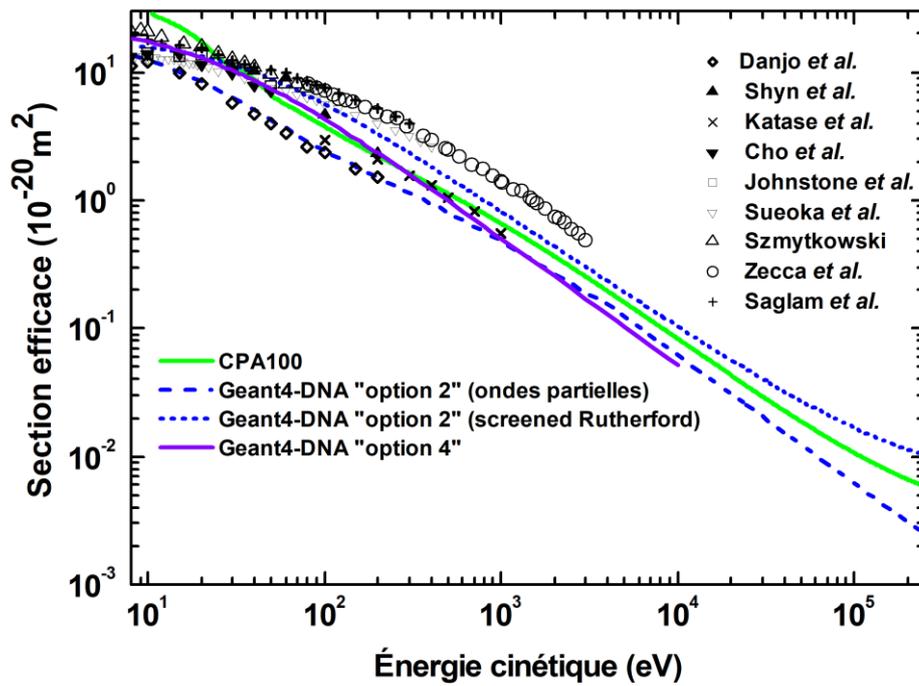


Figure 2.1. Sections efficaces totales de diffusion élastique pour les électrons dans l'eau liquide, de CPA100, Geant4-DNA « option 2 » par défaut (ondes partielles) et alternatives (screened Rutherford) et « option 4 ». Elles sont comparées à des données expérimentales dans la vapeur référencées dans (Incerti *et al.* 2010).

#### 2.4.2 Sections efficaces d'excitation électronique

La Figure 2.2 présente les sections efficaces totales d'excitation électronique de CPA100 et de Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », comparées aux données expérimentales de Muñoz *et al.* pour la vapeur d'eau (Muñoz *et al.* 2008). Les améliorations d'« option 4 » par rapport à « option 2 » ont contribué à augmenter significativement les sections efficaces d'excitation électronique. D'après Kyriakou *et al.*, cette différence est liée à la modification de l'algorithme de troncature qui redistribue une fraction de la partie imaginaire de  $\epsilon_n$  sur les niveaux excités dans l'équation (2.12) (Kyriakou *et al.* 2015).

Les sections efficaces de CPA100 sont jusqu'à un ordre de grandeur plus élevées que celles de Geant4-DNA « option 2 ». Concernant « option 4 », les valeurs (au-dessus de  $\sim 20$  eV) et l'allure de la courbe des sections efficaces se rapprochent de CPA100. Enfin, les sections efficaces de CPA100 montrent un meilleur accord avec les données expérimentales extraites de (Muñoz *et al.* 2008).

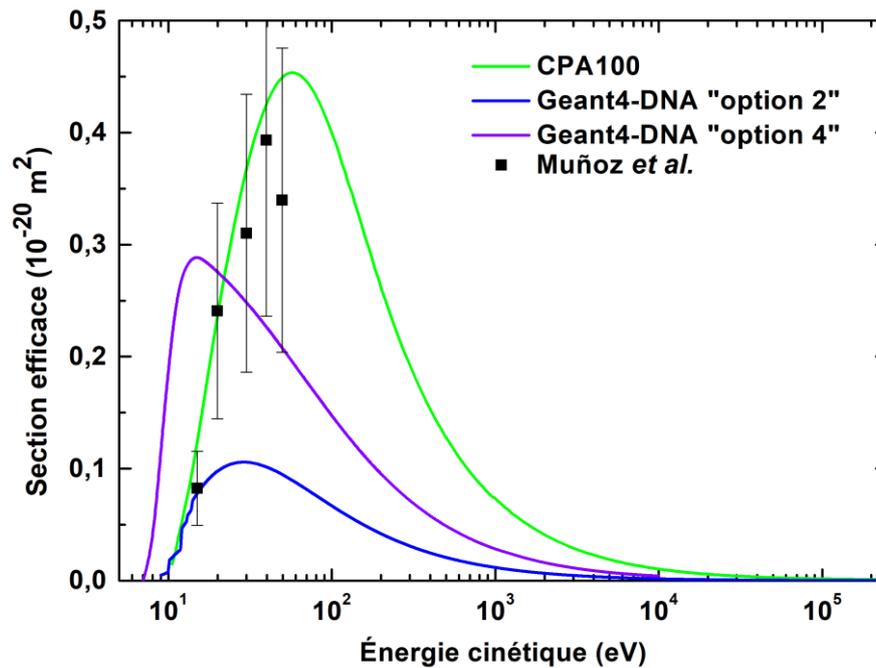


Figure 2.2. Sections efficaces totales d'excitation électronique pour les électrons dans l'eau liquide, de CPA100 et de Geant4-DNA « option 2 » et alternatives d'« option 4 ». Elles sont comparées avec les données expérimentales de (Muñoz *et al.* 2008) pour la vapeur d'eau, associées à des incertitudes de 40%.

### 2.4.3 Sections efficaces d'ionisation

La Figure 2.3 propose une comparaison des sections efficaces totales d'ionisation implémentées dans CPA100, Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » avec des données expérimentales pour la vapeur d'eau. Les allures des courbes sont similaires entre CPA100, Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 ». Dans le modèle d'ionisation d'« option 4 », la suppression du facteur  $[1 - (B_n/T)^{1/2}]$  dans le terme d'échange, ainsi que la modification de l'algorithme de troncature expliquent des sections efficaces plus basses que celles d'« option 2 » (Kyriakou *et al.* 2015).

Comme pour l'excitation électronique, on observe que les sections efficaces de CPA100 sont plus élevées que celles d'« option 2 ». Bousis *et al.* ont déjà mis en évidence que les sections efficaces d'ionisation de l'eau liquide, calculées avec le modèle BEB, sont jusqu'à ~30 – 40% plus grandes que celles calculées avec le formalisme basé sur la fonction de réponse diélectrique (Bousis *et al.* 2008a).

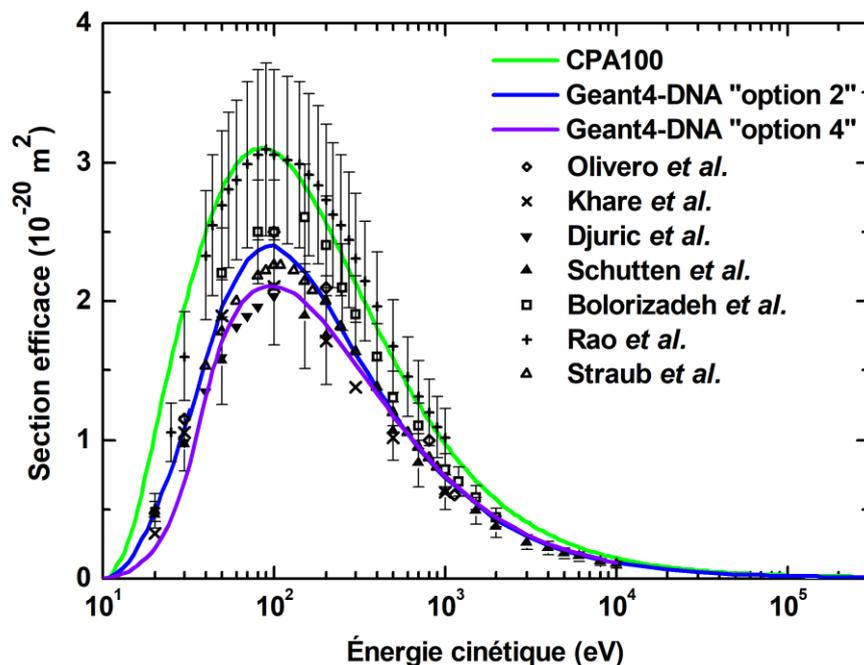


Figure 2.3. Sections efficaces totales d'ionisation pour les électrons dans l'eau liquide, de CPA100 et de Geant4-DNA « option 2 » et alternatives d'« option 4 ». Elles sont comparées avec des données expérimentales référencées dans (Incerti *et al.* 2010).

Enfin, la Figure 2.4 présente, pour différentes énergies d'électrons incidents, les sections efficaces d'ionisation différentielles en énergie transférée, implémentées dans CPA100 et Geant4-DNA « option 2 ». Elles sont comparées à des données expérimentales pour la vapeur d'eau référencées dans (Incerti *et al.* 2010). Les différences entre CPA100 et Geant4-DNA « option 2 » sont observées pour les électrons éjectés avec une énergie inférieure à 10 eV : les sections efficaces plus élevées de CPA100 montrent un meilleur accord avec les données expérimentales.

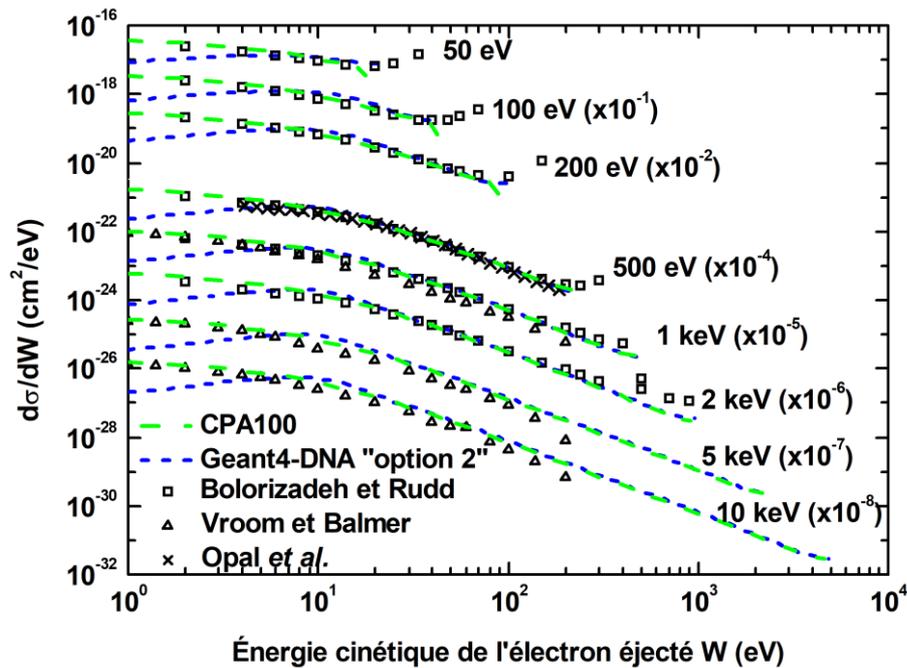


Figure 2.4. Sections efficaces d'ionisation différentielles en énergie (en fonction de l'énergie de l'électron éjecté), pour des électrons incidents de différentes énergies dans l'eau liquide. Elles sont comparées avec des données expérimentales pour la vapeur d'eau référencées dans (Incerti *et al.* 2010).

## 2.5 Conclusion

CPA100 est un code Monte-Carlo privé de simulation détaillée qui, à l'heure actuelle n'est plus maintenu. Geant4-DNA est un autre code de simulation détaillée extensivement utilisé grâce à son aspect « open source » et il est mis à jour régulièrement. Nous avons eu l'opportunité de transférer les modèles physiques de CPA100 dans Geant4-DNA. Ces modèles sont relatifs aux processus de diffusion élastique, d'excitation électronique et d'ionisation des électrons dans l'eau liquide. Ils possèdent plusieurs caractéristiques importantes :

- Ils sont indépendants des modèles déjà existants de Geant4-DNA.
- D'après la revue sur les codes Monte-Carlo de simulation détaillée (paragraphe 1.4.2.2), le modèle IAM est moins employé que ceux des ondes partielles et screened Rutherford. De la même manière, le modèle BEB est moins utilisé que la FBA.
- Ils ont montré de meilleurs accords avec certaines données expérimentales dans l'eau en phase vapeur par rapport aux modèles physiques déjà existants de Geant4-DNA (« option 2 » et « option 4 »).
- Ils s'étendent jusqu'à 256 keV, alors que les modèles d'« option 4 » sont limités aux énergies inférieures à 10 keV.

L'implémentation de modèles physiques de CPA100 répond à la volonté de la collaboration Geant4-DNA de proposer des modèles physiques alternatifs aux utilisateurs.

Ce travail s'est inscrit dans le cadre du développement et de l'amélioration constante de Geant4-DNA et plus généralement de la plate-forme Geant4.

À l'heure actuelle, seules les sections efficaces de l'eau liquide ont été intégrées à Geant4-DNA. Cependant, CPA100 est parmi les seuls codes Monte-Carlo qui disposent d'un ensemble complet de sections efficaces de biomolécules composant l'ADN, ainsi que des histones. Suivant la même approche, celles-ci pourront être intégrées à Geant4-DNA dans un futur proche.

# Chapitre 3

## 3 Vérification de l'intégration des modèles physiques de CPA100 dans Geant4-DNA et comparaison de grandeurs de base

### 3.1 Objectifs

La liste des modèles physiques de diffusion élastique, d'excitation électronique et d'ionisation de CPA100 intégrés dans Geant4-DNA dans le cadre de cette thèse est contenue dans le constructeur de physique *G4EmDNAPhysics\_option6*. Dans la suite de ce manuscrit, elle est appelée « Geant4-DNA-CPA100 ». Avant d'utiliser Geant4-DNA-CPA100 pour étudier les dépôts d'énergie générés par les électrons de basse énergie dans un cadre de radioimmunothérapie, plusieurs étapes sont nécessaires.

La première étape qui consiste à vérifier l'implémentation des modèles physiques de CPA100 dans Geant4-DNA est l'objet de ce chapitre. La vérification d'un code Monte-Carlo ne doit pas être confondue avec sa validation. La validation d'un code Monte-Carlo consiste à s'assurer de sa cohérence en confrontant ses résultats à des données expérimentales. Dans le cadre d'une vérification, les résultats sont comparés à ceux d'un ou plusieurs autres codes Monte-Carlo ou à d'autres modèles.

Ici, la vérification de Geant4-DNA-CPA100 a consisté à comparer ses résultats de simulations avec le code original CPA100. Ce travail a été aussi l'occasion d'évaluer l'impact du changement des sections efficaces en évaluant les écarts avec les résultats de Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 ». Nous avons calculé des grandeurs de base caractéristiques du transport des électrons dans l'eau liquide : par exemple, le nombre de diffusions élastiques, d'excitations électroniques et d'ionisations générées, la pénétration projetée, la pénétration et la longueur de trajectoire. Enfin, les longueurs de trajectoire ainsi calculées ont été comparées à des données issues de la littérature.

## 3.2 Conditions de simulation et procédure de vérification

### 3.2.1 Configuration générale

La plate-forme Geant4 v10.2 a été employée. Pour vérifier l'implémentation correcte des sections efficaces de CPA100 dans Geant4-DNA, l'obtention de résultats identiques entre Geant4-DNA-CP100 et CPA100 a été nécessaire. Les conditions de simulation de CPA100 ont été appliquées à Geant4-DNA-CPA100, à savoir :

- contrainte de l'algorithme de transport qui force les dépôts d'énergie à la fin des pas,
- tables de données de sections efficaces identiques,
- absence d'interpolation des sections efficaces,
- les énergies transférées au cours des ionisations ont été calculées avec la méthode de composition généralisée employant la formule non relativiste du modèle BEB. Cette formule est limitée aux énergies inférieures ou égales à 20 keV.

Les électrons secondaires et Auger n'ont pas été suivis. Cela a permis de restreindre les simulations aux électrons primaires. Les modèles physiques d'« option 2 » et « option 4 » sont applicables jusqu'à respectivement 7,4 eV et 8 eV. La limite basse d'applicabilité des modèles physiques de CPA100 est de 11 eV. Lors de la comparaison des modèles entre eux, l'énergie seuil pour les simulations des interactions des électrons a donc été fixée à 11 eV. En dessous de ce seuil, l'énergie restante est déposée localement (c'est-à-dire au point d'interaction). Les dimensions du milieu ont été choisies suffisamment grandes pour que les électrons y déposent toute leur énergie. Par ailleurs, avec Geant4-DNA « option 4 », en raison de sa limite supérieure en énergie, tous les calculs ont été restreints à 10 keV et moins.

### 3.2.2 Tests des processus individuels

Dans un premier temps, la diffusion élastique, l'excitation électronique et l'ionisation ont été testés séparément : un seul de ces processus a été activé au cours de chaque simulation. Les tests des processus de diffusion élastique et d'excitation électronique ont été effectués pour des énergies initiales de 11 eV, 100 eV, 1 keV, 10 keV et 100 keV. Les tests du processus d'ionisation n'ont pas été effectués à 100 keV, en raison de l'emploi des sections efficaces différentielles non relativistes. Ces énergies initiales ont permis de vérifier l'implémentation et de comparer les modèles sur un intervalle s'étendant de la limite basse d'applicabilité des modèles physiques de CPA100 jusqu'aux hautes énergies.

Les tests du modèle de diffusion élastique ont été réalisés avec Geant4-DNA « option 2 » (incluant le modèle des ondes partielles et le modèle alternatif screened Rutherford), « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100. Les désactivations de l'ionisation, de l'excitation électronique et de la perte d'énergie par diffusion élastique ont impliqué l'absence totale de perte d'énergie et de création d'électron secondaire. Ainsi, au cours des

simulations, un seul électron a été transporté jusqu'à générer  $10^5$  diffusions élastiques. À une énergie donnée, nous avons comparé les distributions en fréquence des cosinus des angles polaires de déviation suite à une diffusion élastique. Avec tous les modèles, les angles azimutaux de déviation sont choisis suivants des distributions uniformes, en conséquence leurs distributions en fréquence n'ont pas été étudiées.

Ensuite, les processus de diffusion inélastique ont été testés individuellement avec Geant4-DNA « option 2 », « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100. Les simulations avec seulement le processus d'excitation électronique activé ont permis de comparer les fréquences d'excitation de chaque niveau de l'eau. Sur le même principe, des simulations ont été réalisées avec seulement le processus d'ionisation activé, dans le but de comparer les fréquences d'ionisation de chaque orbitale moléculaire. De telles simulations ont aussi permis de comparer les spectres en énergie cinétique des électrons éjectés.

### 3.2.3 Tests avec trois processus

Dans un deuxième temps, les processus de diffusion élastique, d'excitation électronique et d'ionisation ont tous été activés pendant les simulations. Pour la diffusion élastique, Geant4-DNA « option 2 » a employé le modèle des ondes partielles, considéré plus élaboré que le modèle screened Rutherford. Par ailleurs, avec Geant4-DNA-CPA100, au cours des diffusions élastiques, les pertes d'énergie données par l'équation (2.29) ont été activées. Les simulations ont été réalisées pour un ensemble de 39 énergies initiales comprises entre 12 *eV* et 20 *keV*. L'énergie maximale vient de la limite de validité de la formule non relativiste du modèle BEB pour calculer les énergies transférées au cours des ionisations. Ces simulations ont été effectuées dans un premier temps avec  $10^5$  électrons primaires. Cependant, les écarts relatifs aux énergies inférieures à 3 *keV* ont présenté de larges fluctuations. Les simulations ont été refaites en dessous de cette énergie avec  $10^6$  électrons primaires.

Nous avons calculé le nombre de chaque type d'interaction (diffusion élastique, excitation électronique, ionisation) générée en moyenne par les électrons primaires, en fonction de leur énergie initiale. Ensuite, les paramètres de pénétration (Figure 3.1) qui caractérisent le parcours des électrons primaires dans la matière ont été comparés :

- la pénétration projetée qui est la profondeur de pénétration dans le milieu,
- la pénétration qui est la distance entre le point d'émission et le point d'arrêt du suivi de l'électron,
- la longueur de trajectoire qui correspond à la longueur totale du chemin suivi par l'électron dans la matière.

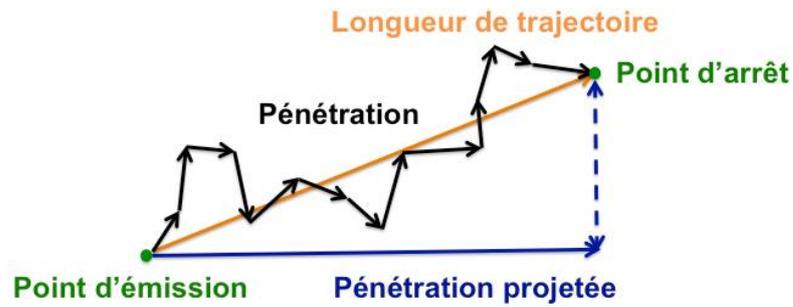


Figure 3.1. Représentation 2D de la pénétration projetée, la pénétration et la longueur de trajectoire.

Les longueurs de trajectoire ainsi calculées ont été comparées à des données issues de la littérature. Celles-ci ont été calculées soit avec des simulations Monte-Carlo, soit dans le cadre de l'approximation du ralentissement continu.

### 3.2.4 Approximation du ralentissement continu

L'approximation du ralentissement continu (CSDA pour « Continuous Slowing Down Approximation ») est applicable aux particules chargées. Elles déposent leur énergie de manière continue le long de leur trajectoire, en accord avec leur pouvoir d'arrêt  $S(T)$  :

$$S(T) = -\frac{dT}{dx} \quad (3.1)$$

où  $x$  est la distance parcourue. Le « parcours CSDA »,  $r_0$ , d'une particule chargée d'énergie initiale  $T_0$ , est alors donnée par :

$$r_0 = \int_0^{T_0} \frac{dT}{S(T)} \quad (3.2)$$

Le « parcours CSDA » est une approximation de la longueur de trajectoire moyenne des particules chargées (voir la définition donnée par le NIST, <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/appendix.html>).

## 3.3 Résultats

### 3.3.1 Diffusion élastique

La Figure 3.2 montre les distributions en fréquence des cosinus des angles polaires de déviation pour les électrons de (a) 11 eV, (b) 100 eV, (c) 1 keV, (d) 10 keV et (e) 100 keV. Pour les énergies de 11 eV, 100 eV et 1 keV, les fréquences ont été calculées pour 40 classes réparties sur tout l'intervalle  $\cos(\theta) \in [-1; 1]$ . À 10 keV et 100 keV, les

fréquences présentées sont limitées à l'intervalle  $\cos(\theta) \in [0,8; 1]$  divisé en 16 classes. À ces énergies, dans l'intervalle  $\cos(\theta) \in [0; 0,8]$ , les statistiques ont été tellement faibles qu'il n'a pas été pertinent de s'y intéresser pour la comparaison.

### ***3.3.1.1 Vérification de l'implémentation du modèle de diffusion élastique de CPA100***

Pour toutes les énergies, l'accord entre Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 est excellent. On remarque que Geant4-DNA-CPA100 a reproduit avec précision les oscillations des distributions de CPA100. Elles ont été causées par l'absence d'interpolation pour la détermination des sections efficaces différentielles de diffusion élastique.

### ***3.3.1.2 Comparaison des modèles physique de diffusion élastique***

De manière générale, on observe un bon accord entre tous les modèles et pour toutes les énergies, excepté à 11 eV. Les distributions obtenues montrent clairement que la probabilité de diffusion vers l'avant augmente avec l'énergie.

Aux énergies de 11 eV et 100 eV, les modèles des ondes partielles de Geant4-DNA « option 2 » et IAM de CPA100, génèrent un minimum dont l'origine physique n'est pas connue. À 11 eV, le minimum apparaît en  $\cos(\theta) \approx -0,2$ . À 100 eV, il est décalé vers les plus grands angles de déviation et se retrouve localisé en  $\cos(\theta) \approx 0,2$ . Ce minimum n'apparaît pas à 1 keV, 10 keV et 100 keV. À ces énergies, l'accord entre les modèles des ondes partielles de Geant4-DNA « option 2 » et IAM de CPA100 reste excellent.

Dans « option 4 », des améliorations ont été apportées au modèle screened Rutherford d'« option 2 » (paragraphe 2.1.3.1.2). Elles ont entraîné un rapprochement avec les sections efficaces totales du modèle des ondes partielles (Figure 2.1). Cependant, la Figure 3.2 montre que l'impact sur les distributions angulaires reste négligeable :

- Aux énergies inférieures à 200 eV, avec « option 2 » et « option 4 », la formule (2.6) de Brenner et Zaidler est employée pour calculer les sections efficaces différentielles (paragraphe 2.1.3.1.2). Dans le cadre des améliorations apportées par « option 4 », cette formule n'a pas été modifiée. On observe donc que les distributions obtenues pour les électrons de 11 eV et 100 eV sont strictement identiques. Par ailleurs, les minima observés avec Geant4-DNA-CPA100 et le modèle des ondes partielles sont reproduits à 100 eV mais pas à 11 eV.
- Aux énergies supérieures à 200 eV, les modèles screened Rutherford d'« option 2 » et d'« option 4 » utilisent la formule (2.5) avec des paramètres d'écran différents, pour déterminer les sections efficaces différentielles. Des différences apparaissent donc à 1 keV, 10 keV et 100 keV mais restent faibles.

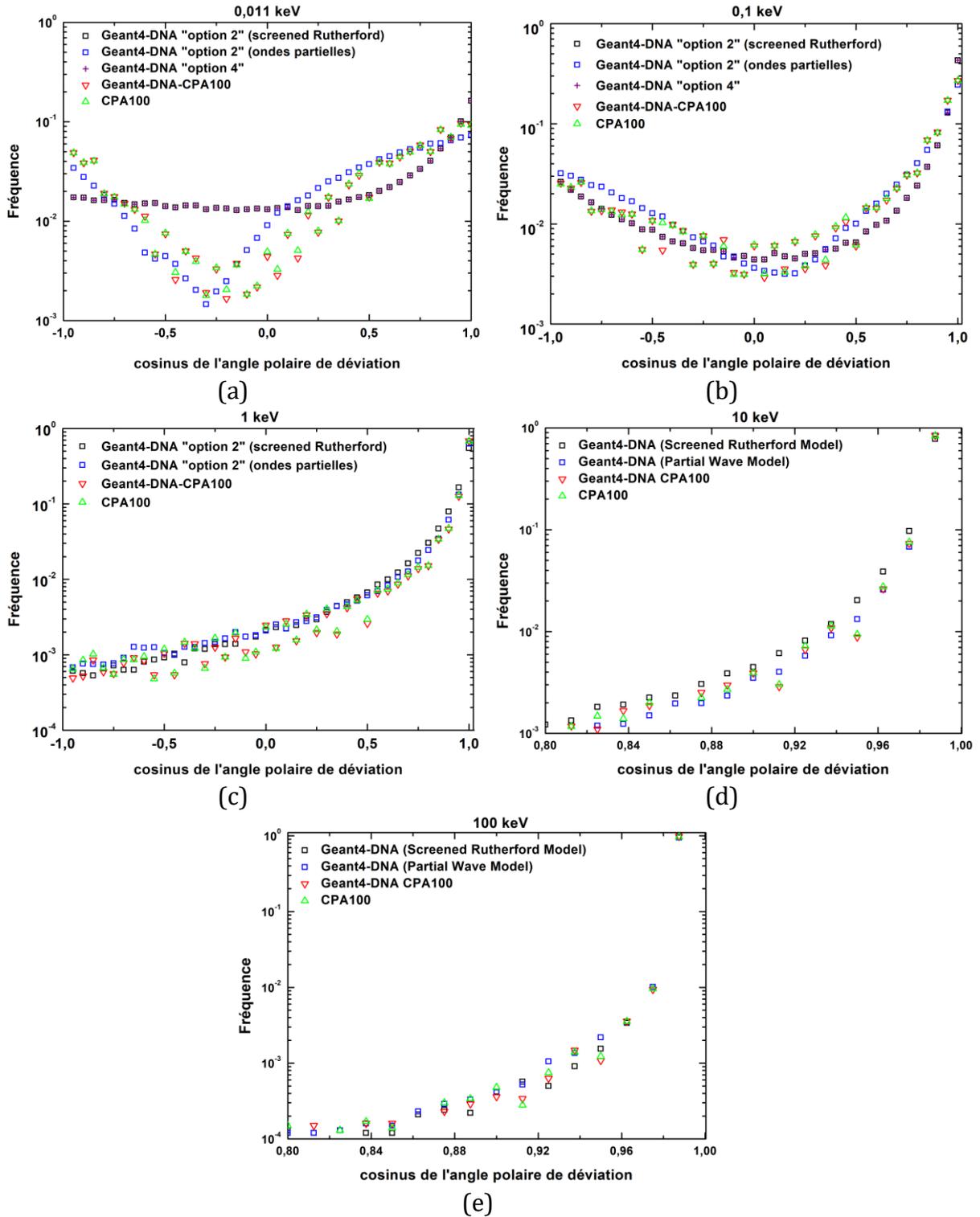


Figure 3.2. Distributions en fréquence des cosinus des angles polaires de déviation suite à une diffusion élastique, dans l'eau liquide, pour des électrons de différentes énergies : (a) 0,011 keV, (b) 0,1 keV, (c) 1 keV, (d) 10 keV et (e) 100 keV. Les distributions ont été établies pour les deux modèles de diffusion élastique de Geant4-DNA « option 2 » (modèles « screened Rutherford » et « partial wave »), avec « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100, qui ont simulé exclusivement les diffusions élastiques.

### 3.3.2 Excitation électronique

La fréquence d'excitation de chaque niveau excité est un paramètre important dans Geant4-DNA. Durant la simulation de la phase chimique, le niveau excité d'une molécule d'eau impacte sur les canaux de désexcitation possibles, ainsi que sur leurs probabilités (Karamitros et *al.* 2011). Au cours de chaque excitation électronique, le niveau excité a été enregistré. Les fréquences d'excitation ont été calculées comme le ratio du nombre d'excitations électroniques d'un niveau divisé par le nombre total d'excitations électroniques (pour les cinq niveaux). La Figure 3.3 montre les fréquences d'excitation des cinq niveaux excités de la molécule d'eau pour des électrons de (a) 100 eV, (b) 1 keV, (c) 10 keV et (d) 100 keV.

#### 3.3.2.1 Vérification de l'implémentation du modèle d'excitation électronique de CPA100

Pour toutes les énergies testées, l'accord entre Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 est excellent. Les écarts à 100 eV sont les plus importants et restent de l'ordre de 2%. À cette énergie, les électrons génèrent moins de dix excitations électroniques avant que leur suivi ne soit stoppé. Ces excitations électroniques sont réparties sur les cinq niveaux excités de la molécule d'eau. En conséquence, les incertitudes associées à ces fréquences sont importantes. Aux énergies supérieures à 100 eV, quel que soit le niveau excité considéré, l'écart entre Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 est inférieur à 1%.

#### 3.3.2.2 Comparaison des modèles physiques d'excitation électronique

Pour toutes les énergies, avec Geant4-DNA « option 2 », le niveau excité Rydberg A+B présente des fréquences qui sont nettement supérieures à celles de Geant4-DNA « option 4 » et CPA100. Sur tout le domaine d'énergie testé, dans « option 2 », ce niveau excité compte pour ~30% des sections efficaces totales d'excitation électronique. Sur toute la gamme d'énergie, avec « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100, ce ratio est inférieur à respectivement 23% et 21%. Par ailleurs, avec Geant4-DNA « option 4 », les fréquences d'excitation du niveau excité A<sup>1</sup>B<sub>1</sub> sont ~2 fois plus élevées que pour Geant4-DNA « option 2 » et Geant4-DNA-CPA100. En effet, sur toute la gamme d'énergie, ce niveau représente ~35% des sections efficaces totales d'excitation électronique d'« option 4 », contre ~20% pour « option 2 » et ~15% pour Geant4-DNA-CPA100. Pour des raisons similaires, avec Geant4-DNA-CPA100, le niveau Rydberg C+D et la bande diffuse présentent des fréquences d'excitation plus élevées.

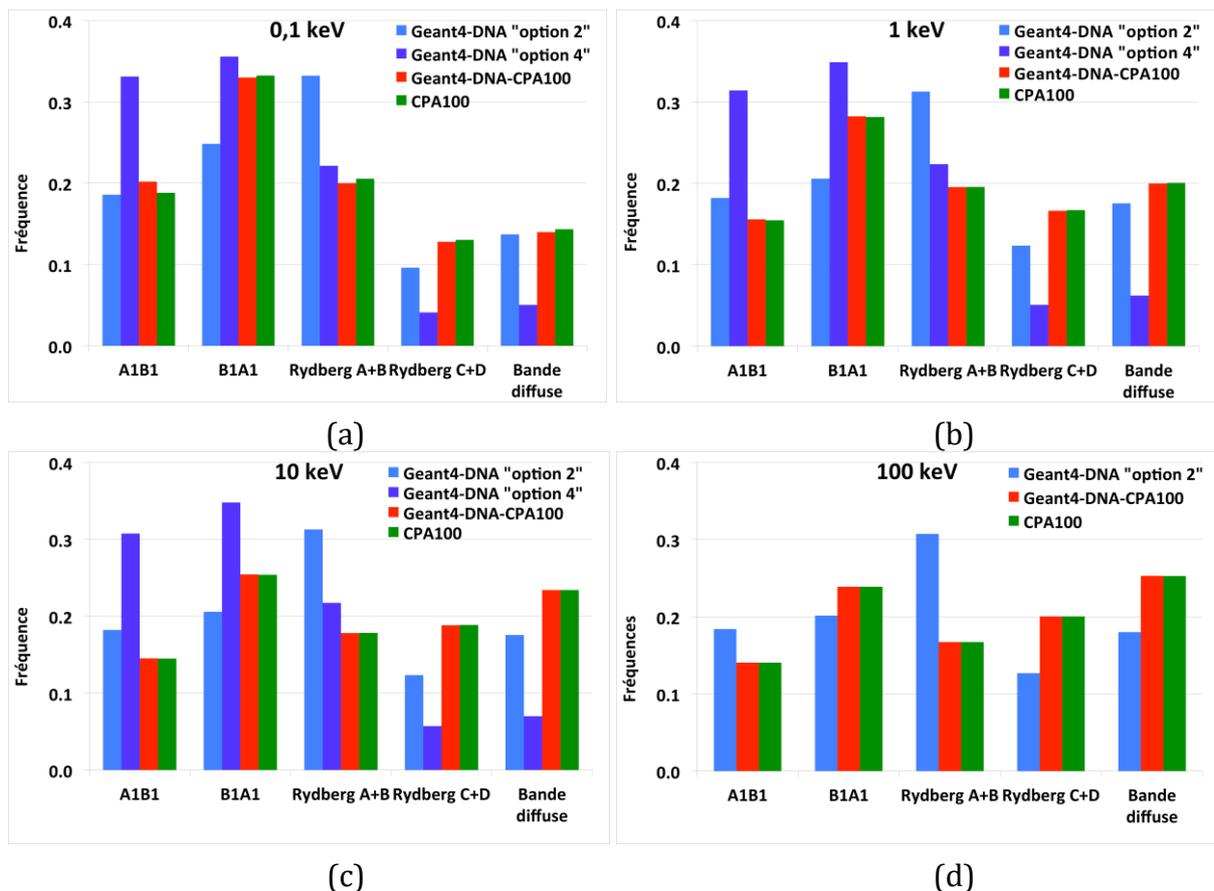


Figure 3.3. Fréquences d'excitation pour chaque niveau excité de la molécule d'eau en phase liquide, produites par des électrons avec différentes énergies initiales : (a) 100 eV, (b) 1 keV, (c) 10 keV et (d) 100 keV. Les valeurs ont été obtenues avec Geant4-DNA « option 2 », « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100, simulant seulement le processus d'excitation électronique.

### 3.3.3 Test du processus d'ionisation

Suite à une ionisation, les probabilités d'émission d'électrons Auger et de photons de fluorescence, ainsi que leurs énergies dépendent de l'orbitale moléculaire de laquelle l'électron a été éjecté. D'autre part, la longueur de trajectoire de l'électron secondaire est directement liée à son énergie cinétique initiale. La vérification du processus d'ionisation a consisté en deux tests :

- les fréquences d'ionisation de chaque orbitale moléculaire, comme pour l'excitation électronique
- les spectres en énergie cinétique initiale des électrons secondaires

Les ionisations de la couche K ont représenté moins de 0,01% du nombre total d'ionisations. Pour les deux tests, les résultats relatifs à cette couche ne sont pas présentés.

### ***3.3.3.1 Fréquences d'ionisation de chaque orbitale moléculaire***

La Figure 3.4, relative au premier test, montre les fréquences d'ionisation de chaque orbitale de la molécule d'eau, pour des électrons avec des énergies initiales de (a) 100 eV, (b) 1 keV et (c) 10 keV.

#### *3.3.3.1.1 Vérification de l'implémentation du modèle d'ionisation*

Pour toutes les énergies testées, les fréquences d'ionisation sont très proches entre Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 (Figure 3.4). L'écart relatif maximal de 4,1% a été trouvé dans le cas de l'orbitale moléculaire  $2a_1$  ionisée par les électrons avec une énergie initiale de 100 eV. Si on excepte ce cas de figure et la couche K, les différences sont de l'ordre de 1%, voire moins.

#### *3.3.3.1.2 Comparaison des modèles physiques d'ionisation*

Les fréquences d'ionisation de chaque orbitale moléculaire, calculées avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » sont relativement proches, les écarts sont de l'ordre de 10%. Pour toutes les énergies, ces modèles calculent des fréquences d'ionisation de l'orbitale moléculaire  $1b_2$  nettement plus faibles que CPA100. En effet, dans « option 2 » et « option 4 », cette orbitale moléculaire représente moins de 19% des sections efficaces totales d'ionisation, alors que pour CPA100, elle compte pour ~23%.

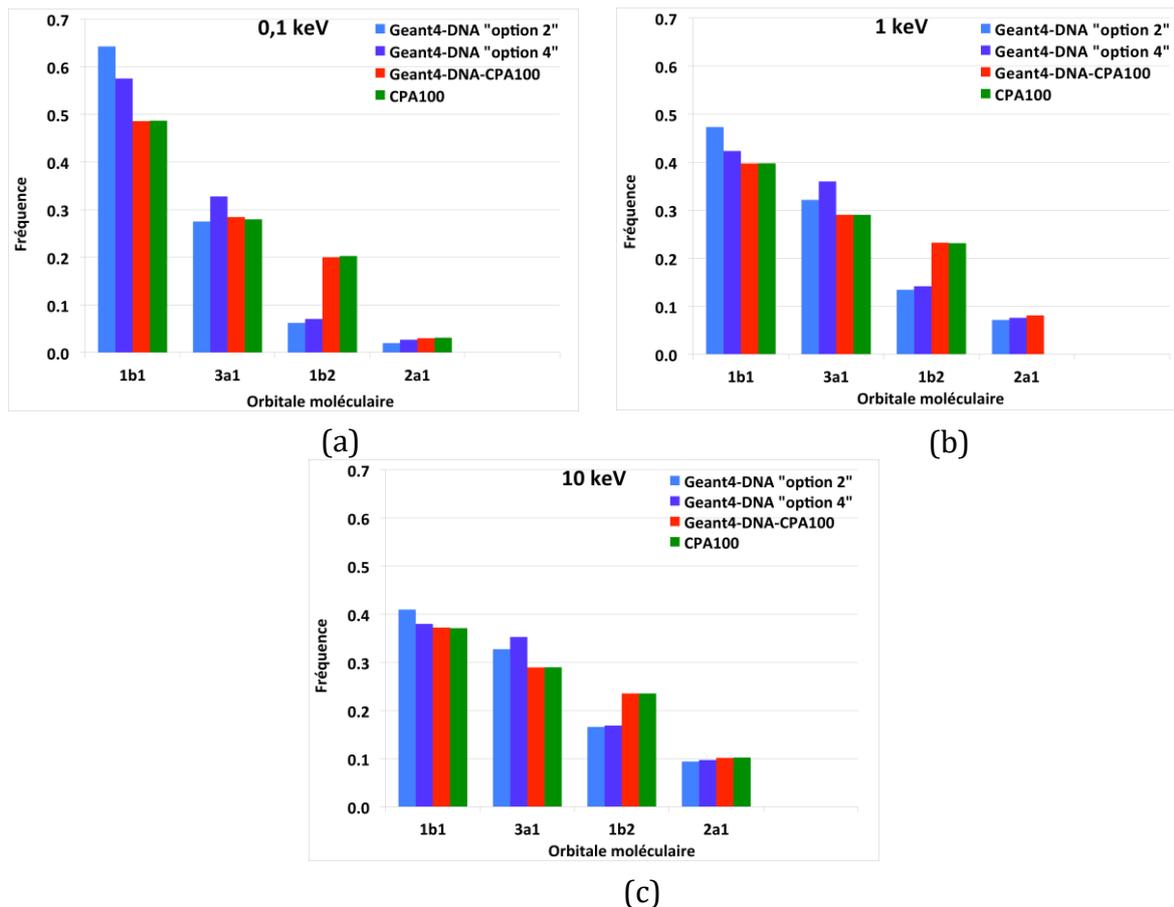


Figure 3.4. Fréquences d'ionisation pour chaque orbitale moléculaire de la molécule d'eau en phase liquide, produites par des électrons avec différentes énergies initiales : (a) 100 eV, (b) 1 keV et (c) 10 keV. Les valeurs ont été obtenues avec Geant4-DNA « option 2 », « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100, simulant seulement le processus d'ionisation.

### 3.3.3.2 Spectres en énergie initiale des électrons secondaires

Pour le deuxième test, les spectres en énergie des électrons secondaires ont été calculés séparément pour chaque orbitale moléculaire. Une comparaison des spectres établis pour toutes les orbitales moléculaires confondues aurait été susceptible de masquer les différences entre les modèles physiques testés. La Figure 3.5 montre les spectres en énergie des électrons secondaires générés par des électrons d'énergie initiale égale à 1 keV, pour les orbitales de la molécule d'eau  $1b_1$ ,  $3a_1$ ,  $1b_2$  et  $2a_1$ . Les fréquences sont présentées pour 40 intervalles compris entre 0 et 400 eV, les fluctuations étant trop importantes aux énergies supérieures.

#### 3.3.3.2.1 Vérification de l'implémentation du modèle d'ionisation

Lorsque l'énergie initiale des électrons est de 1 keV, Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 calculent des spectres en excellent accord, quelle que soit l'orbitale moléculaire (Figure 3.5). Pour les électrons secondaires avec une énergie cinétique élevée, les fréquences affichent des différences, mais les tendances des courbes restent semblables.

Cette proximité des résultats a aussi été mise en évidence aux autres énergies testées et pour toutes les orbitales moléculaires.

### 3.3.3.2 Comparaison des modèles physiques d'ionisation

Pour toutes les énergies initiales testées, les spectres calculés avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » sont similaires. Ces résultats sont très proches de Geant4-DNA-CPA100 pour les orbitales moléculaires  $1b_1$ ,  $3a_1$  et  $2a_1$ . Les spectres sont décroissants sur tout l'intervalle d'énergie qui s'étend de 0 à 400 eV. Si on considère l'orbitale moléculaire  $1b_2$ , pour les électrons avec des énergies initiales de 0,1 keV et 1 keV, des différences apparaissent entre Geant4-DNA-CPA100 et les modèles déjà existants de Geant4-DNA. Il s'agit des deux seules situations où Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » calculent des spectres qui ne sont pas décroissants sur tout l'intervalle allant de 0 à 400 eV.

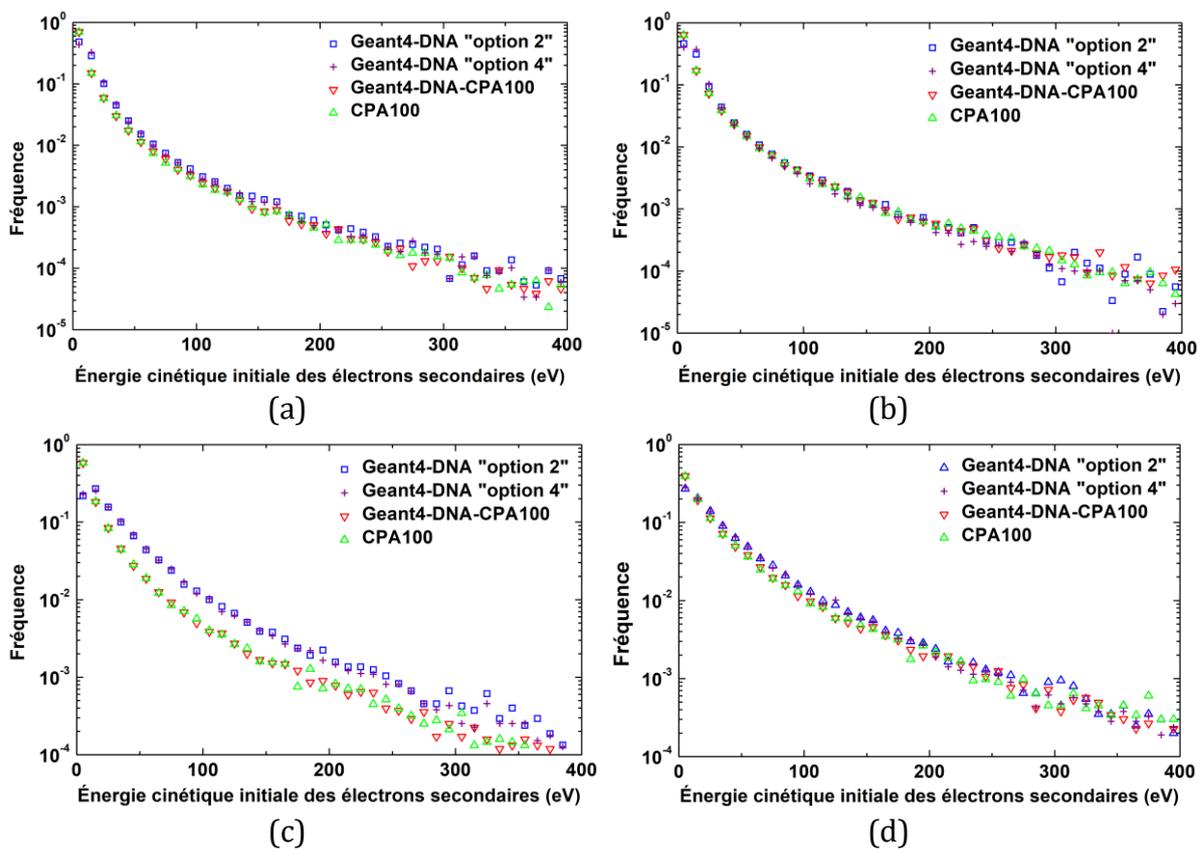


Figure 3.5. Spectres en énergie cinétique initiale des électrons secondaires générés par des électrons avec une énergie initiale de 1 keV, pour différentes orbitales moléculaires de la molécule d'eau : (a)  $1b_1$ , (b)  $3a_1$ , (c)  $1b_2$  et (d)  $2a_1$ . Les calculs ont été effectués avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100.

### 3.3.4 Nombre d'interactions

La Figure 3.6 présente le nombre moyen de chaque type d'interaction généré dans Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 par des électrons primaires dont l'énergie initiale est comprise entre 12 *eV* et 20 *keV*.

#### 3.3.4.1 Vérification de l'implémentation des modèles physiques de CPA100

Pour toutes les énergies, on observe un bon accord entre les nombres d'interactions calculés avec CPA100 et Geant4-DNA-CPA100 : l'écart maximal est inférieur à 0,9%. Les écarts les plus importants apparaissent pour les nombres de diffusions élastiques. Dans ce cas, les résultats de CPA100 sont inférieurs à Geant4-DNA-CPA100. Pour l'ionisation, les différences ne dépassent jamais 0,2%.

#### 3.3.4.2 Comparaison de Geant4-DNA-CPA100 avec « option 2 » et « option 4 »

Quel que soit le modèle physique considéré, aux basses énergies, la diffusion élastique domine, alors qu'aux énergies supérieures à 5 *keV*, l'ionisation est le processus majoritaire. L'excitation électronique a une contribution relativement faible, toujours inférieure à 5%. Ce processus physique est moins probable en raison de ses sections efficaces qui sont significativement inférieures à celles d'ionisation et de diffusion élastique sur quasiment toute la gamme d'énergie (paragraphe 2.4).

Les nombres de diffusions élastiques et d'ionisations calculées avec les trois modèles physiques sont relativement en bon accord. Les différences principales sont observées pour les excitations électroniques. Les modèles physiques d'« option 2 » en produisent moins par rapport à Geant4-DNA-CPA100, l'écart maximal qui est atteint à 20 *keV* est de 83%. Ces différences s'expliquent par les sections efficaces d'excitation électronique de CPA100, significativement plus élevées que celles de Geant4-DNA « option 2 » (Figure 2.2). Le code Geant4-DNA équipé des modèles physiques « option 4 » calcule un plus grand nombre d'excitations électroniques en dessous de 300 *eV* par rapport à Geant4-DNA-CPA100. La différence maximale est de 267% à 20 *eV*. Inversement, Geant4-DNA-CPA100 calcule un plus grand nombre d'excitations électroniques au-dessus de 300 *eV*, la différence maximale atteignant 53% à 10 *keV*. Ces observations s'expliquent en partie par les sections efficaces d'excitation électronique d'« option 4 », qui sont plus importantes que celles de Geant4-DNA-CPA100 en dessous de 20 *eV*. En revanche, au-dessus de cette énergie, les sections efficaces d'excitation électronique de Geant4-DNA-CPA100 sont plus élevées (Figure 2.2).

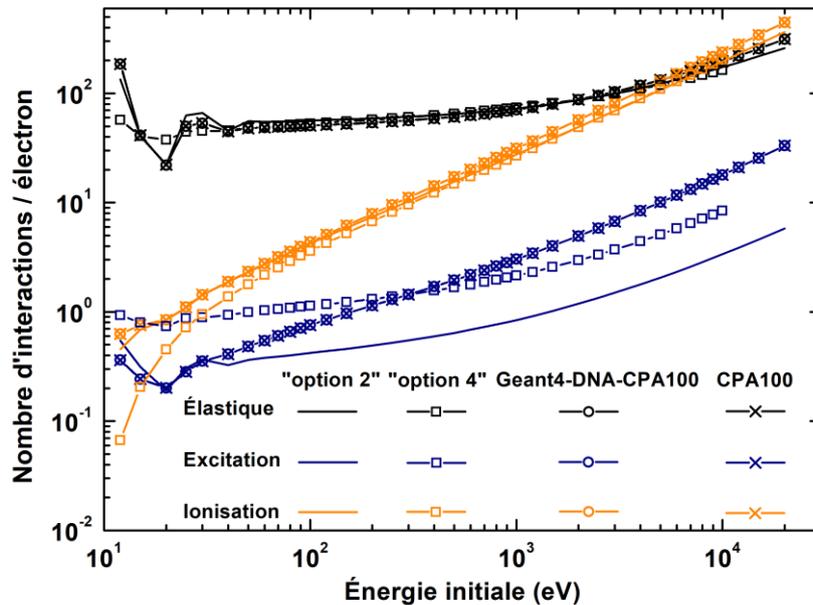


Figure 3.6. Nombres de diffusions élastiques, d'excitations électroniques et d'ionisations générées en moyenne par un électron primaire en fonction de son énergie initiale. Les calculs ont été effectués avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100.

### 3.3.5 Paramètres de pénétration

Les longueurs de trajectoire, pénétrations et pénétrations projetées sont des paramètres importants pour caractériser les structures des traces des particules dans la matière. Les paramètres de pénétration des électrons déterminés avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », ainsi que Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 en fonction de l'énergie initiale sont montrés par la Figure 3.7.

#### 3.3.5.1 Vérification de l'implémentation des modèles physiques de CPA100

CPA100 et Geant4-DNA-CPA100 ont permis d'obtenir des pénétrations similaires, avec des différences inférieures à 0,4% sur toute la gamme d'énergie testée. Les écarts relatifs ont atteint 0,6% pour la longueur de trajectoire et n'ont pas excédé 0,7% pour la pénétration projetée.

#### 3.3.5.2 Comparaison de Geant4-DNA-CPA100 avec « option 2 » et « option 4 »

La longueur de trajectoire en fonction de l'énergie initiale est fortement corrélée avec le nombre de diffusions élastiques (Figure 3.6). Les formes des courbes, particulièrement aux basses énergies, se ressemblent fortement.

Si on considère la longueur de trajectoire, la pénétration et la pénétration projetée de manière distincte, on observe que les courbes respectives obtenues avec Geant4-DNA « option 2 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 affichent les mêmes tendances. Par exemple, entre 30 eV et 300 eV, la longueur de trajectoire et la pénétration augmentent plus lentement que la pénétration projetée. Pour illustrer cette observation, d'après les résultats obtenus avec Geant4-DNA-CPA100, la longueur de trajectoire est multipliée par 2,4 (7,4 nm à 30 eV jusqu'à 17,8 nm à 300 eV) alors que la pénétration projetée est multipliée par 10,3 (0,4 nm à 30 eV jusqu'à 4,1 nm à 300 eV). Aux énergies plus élevées, tout d'abord, on constate que les courbes de longueur de trajectoire, pénétration et pénétration projetée affichent une allure similaire : elles augmentent linéairement sur une échelle log-log. De plus, les écarts relatifs diminuent entre ces trois grandeurs. À titre d'illustration, avec Geant4-DNA-CPA100, à 300 eV, la longueur de trajectoire est 4,3 fois plus élevée que la pénétration projetée (17,8 nm contre 4,1 nm). À 20 keV, ce rapport diminue à 2,2 ( $9,1 \cdot 10^3$  nm contre  $4,1 \cdot 10^3$  nm). Au final, les longueurs de trajectoire et la pénétration voient leurs valeurs se rapprocher alors que les tendances de leurs courbes deviennent similaires lorsque l'énergie initiale augmente. Ces observations ont deux explications. Lorsque l'énergie des électrons augmente, d'une part, la proportion de diffusions élastiques diminue et, d'autre part, la probabilité pour que les électrons soient diffusés vers l'avant augmente.

Les paramètres de pénétration calculés avec Geant4-DNA-CPA100 sont plus faibles que ceux de Geant4-DNA « option 2 ». Ces écarts sont plus importants que pour les nombres d'interactions, en particulier aux basses énergies. La différence maximale est atteinte à 50 eV où la longueur de trajectoire calculée avec Geant4-DNA-CPA100 est inférieure de 60% à celle de Geant4-DNA « option 2 ». Lorsque l'énergie initiale augmente, les différences diminuent, jusqu'à être inférieures à 10% au-dessus de 3 keV. Ces écarts ont pour origine les sections efficaces de diffusions inélastiques de CPA100 qui sont significativement plus élevées que celles de Geant4-DNA « option 2 » sur toute la gamme d'énergie. Par ailleurs, aux énergies inférieures à 200 eV, « option 4 » produit des longueurs de trajectoire 30% plus élevées que celles de Geant4-DNA-CPA100. Lorsque l'énergie augmente, cette différence décroît, jusqu'à 4% pour les électrons avec une énergie initiale de 10 keV. Par rapport à Geant4-DNA « option 2 », son amélioration « option 4 » permet d'obtenir des paramètres de pénétration en meilleur accord avec Geant4-DNA-CPA100 (Figure 3.7). Cette observation est liée aux sections efficaces d'excitation électronique significativement plus élevées d'« option 4 ». Le manque de données expérimentales dans l'eau liquide empêche de tirer des conclusions fermes sur la validation des modèles utilisés.

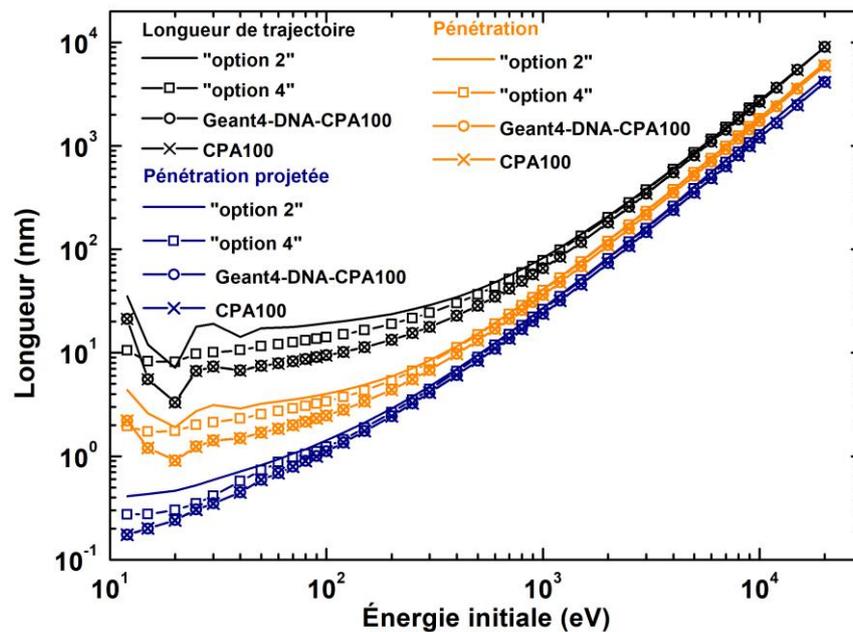


Figure 3.7. Longueur de trajectoire, pénétration et pénétration projetée moyennes en fonction de l'énergie initiale, obtenues avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et CPA100.

### 3.3.5.3 Comparaison avec des données de la littérature

La longueur de trajectoire est un paramètre qui a été calculé à de nombreuses reprises pour les électrons de basse énergie dans l'eau. Nous avons extrait les longueurs de trajectoire de plusieurs publications. La référence, la méthode de calcul employée, la phase de l'eau ainsi que la gamme d'énergie sont répertoriées dans le Tableau 3.1. Ces données ont été calculées soit dans l'approximation du ralentissement continu, soit à partir de codes Monte-Carlo : TRACELE (voir paragraphe 1.4.2.2.2), PENELOPE (voir paragraphe 1.4.2.2.10), PITS (Positive Ion Track Structure, Wilson *et al.* 2004), KURBUC (voir paragraphe 1.4.2.2.4), RETRACKS (voir paragraphe 1.4.2.2.13) et KITrack (voir paragraphe 1.4.2.2.3). Les publications où les données ont été calculées dans l'approximation du ralentissement continu sont antérieures à toutes celles où des codes Monte-Carlo ont été utilisés.

Il faut noter que les données de certaines sources ont été extraites avec le logiciel « Graph Data Extractor » (<https://sourceforge.net/projects/graphdataextract/>). Les valeurs numériques extraites sont donc soumises à des incertitudes liées à la numérisation des données originales. Cependant, ces incertitudes ne devraient pas affecter l'étude comparative présentée ici. En effet, celle-ci reste qualitative et est basée sur l'analyse des tendances des courbes.

Tableau 3.1. Référence, méthode de calcul, phase de l'eau et gamme d'énergie des longueurs de trajectoire issues de la littérature. Les sources sont classées par ordre chronologique de publication.

Référence	Outil de calcul	Phase de l'eau	Gamme d'énergie
Pages <i>et al.</i> 1972	CSDA	Liquide	10 keV – 100 MeV
ICRU 1984	CSDA	Liquide	10 keV – 1 GeV
Watt 1994	CSDA	Liquide	50 eV – 30 MeV
Akkerman et Akkerman 1999	CSDA	Non précisée	50 eV – 10 keV
Meesungnoen <i>et al.</i> 2002	TRACELE	Liquide	0,2 eV – 150 keV
Pimblott et Siebbeles 2002	PENELOPE	Liquide	70 eV – 100 keV
Wilson <i>et al.</i> 2004	PITS	Liquide	20 eV – 100 keV
Uehara et Nikjoo 2006	KURBUC	Vapeur	0,1 eV – 100 keV
Plante et Cucinotta 2009	RETRACKS	Liquide	0,1 eV – 10 MeV
Wiklund <i>et al.</i> 2011	KITTrack	Liquide	100 eV – 100 keV

Les longueurs de trajectoire en fonction de l'énergie initiale des électrons, calculées dans le cadre de cette étude ou extraites de la littérature, sont montrées par la Figure 3.8. Les courbes s'étendent jusqu'à 20 keV. Cette énergie correspond à la limite supérieure des longueurs de trajectoire calculées dans notre étude. Aux énergies inférieures à quelques centaines d'eV, certains codes Monte-Carlo ont calculé des longueurs de trajectoire significativement différentes. Ces divergences sont liées à plusieurs facteurs :

- en dessous de 100 eV, des incertitudes importantes, de l'ordre de 30 – 40% sont associées aux sections efficaces de diffusion inélastique (Emfietzoglou *et al.* 2005),
- les différents codes Monte-Carlo se distinguent par la prise en compte ou non des phénomènes de sous-excitation et par leurs seuils en énergie pour le suivi des électrons.

Néanmoins, certaines tendances communes sont constatées aux basses énergies. Par exemple, le minimum observé avec les modèles déjà existants de Geant4-DNA (« option 2 » et « option 4 ») et les modèles physiques de CPA100 a aussi été mis en évidence avec KURBUC et TRACELE. Cependant, avec ces deux derniers codes, le minimum est localisé à des énergies plus faibles et plus proches de 10 eV. Meesungnoen *et al.* (Meesungnoen *et al.* 2002) ont attribué ce minimum à l'augmentation rapide des sections efficaces d'interaction inélastique, en raison de la présence des niveaux excités et des énergies de liaison des orbitales moléculaires dans cette gamme d'énergie. Entre 40 eV et 300 eV, les données des codes Monte-Carlo montrent une augmentation des longueurs de trajectoire qui est très lente. En effet, dans ce domaine d'énergie, les sections efficaces de

diffusion inélastique continuent à augmenter avec l'énergie (Figure 2.2 et Figure 2.3). En conséquence, les libres parcours moyens inélastiques diminuent. Au contraire, dans cet intervalle d'énergie, les longueurs de trajectoire calculées dans le cadre de l'approximation du ralentissement continu par Akkerman et Akkerman (Akkerman et Akkerman 1999) et Watt *et al.* (Watt 1994) augmentent significativement. Cette évolution s'explique par le pouvoir d'arrêt utilisé dans l'équation (3.2) qui diminue progressivement dans cette gamme d'énergie.

Enfin, aux énergies supérieures à 3 keV, un bon accord général est observé entre les calculs de longueurs de trajectoire effectués avec les codes Monte-Carlo et dans le cadre de l'approximation du ralentissement continu. Toutes les courbes présentent une augmentation linéaire (sur une échelle log-log) et les valeurs sont relativement proches.

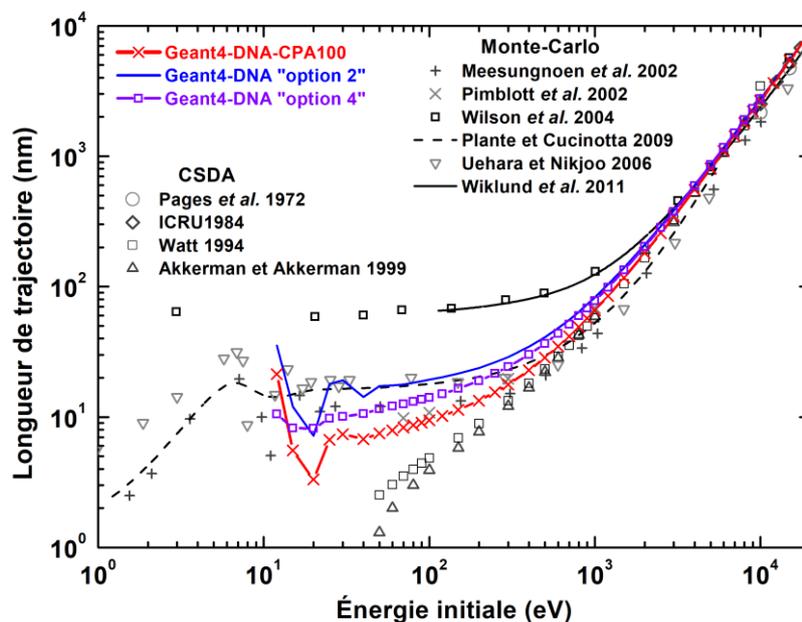


Figure 3.8. Longueurs de trajectoire moyennes des électrons en fonction de leur énergie initiale. Les valeurs de Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100 sont comparées avec des données analytiques et Monte-Carlo issues de la littérature. Celles-ci sont référencées dans le Tableau 3.1.

### 3.4 Conclusion

La vérification de l'implémentation correcte des modèles physiques alternatifs d'ionisation, d'excitation électronique et de diffusion élastique de CPA100 dans Geant4-DNA était un préalable avant la mise en accès libre dans la plate-forme Geant4. Elle a consisté à comparer des grandeurs de base simulées avec Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 en activant un seul des processus puis les trois simultanément.

Dans ces configurations, toutes les grandeurs calculées avec CPA100 et Geant4-DNA-CPA100 ont montré un excellent accord. Par exemple, avec les trois processus activés en même temps, les différences observées en termes de nombres d'interactions et de paramètres de pénétration n'ont pas excédé 1%. Le travail de vérification a donc été complété.

Les résultats obtenus avec les modèles physiques de CPA100, Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » ont été comparés. Des différences significatives ont été mises en évidence, particulièrement pour les paramètres de pénétration aux basses énergies. Ces différences s'expliquent principalement par les différentes sections efficaces.

Les travaux présentés dans ce chapitre ont représenté la première étape dans l'étude de l'impact des modèles physiques de CPA100 par rapport à ceux déjà existants (« option 2 » et « option 4 »). Ce travail a été approfondi dans les travaux présentés dans le chapitre suivant.

# Chapitre 4

## 4 Évaluation de l'impact des nouveaux modèles physiques sur des grandeurs dosimétriques fondamentales

### 4.1 Introduction

Ce chapitre présente les tests effectués pour évaluer l'impact des modèles physiques de Geant4-DNA-CPA100 sur la modélisation du transport des électrons dans l'eau liquide. Ces tests ont consisté à comparer les résultats obtenus pour des grandeurs d'intérêt en médecine nucléaire :

- Les dose-point kernels (DPK) calculés avec Geant4-DNA-CPA100 pour des électrons monoénergétiques ont été comparés aux résultats fournis par Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », ainsi que par PENELOPE.
- Avec les mêmes codes utilisés pour la simulation des DPK, nous avons déterminé, au niveau cellulaire, les facteurs S pour des électrons monoénergétiques et des émetteurs d'électrons Auger utilisés en médecine nucléaire ou dont le potentiel d'utilisation a été démontré.

### 4.2 Dose-point kernels pour des électrons monoénergétiques

#### 4.2.1 Définition et applications

Les DPK représentent l'énergie moyenne déposée à une distance radiale donnée par des particules monoénergétiques ou par transition nucléaire émises depuis une source ponctuelle dans un milieu homogène isotrope.

Le DPK est une grandeur utile en médecine nucléaire. Par exemple, en radiothérapie interne, avec des émetteurs d'électrons de basse énergie, le DPK peut être employé

pour étudier la dose absorbée à l'échelle microscopique. Le DPK et la biodistribution du radioisotope peuvent être appliqués, conjointement, en données d'entrée d'un algorithme de convolution pour les études dosimétriques en milieux homogènes (Loudos *et al.* 2009, Papadimitroulas *et al.* 2012). Par ailleurs, les DPK sont particulièrement utiles pour estimer la précision des codes Monte-Carlo (Ferrer *et al.* 2007, Maigne *et al.* 2011, Papadimitroulas *et al.* 2012) ou pour évaluer les différences entre eux (Cho *et al.* 2007, Bousis *et al.* 2008b, Uusijärvi *et al.* 2009, Champion *et al.* 2014, Incerti *et al.* 2014) ou simplement pour évaluer l'impact de différents modèles physiques employés pour la simulation des électrons (Kyriakou *et al.* 2015, 2016).

Pour les électrons, les DPK peuvent être calculés avec différentes techniques. Les premiers calculs étaient analytiques, dans le cadre de l'approximation du ralentissement continu (Spencer 1959). Cette méthode néglige les déviations angulaires des particules, les variations de perte d'énergie et les rayons delta (c'est-à-dire les électrons secondaires qui possèdent une énergie suffisamment élevée pour parcourir une distance significative et produire d'autres ionisations). Elle n'est pas pertinente pour les DPK des électrons de basse énergie (Bousis *et al.* 2008b). Les codes Monte-Carlo de classe II (voir paragraphe 1.4.2.1.2) améliorent l'estimation des DPK en prenant partiellement en compte les déviations angulaires, la production de particules secondaires et les variations de perte d'énergie. Cependant, avec ces codes, les énergies seuils pour le suivi des électrons dans l'eau liquide sont généralement de l'ordre de  $\sim 100\text{ eV} - \sim 1\text{ keV}$ . Cette technique n'est donc pas parfaitement adéquate pour les calculs des DPK des électrons de basse énergie. En plus, les longueurs de pas peuvent être supérieures à la taille des volumes où sont enregistrés les dépôts d'énergie. Dans ce cas, une particule est susceptible traverser un tel volume sans y interagir à l'intérieur. Avec les codes de classe II, les calculs de DPK des électrons dans l'eau liquide sont donc généralement restreints aux énergies initiales supérieures ou égales à  $10\text{ keV}$  (Bousis *et al.* 2008b, Uusijärvi *et al.* 2009, Champion *et al.* 2014). Les codes Monte-Carlo de simulation détaillée fournissent une description plus complète des variations de perte d'énergie et des rayons delta, étant donné qu'ils simulent pas-à-pas, chaque particule jusqu'à  $\sim 10\text{ eV}$  dans l'eau liquide, voire en dessous. C'est pourquoi, il est pertinent d'employer les codes Monte-Carlo de simulation détaillée pour calculer les DPK d'électrons avec une énergie initiale inférieure à  $10\text{ keV}$  et même inférieure à  $1\text{ keV}$  (Kyriakou *et al.* 2015, 2016).

Nous avons calculé et comparé des DPK pour des électrons monoénergétiques de basse énergie, avec différents codes Monte-Carlo utilisant la technique de la simulation détaillée. Dans un premier temps, les DPK ont été calculés avec Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 pour des énergies initiales de  $1\text{ keV}$  et  $10\text{ keV}$ . Le but a été de confirmer la vérification de l'implémentation des modèles physiques de CPA100 dans Geant4-DNA. Dans un deuxième temps, deux ensembles de DPK générés entre  $1\text{ keV}$  et  $200\text{ keV}$  avec Geant4-DNA-CPA100 ont été comparés. Ils ont été obtenus en utilisant des méthodes différentes pour l'interpolation des sections efficaces et pour la détermination de la localisation des dépôts d'énergie entre deux pas successifs. Cette comparaison a été nécessaire, car ces méthodes varient entre Geant4 et CPA100. Nous avons aussi examiné

les durées de simulation avec ces deux méthodes. Dans la dernière partie, les DPK ont été générés avec les nouveaux modèles Geant4-DNA-CPA100, ainsi que les modèles déjà existants de Geant4-DNA (c'est-à-dire « option 2 » et « option 4 ») entre 1 keV et 200 keV. Ils ont été comparés avec les DPK calculés par le code Monte-Carlo PENELOPE pris comme référence (Baró *et al.* 1995). Le but de cette dernière comparaison a été d'étudier l'influence de différents modèles physiques sur les valeurs des DPK.

## 4.2.2 Matériel et méthode

### 4.2.2.1 Configuration des codes Monte-Carlo

Au cours de leur suivi, les électrons ont généré des diffusions élastiques. Geant4-DNA « option 2 » a employé le modèle des ondes partielles. De plus, Geant4-DNA-CPA100 a pris en considération les pertes d'énergie décrites par l'équation (2.29). Par ailleurs, les ionisations et les excitations électroniques ont été activées également. Les processus d'excitation vibrationnelle et d'attachement dissociatif ont été désactivés car ils ne sont pas inclus dans Geant4-DNA-CPA100 pour le moment.

#### **Geant4-DNA-CPA100, Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 »**

Les calculs avec Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100 ont été effectués avec la plate-forme Geant4 v10.2. Différentes configurations ont été utilisées.

- La configuration de CPA100 :

D'une part, les dépôts d'énergie sont localisés aux coordonnées exactes des points d'interaction. D'autre part, aucune interpolation en énergie des données tabulées n'est effectuée pour déterminer les sections efficaces. En conséquence, les sections efficaces intégrées des trois processus physiques considérés, ainsi que les sections efficaces différentielles en angle (pour la diffusion élastique) prennent des valeurs discrètes qui correspondent aux valeurs tabulées.

- La configuration de l'exemple « TestEm12 » :

Dans Geant4-DNA, l'énergie est déposée à la fin d'un pas, c'est-à-dire aux coordonnées exactes du point d'interaction. Cependant, ce travail est basé sur l'exemple « TestEm12 » de Geant4, dédié au calcul de DPK. Dans cet exemple, la distance  $r$ , entre la source et le dépôt d'énergie est choisie aléatoirement entre deux points d'interaction successifs situés à des distances,  $r_i$  et  $r_{i+1}$  de la source :

$$r = r_i + R \cdot (r_{i+1} - r_i) \quad (4.1)$$

où  $R$  est un nombre aléatoire. La distance  $r$  est alors enregistrée, avec un poids égal au dépôt d'énergie, dans un histogramme 1D permettant ainsi d'obtenir une distri-

bution radiale lisse en énergie déposée. Enfin, avec l'exemple « TestEm12 », les déterminations des sections efficaces sont effectuées au moyen d'une interpolation log-log des données tabulées.

Cette étude se compose de trois parties :

La première porte sur la confirmation de la vérification de l'implémentation des modèles physiques de CPA100 dans Geant4-DNA. Pour une comparaison valide, la configuration de CPA100 a été utilisée. Par ailleurs, les données physiques et l'algorithme de CPA100 relatifs à la simulation des processus de désexcitation par émissions de photons de fluorescence, d'électrons Auger et de cascade d'électrons Auger n'ont pas été implémentés dans Geant4-DNA. Par conséquent, dans cette étape, les processus de désexcitation ont été désactivés.

Pour les deux autres parties, Geant4-DNA-CPA100 a utilisé les sections efficaces relativistes d'ionisation (différentielles et intégrées) tabulées de CPA100. Effectivement, celles-ci permettent de modéliser le transport des électrons jusqu'à 256 keV. Par ailleurs, les processus de désexcitation ont été activés pour améliorer le réalisme. Dans la deuxième partie, deux ensembles de DPK calculés avec Geant4-DNA-CPA100 ont été comparés. Le premier a été obtenu en utilisant la configuration de CPA100 et le deuxième avec la configuration de l'exemple « TestEm12 ». Dans la troisième partie, les DPK ont été calculés avec Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100 employant la configuration de l'exemple « TestEm12 ». Les résultats ont été comparés avec PENELOPE.

### **PENELOPE**

Le code PENELOPE a été décrit au paragraphe 1.4.2.2.10. La version PENELOPE-2011 (Salvat *et al.* 2011) a été employée en mode de simulation détaillée. Ce code a servi de référence pour la comparaison.

#### **4.2.2.2 Procédure de génération de DPK**

Les DPK ont été calculés en simulant les interactions de  $10^6$  électrons monoénergétiques d'énergies initiales  $T_0$  égales à 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 et 200 keV, avec PENELOPE, Geant4-DNA « option 2 » et Geant4-DNA-CPA100. Ces énergies initiales permettent ainsi de passer en revue une large partie de la gamme d'énergie commune à leurs modèles physiques. Avec Geant4-DNA « option 4 », les calculs de DPK ont été restreints à 10 keV et moins.

Les électrons ont été émis de manière isotrope par une source ponctuelle. Les dépôts d'énergie ont été enregistrés dans 100 couches sphériques centrées sur la source (Figure 4.1). Le Tableau 4.1 récapitule les rayons maximaux employés pour chaque énergie : ils correspondent à la distance entre la source et le centre de la couche sphérique la plus externe (Figure 4.1). Ils ont été fixés de manière à ce que les électrons déposent l'intégralité de leur énergie dans les couches sphériques avant d'atteindre les énergies seuils

de suivi. Celles-ci ont été fixées à 11 eV pour Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100 (paragraphe 3.2.1) et à 50 eV pour PENELOPE. Dans le Tableau 4.1, chaque rayon maximal est comparé à la longueur de trajectoire correspondante dans la base de donnée du NIST (Berger *et al.* 1998). Ces dernières ont été calculées dans l'approximation du ralentissement continu et ne descendent donc pas en dessous de 10 keV.

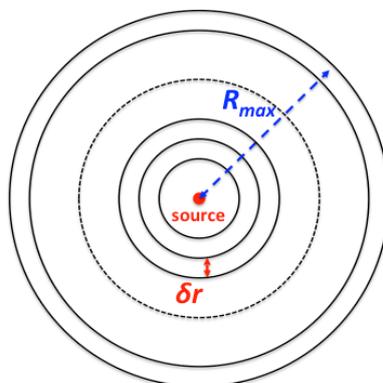


Figure 4.1. Vue en coupe des couches sphériques centrées sur la source isotropique d'électrons monoénergétiques.

Tableau 4.1. Rayon maximal fixé pour chaque énergie initiale, comparé avec la longueur de trajectoire de la base de données du NIST pour les électrons dans l'eau liquide (Berger *et al.* 1998).

Énergie initiale (keV)	Rayon maximal ( $\mu m$ )	Longueur de trajectoire NIST ( $\mu m$ )
1	0,15	-
2	0,40	-
5	2,00	-
10	5,00	2,52
20	20,00	8,57
50	70,00	43,20
100	250,00	143,10
200	600,00	448,80

Dans la littérature, pour faciliter les comparaisons et les interpolations entre DPK de différentes énergies, ceux-ci sont souvent normalisés (Cross *et al.* 1992), à partir de la formule :

$$F\left(\frac{r}{r_0}\right) = \frac{\delta E(r)/T_0}{\delta r/r_0} \quad (4.2)$$

où  $\delta E(r)$  représente l'énergie absorbée dans une couche sphérique d'épaisseur  $\delta r$ , dont le centre est situé à une distance  $r$  de la source et  $r_0$  représente la longueur de trajectoire calculée dans l'approximation du ralentissement continu (paragraphe 3.2.4), pour une particule d'énergie initiale  $T_0$ . Notre étude a visé à confirmer la vérification de Geant4-DNA-CPA100 et à évaluer les écarts entre différents codes et algorithmes. Dans ce

contexte, la normalisation des DPK n'a pas été pertinente, évitant ainsi le biais introduit par la normalisation par des valeurs de  $r_0$  différentes d'un code Monte-Carlo à l'autre, particulièrement aux basses énergies. Au final, les résultats sont présentés en unité d'énergie absorbée par unité de distance au lieu d'être sans dimension.

#### 4.2.2.3 Comparaison des DPK

Les écarts sur les valeurs des DPK non normalisés ont été calculés en utilisant la méthode proposée par Maigne *et al.* (Maigne *et al.* 2011). L'écart relatif en %, entre un code  $Y$  et un code de référence, à une distance  $r$  de la source d'électrons monoénergétiques, est donné par :

$$\Delta(r) = \frac{|\delta E_Y(r) - \delta E_{ref}(r)|}{\max(\delta E_{ref}; \delta E_Y)} \cdot 100 \quad (4.3)$$

où  $\delta E_Y(r)$  et  $\delta E_{ref}(r)$  représentent, dans une couche sphérique dont le centre est à une distance  $r$  de la source, les dépôts d'énergie calculés, respectivement, avec le code Monte-Carlo donné  $Y$  et le code pris comme référence. Le dénominateur représente, entre les deux codes, l'énergie maximale absorbée à l'intérieur d'une couche sphérique (parmi les 100 considérées). Cette formule offre l'avantage d'éviter les fluctuations importantes qui peuvent émerger en utilisant une différence relative classique dans les couches où les dépôts d'énergie sont très faibles.

### 4.2.3 Résultats et discussions

#### 4.2.3.1 Confirmation de la vérification de Geant4-DNA-CPA100

La Figure 4.2 présente, pour des électrons de (a) 1 keV et (b) 10 keV, les DPK calculés avec Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 (axe y de droite) et leurs différences relatives calculées avec l'équation (4.3), en prenant CPA100 comme référence (axe y de gauche). Pour le tracé, nous nous sommes limités aux couches pour lesquelles les dépôts d'énergie sont non nuls. Les couches les plus externes ne sont donc pas montrées. Cependant, pour tous les DPK, l'énergie déposée dans les couches sphériques montrées ici représente au moins 99,9% de l'énergie initiale des électrons.

À 1 keV et 10 keV, pour les distances à la source affichées dans la Figure 4.2, les différences entre CPA100 et Geant4-DNA-CPA100 sont inférieures à 0,5%. Ces écarts sont cohérents à ceux observés dans le chapitre 3 sur la vérification de Geant4-DNA-CPA100. Ils permettent de confirmer définitivement la bonne implémentation des sections efficaces de CPA100 dans Geant4-DNA.

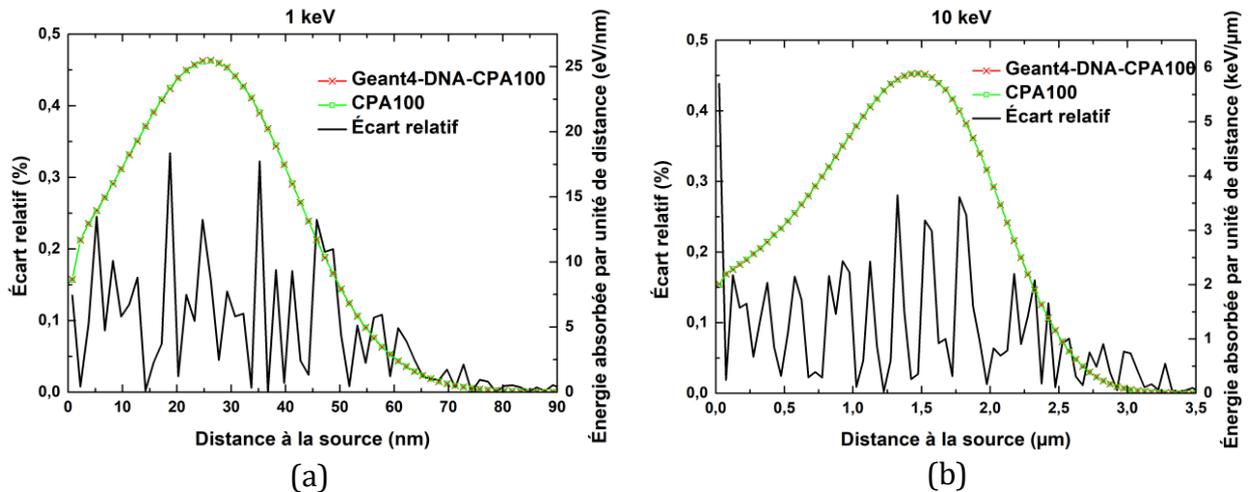


Figure 4.2. DPK pour des électrons monoénergétiques dans l'eau liquide, calculés avec Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 (axe y de droite) et écarts relatifs (axe y de gauche) : (a) 1 keV et (b) 10 keV.

#### 4.2.3.2 Geant4-DNA-CPA100 : comparaison des configurations de l'exemple « TestEm12 » et CPA100

##### 4.2.3.2.1 Calculs de DPK

Pour cette deuxième partie des comparaisons de DPK, l'influence de la configuration a été testée. En utilisant Geant4-DNA-CPA100 pour tous les calculs, nous avons éliminé les différences causées par les modèles physiques.

Les DPK ont été générés avec la configuration par défaut de l'exemple « TestEm12 ». Ils ont été comparés à des DPK calculés en imposant la configuration de CPA100. Ces deux configurations sont détaillées dans le paragraphe 4.2.2.1.

La Figure 4.3 montre les DPK calculés dans ces deux configurations pour des électrons de 1, 2, 10, 20, 100 et 200 keV (axe y de droite). Elle présente aussi les écarts relatifs classiques (par opposition aux écarts relatifs calculés avec l'équation (4.3)). Ils ont été déterminés en utilisant comme référence les DPK générés avec la configuration de l'exemple « TestEm12 » (axe y de gauche). Les résultats pour les électrons de 5 keV et 50 keV sont montrés en annexe (Figure A.1).

Pour toutes les énergies initiales  $T_0$  testées, dans les couches sphériques localisées près de la source, on observe des différences relativement constantes et inférieures à 3,0%. Les divergences augmentent pour les couches sphériques externes. Pour mettre en évidence ces deux niveaux de désaccord, deux régions de la sphère ont été définies, dans lesquelles les écarts relatifs ont été moyennés. La région A s'étend du point source jusqu'à la couche sphérique dans laquelle  $E_{abs}(r)$ , l'énergie totale absorbée depuis la source (équivalent à l'intégrale du DPK sur le rayon), satisfait la condition :

$$E_{abs}(r) < 0,950 \cdot T_0 \quad (4.4)$$

et dans la région  $B$ ,  $E_{abs}(r)$  satisfait la condition :

$$0,950 \cdot T_0 \leq E_{abs}(r) < 0,999 \cdot T_0 \quad (4.5)$$

Dans certaines couches sphériques externes, l'énergie absorbée est nulle. Il n'était donc pas pertinent de toutes les prendre en compte pour atteindre 100% de  $T_0$ . Aussi, la Figure 4.3 et la Figure A.1 ne montrent pas les écarts relatifs dans les couches les plus externes car les fluctuations statistiques y sont conséquentes. Le Tableau 4.2 montre les valeurs des écarts relatifs moyens entre les deux configurations, dans les deux régions précédemment définies.

Les sections efficaces de diffusion inélastique sont décroissantes aux énergies supérieures à 100 eV (Figure 2.2 et Figure 2.3). En conséquence, l'absence d'interpolation avec la configuration de CPA100, entraîne des sections efficaces de diffusion inélastique plus basses que celles déterminées avec la configuration de l'exemple « TestEm12 ». Avec cette dernière configuration, la probabilité d'interaction inélastique dans la région  $A$  est donc plus élevée, ainsi les dépôts d'énergie calculés sont plus importants. Dans la région  $A$ , les écarts sont compris entre 2,6% pour les électrons de 5 keV et 20 keV et 1,6% pour les électrons de 200 keV.

En conséquence, au cours des simulations avec la configuration de l'exemple « TestEm12 », les électrons pénètrent dans la région  $B$  avec des énergies moins élevées, par rapport aux simulations employant la configuration de CPA100. Avec cette dernière configuration, dans la région  $B$  les dépôts d'énergie calculés sont évidemment plus élevés.

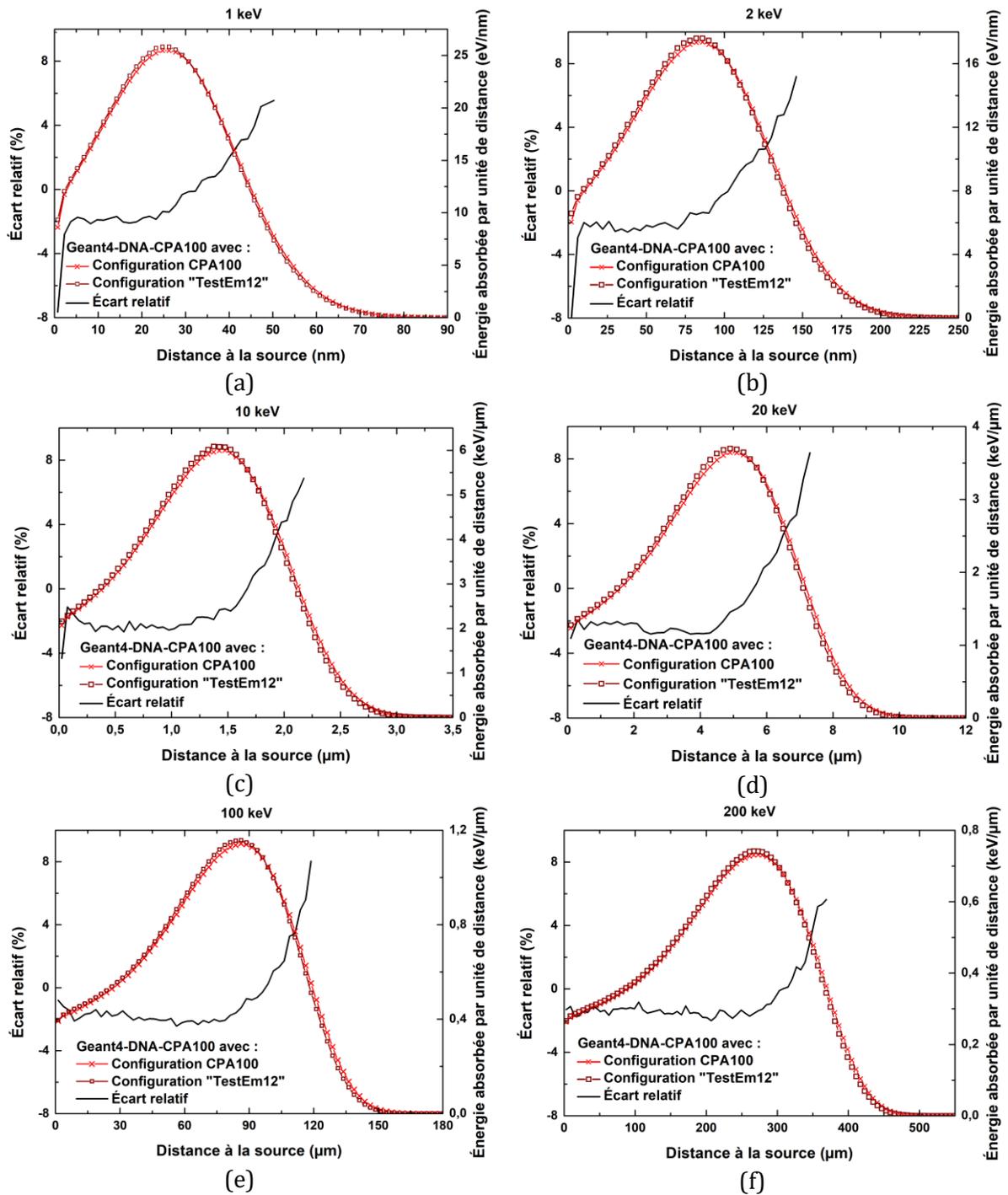


Figure 4.3. DPK générés avec Geant4-DNA-CPA100 employant la configuration du code original CPA100 vs. configuration de « TestEm12 » (axe y de droite) et écarts relatifs (axe y de gauche) pour des électrons monoénergétiques dans l'eau liquide avec des énergies initiales : (a) 1 keV, (b) 2 keV, (c) 10 keV, (d) 20 keV, (e) 100 keV et (f) 200 keV.

Tableau 4.2. Écart relatif moyen dans les régions *A* et *B*, entre les DPK calculés avec Geant4-DNA-CPA100 dans deux configurations différentes (CPA100 vs. « TestEm12 »).

Énergie initiale ( <i>keV</i> )	Écart relatif moyen dans la région <i>A</i> (%)	Écart relatif moyen dans la région <i>B</i> (%)
1	2,3	11,7
2	2,5	15,6
5	2,6	18,4
10	2,4	19,9
20	2,6	22,1
50	2,5	22,3
100	2,0	21,6
200	1,6	19,1

#### 4.2.3.2.2 Durées de simulation

Le Tableau 4.3 résume les durées de simulation avec ces deux configurations, pour toutes les énergies testées. Ils correspondent aux temps réels de simulation en multi-threading sur un iMac équipé d'un processeur Intel® Core™ i5 de 2,7 GHz pourvu de quatre cœurs.

Il est intéressant de noter que les durées de simulation évoluent quasiment proportionnellement à l'énergie initiale des électrons. On peut donc estimer les durées facilement et de manière assez précise avant de commencer une nouvelle simulation.

Avec la configuration de CPA100, l'absence d'interpolation pour les déterminations des sections efficaces intégrées (pour les trois processus) et différentielles en angle (pour les diffusions élastiques) au cours de chaque interaction permet de réduire les durées de simulation. En employant la configuration de CPA100, les durées de simulation sont ~10% plus faibles.

Cependant, avec cette configuration, les sections efficaces prennent des valeurs discrètes enregistrées dans des tables de données. L'interpolation log-log de l'exemple « TestEm12 » est plus réaliste. Aussi, nous avons vu que cette différence mène à des écarts non négligeables sur les calculs de DPK. Pour les travaux présentés dans la suite de ce manuscrit, toutes les simulations ont été réalisées en utilisant l'interpolation log-log effectuée par la méthode *G4LogLogInterpolation* implémentée dans Geant4.

Tableau 4.3. Durées de simulation pour des électrons monoénergétiques dans l'eau liquide avec Geant4-DNA-CPA100 utilisant la configuration du code original CPA100 et la configuration par défaut de « TestEm12 ».

Énergie initiale (keV)	Durées de simulation avec Geant4-DNA-CPA100 (h)	
	Configuration de CPA100	Configuration de « TestEm12 »
1	0,5	0,6
2	1,0	1,2
5	2,5	2,8
10	4,9	5,6
20	10,1	11,2
50	24,4	28,1
100	50,0	56,3
200	97,6	114,1

#### 4.2.3.3 Comparaison des DPK générés par Geant4-DNA-CPA100 avec d'autres codes de simulation détaillée

Pour cette partie, les simulations avec Geant4-DNA-CPA100, Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » ont exploité la configuration par défaut de l'exemple « TestEm12 » de Geant4. Ainsi, les différences observées entre eux sont uniquement la conséquence de leurs sections efficaces différentes. La Figure 4.4 présente les DPK générés avec ces codes et PENELOPE, pour des énergies initiales de 1, 2, 10, 20, 100 et 200 keV. Les DPK pour les électrons avec des énergies initiales de 5 keV et 50 keV sont montrés par la Figure A.2 en annexe. Pour comparer ces résultats, l'équation (4.3) a été utilisée, avec PENELOPE comme référence. La Figure 4.5 montre les écarts relatifs pour les électrons de 2, 10 et 100 keV. Les écarts relatifs avec PENELOPE, pour les électrons avec des énergies initiales de 1, 5, 20, 50 et 200 keV sont présentés par la Figure A.3 en annexe. En raison de l'utilisation de la valeur absolue au numérateur de l'équation (4.3), les courbes d'écarts relatifs affichent deux maxima locaux  $\Delta(r)_{max_1}$  et  $\Delta(r)_{max_2}$  dont les valeurs sont listées dans le Tableau 4.4. La Figure 4.4 et la Figure 4.5 ne montrent pas les résultats pour toutes les couches sphériques, pour les mêmes raisons que celles développées dans le paragraphe 4.2.3.1.

Pour toutes les énergies testées, les DPK calculés avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et PENELOPE montrent des allures similaires. Pour les énergies initiales allant de 1 keV à 10 keV, les DPK obtenus avec Geant4-DNA en utilisant les modèles physiques « option 2 » et « option 4 », sont très proches. En conséquence, leurs écarts relatifs respectifs avec PENELOPE sont similaires, les plus importants avoisinant 20,0% pour les électrons de 1 keV. Ces divergences diminuent lorsque l'énergie initiale des électrons augmente. À 10 keV, les écarts relatifs maximaux sont de 14,1% et 11,1% entre PENELOPE et, respectivement, Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 ». À ces basses énergies, on observe un meilleur accord entre PENELOPE et Geant4-DNA-CPA100. Par exemple, pour les électrons avec des énergies initiales de 1 keV et 10 keV, les écarts relatifs maximaux sont respectivement de 5,3% et 5,0%.

Pour les énergies initiales comprises entre 20 *keV* et 200 *keV*, d'un côté, les divergences maximales entre Geant4-DNA « option 2 » et PENELOPE continuent à diminuer et tombent à 3,7% pour les électrons de 200 *keV*. D'un autre côté, entre Geant4-DNA-CPA100 et PENELOPE, les écarts relatifs augmentent lentement avec l'énergie initiale des électrons, jusqu'à atteindre 9,4% à 200 *keV*. La Figure 4.5 illustre ces deux observations. Les DPK obtenus pour les électrons avec des énergies initiales de 100 *keV* et 200 *keV* sont les seuls pour lesquels Geant4-DNA « option 2 » montre un meilleur accord que Geant4-DNA-CPA100 avec PENELOPE. Cependant, nous pouvons souligner que l'accord entre ces deux derniers codes reste raisonnable (l'écart relatif maximal étant de 9,4%) sur toute la gamme d'énergies testées.

Kyriakou *et al.* (Kyriakou *et al.* 2015, 2016) ont comparé les DPK calculés avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » pour des électrons avec des énergies initiales comprises entre 50 *eV* et 500 *eV* dans l'eau liquide. Les auteurs ont montré que la lente décroissance de l'énergie déposée, observée en utilisant les modèles physiques originaux (« option 2 ») n'est pas reproduite avec les modèles améliorés (« option 4 »). En effet, aux basses énergies, l'excitation électronique est le principal processus de perte d'énergie et ses sections efficaces sont plus élevées dans Geant4-DNA « option 4 ». À l'inverse, pour les énergies testées dans cette étude, nous avons montré que les modèles physiques améliorés « option 4 » ne modifient pas significativement la distribution radiale d'énergie déposée. Effectivement, aux énergies supérieures à 1 *keV*, la proportion de l'énergie perdue par excitation électronique est significativement plus faible que pour les électrons avec une énergie initiale inférieure ou égale à 500 *eV*. Les sections efficaces déjà existantes de Geant4-DNA (« option 2 » et « option 4 ») ont été calculées en utilisant le formalisme de la fonction de réponse diélectrique du milieu. Comme souligné par Emfietzoglou et Nikjoo, les sections efficaces calculées avec ce formalisme sont associées à d'importantes incertitudes (Emfietzoglou et Nikjoo 2005). Une fonction de réponse diélectrique mise à jour a été construite en considérant des données expérimentales plus récentes (Emfietzoglou 2005, Dingfelder 2014), ainsi que les effets de corrélation et d'échange (Emfietzoglou *et al.* 2013). À la différence de Geant4-DNA « option 2 », les sections efficaces d'« option 4 » ont été établies en prenant en compte ces deux effets (Kyriakou *et al.* 2015, 2016).

Les modèles de CPA100 sont caractérisés par des sections efficaces de diffusion inélastique (excitation électronique et ionisation) significativement plus élevées que celles des modèles déjà existants de Geant4-DNA (« option 2 » et « option 4 ») (Figure 2.2 et Figure 2.3). En conséquence, avec les modèles physiques de CPA100, les dépôts d'énergie sont plus probables dans les couches sphériques proches de la source. Pour cette raison, on observe que les DPK calculés avec Geant4-DNA-CPA100, par rapport à ceux obtenus avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », sont moins larges, et présentent des maxima plus proches de la source d'émission et plus élevés.

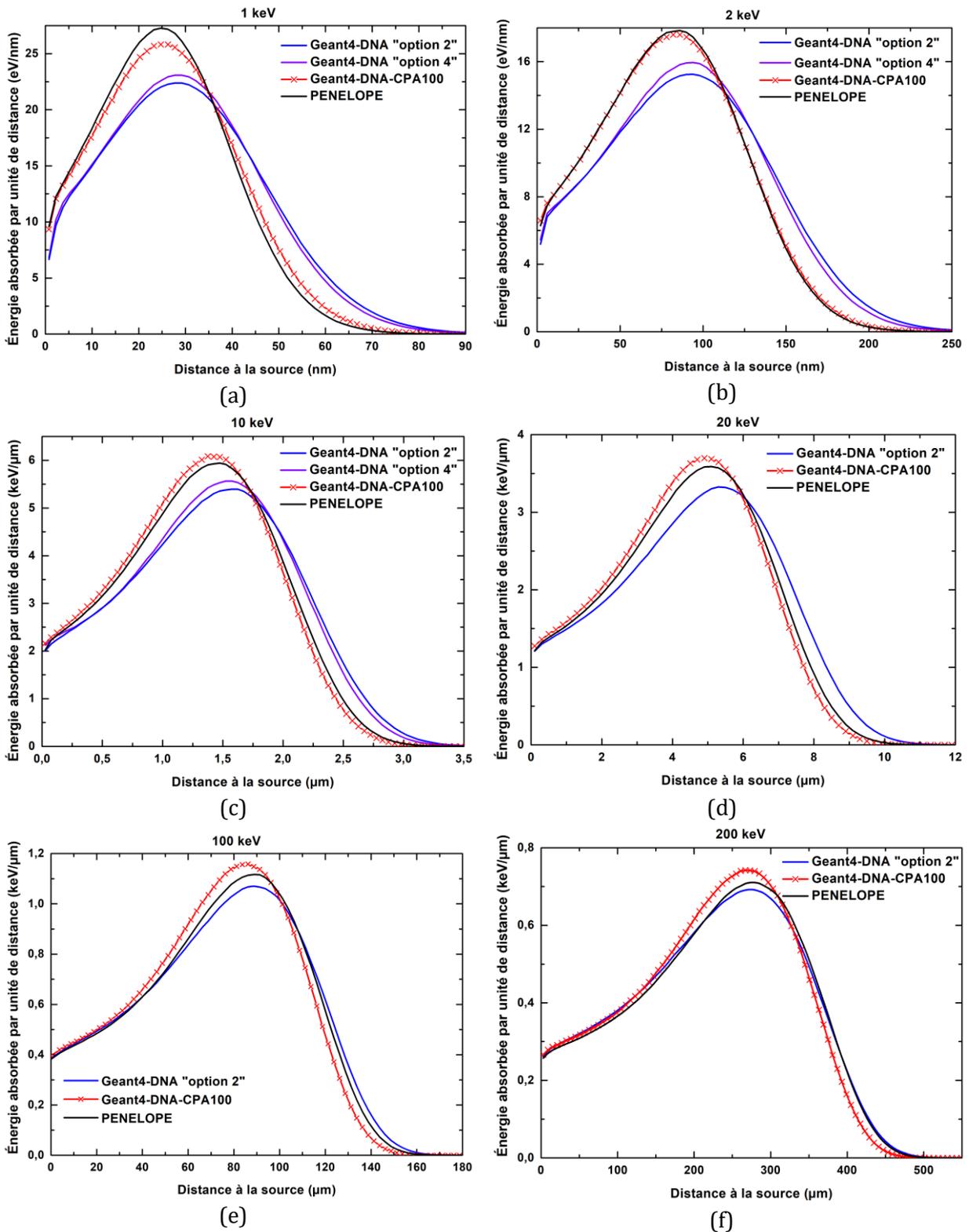


Figure 4.4. DPK générés avec PENELOPE, Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100, dans l'eau liquide, pour des électrons monoénergétiques d'énergies initiales : (a) 1 keV, (b) 2 keV, (c) 10 keV, (d) 20 keV, (e) 100 keV et (f) 200 keV.

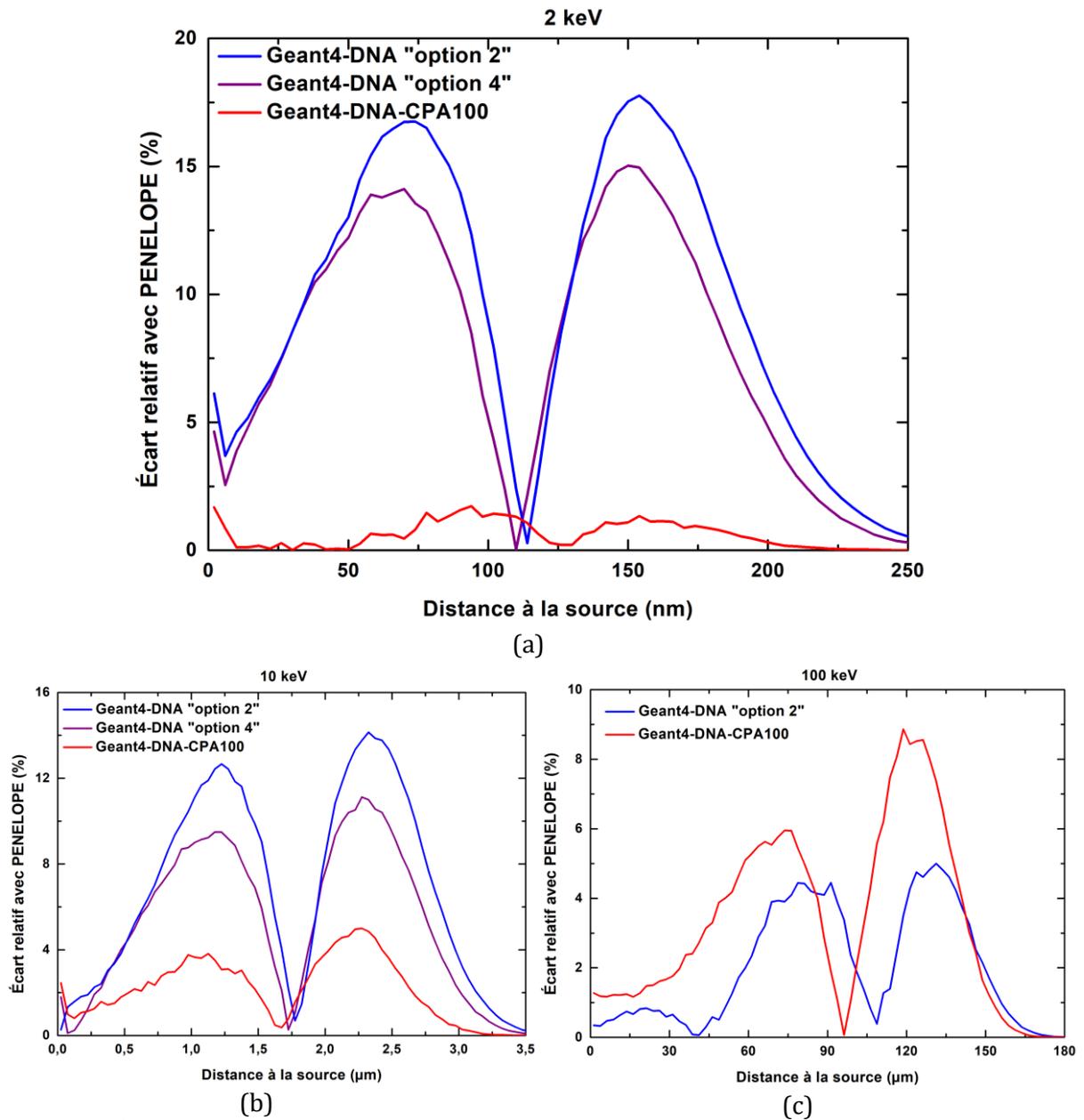


Figure 4.5. Écarts relatifs des DPK calculés par Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100 avec la référence PENELOPE, dans l'eau liquide, pour des électrons monoénergétiques d'énergies initiales : (a) 2 keV, (b) 10 keV et (c) 100 keV.

Tableau 4.4. Écarts relatifs maximaux  $\Delta(r)_{max_1}$  et  $\Delta(r)_{max_2}$ , des DPK générés par Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100 avec la référence PENELOPE, dans l'eau liquide, pour des électrons d'énergies initiales : 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 et 200 keV.

Énergie initiale (keV)	$\Delta(r)_{max_1}; \Delta(r)_{max_2}$ (%) « option 2 »	$\Delta(r)_{max_1}; \Delta(r)_{max_2}$ (%) « option 4 »	$\Delta(r)_{max_1}; \Delta(r)_{max_2}$ (%) Geant4-DNA-CPA100
1	20,3 ; 18,7	18,8 ; 16,7	5,3 ; 5,0
2	16,8 ; 17,8	14,1 ; 15,0	1,7 ; 1,3
5	11,8 ; 14,4	10,2 ; 12,0	3,1 ; 3,6
10	12,7 ; 14,1	9,5 ; 11,1	3,8 ; 5,0
20	10,5 ; 12,5	-	4,9 ; 6,3
50	8,0 ; 6,8	-	5,8 ; 8,1
100	4,4 ; 5,0	-	6,0 ; 5,1
200	2,3 ; 3,7	-	5,8 ; 9,4

#### 4.2.4 Conclusion

Les simulations de DPK avec Geant4-DNA-CPA100 et le code original CPA100 ont d'abord permis de conclure le travail de vérification présenté au chapitre 3.

Avec Geant4-DNA-CPA100, nous avons mis en évidence l'influence de la méthode d'interpolation et de la localisation des dépôts d'énergies. Dans les couches sphériques les plus proches de la source, l'exemple « TestEm12 » de Geant4 a produit des dépôts d'énergie environ 3,0% plus élevés que la configuration originale de CPA100. À l'inverse, dans les couches sphériques externes, les dépôts d'énergie ont été plus élevés avec la configuration de CPA100. Bien qu'en employant la configuration de CPA100, les simulations soient ~10% plus rapides, pour la suite de ce travail nous avons opté pour l'interpolation log-log, physiquement plus réaliste.

Ensuite, la comparaison de Geant4-DNA-CPA100 avec le code de référence PENELOPE, dans sa version du simulation détaillée, a montré un bon accord général. Pour toutes les énergies testées, l'écart relatif maximal apparaît pour l'énergie la plus élevée (200 keV) et reste inférieur à 10%.

Nous avons aussi montré que d'un côté, Geant4-DNA « option 4 », amélioration d'« option 2 » n'a pas une influence significative sur les calculs des DPK des électrons avec une énergie initiale comprise entre 1 keV et 10 keV. D'un autre côté, nous avons mis en évidence une différence systématique entre les DPK calculés avec ces deux modèles physiques et ceux de Geant4-DNA-CPA100. Les DPK générés avec Geant4-DNA-CPA100 sont moins larges et montrent des valeurs maximales plus élevées. Ces différences observées entre Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100 sont seulement la conséquence du changement de sections efficaces.

Les DPK peuvent être utilisés pour calculer les facteurs S (Uusijärvi *et al.* 2009, Marcatili *et al.* 2016) qui sont l'objet de la prochaine section.

### 4.3 Facteurs S au niveau cellulaire

#### 4.3.1 Définitions et applications

Les facteurs S représentent la dose absorbée dans une région cible, par unité d'activité cumulée dans une région source (Goddu *et al.* 1997). De nombreuses études ont eu pour objectif de comparer les effets thérapeutiques de différents radioisotopes. L'estimation de la dose absorbée au niveau cellulaire joue alors un rôle important. Dans ces études, les facteurs S au niveau cellulaire (Serengulam *et al.* 2000, Song *et al.* 2010, Koumarianou *et al.* 2015) fournis par le comité du MIRD (Medical Internal Radiation Dose, Goddu *et al.* 1997) ont été souvent employés et combinés aux données biologiques correspondant à la biocinétique et à la biodistribution des sources.

Le recueil des facteurs S cellulaires du comité du MIRD représente à ce jour la principale source de données pour la dosimétrie à l'échelle de la cellule. Cette base de données comprend les facteurs S, pour des cellules sphériques de différents rayons, de 262 radioisotopes, d'électrons monoénergétiques (entre 1 *keV* et 3 *MeV*) et de particules  $\alpha$  monoénergétiques (entre 3 *MeV* et 10 *MeV*).

Cependant, la précision de cette base de données est limitée en raison de la procédure semi-analytique employée qui rentre dans le cadre de l'approximation du ralentissement continu. Comme cela a déjà été mentionné au paragraphe 4.2.1, cette approximation néglige les déviations angulaires, les longueurs de trajectoire non nulles des électrons secondaires et les variations de perte d'énergie. La simulation Monte-Carlo permet de s'affranchir en partie de ces approximations. Elle représente une méthode alternative plus précise pour calculer les facteurs S au niveau cellulaire.

Dans la littérature, beaucoup de publications présentent des facteurs S cellulaires calculés avec des codes Monte-Carlo de simulation condensée. Typiquement, les résultats sont comparés avec les données du comité du MIRD. Certaines publications ont fait état de différences relativement faibles (Cai *et al.* 2010, Hocine *et al.* 2014), alors que d'autres ont souligné des écarts importants (Bousis *et al.* 2009). Ce désaccord entre les différentes publications a été attribué aux modèles physiques et configurations différents (Tajik-Mansoury *et al.* 2017). Par ailleurs, les facteurs S cellulaires calculés avec des codes Monte-Carlo de simulation condensée peuvent se révéler incertains par rapport aux codes de simulation détaillée (Emfietzoglou *et al.* 2007, Tajik-Mansoury *et al.* 2017). Cela s'explique par les approximations employées par les codes de simulation condensée, comme discuté dans paragraphe 4.2.1 sur les DPK.

Pour les générations des DPK, nous avons employé la technique Monte-Carlo de simulation détaillée avec différents modèles physique et différents codes (Geant4-DNA « option 2 », « option 4 », Geant4-DNA-CPA100 et PENELOPE). Dans cette partie, nous présentons les facteurs S calculés avec ces mêmes outils, ainsi que les données de référence du MIRD. Les facteurs S ont été calculés pour des électrons monoénergétiques de

basse énergie entre 50 eV et 200 keV et des émetteurs d'électrons Auger d'intérêt en médecine nucléaire (le technétium-99m, l'indium-111, l'iode-123, l'iode-125 et le thallium-201). Nous avons utilisé une géométrie sphérique dont les dimensions correspondent à celles d'un lymphocyte. Ce travail a eu pour but d'évaluer l'impact des modèles physiques (de CPA100, « option 2 » et « option 4 ») sur les facteurs S, poursuivant ainsi l'étude sur des grandeurs d'intérêt en médecine nucléaire.

### 4.3.2 Matériel et méthode

#### 4.3.2.1 Formalisme du MIRD

Les facteurs S, exprimés en  $Gy \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1}$ , permettent la conversion de l'activité cumulée  $\tilde{A}_{source}$  dans une région source, en dose absorbée moyenne dans une région cible,  $\bar{D}_{cible}$  (Loevinger *et al.* 1991) :

$$\bar{D}_{cible} = \tilde{A}_{source} \cdot S_{cible \leftarrow source} \quad (4.6)$$

D'après le formalisme du comité du MIRD, le facteur S est défini comme :

$$S_{cible \leftarrow source} = \sum_i \frac{\Delta_i \cdot \phi_{i \text{ cible} \leftarrow source}}{m_{cible}} \quad (4.7)$$

où  $m_{cible}$  représente la masse de la région cible,  $\Delta_i$  est l'énergie moyenne émise par désintégration et la fraction absorbée  $\phi_{i \text{ cible} \leftarrow source}$  quantifie, pour la  $i^{\text{ème}}$  composante de la radiation, la fraction d'énergie émise depuis la région source qui est absorbée dans la région cible. La fraction absorbée  $\phi_{i \text{ cible} \leftarrow source}$  peut s'écrire (Howell *et al.* 1990) :

$$\phi_{i \text{ cible} \leftarrow source} = \int_0^{\infty} \psi_{cible \leftarrow source}(x) \cdot \frac{1}{T_{0i}} \cdot \left. \frac{dE}{dX} \right|_{X(T_{0i})-x} \cdot dx \quad (4.8)$$

où  $T_{0i}$  est l'énergie initiale de la  $i^{\text{ème}}$  particule,  $\psi_{cible \leftarrow source}(x)$  est le facteur de réduction géométrique et  $dE/dX|_{X(T_{0i})-x}$  est le pouvoir d'arrêt en  $X(T_{0i}) - x$ , qui représente le parcours résiduel de la particule d'énergie initiale  $T_{0i}$  après avoir traversé une distance  $x$  dans le milieu.

Le facteur de réduction géométrique  $\psi_{cible \leftarrow source}(x)$  représente la probabilité moyenne qu'un vecteur de longueur  $x$ , de direction aléatoire et dont l'origine est localisée dans la région source, ait son extrémité dans la région cible.

À noter que le comité du MIRD n'a pas fourni de facteurs S pour les électrons monoénergétiques aux énergies inférieures à 1 keV en raison de l'utilisation de l'approximation du ralentissement continu. Par ailleurs, la présente étude est limitée à 200 keV. Bien que la base de données du comité MIRD s'étende jusqu'à 3 MeV, les facteurs S ne sont pas

renseignés pour les électrons de 200 keV. C'est pourquoi, dans cette partie, les données du comité du MIRD sont limitées à 100 keV.

#### 4.3.2.2 Codes Monte-Carlo

##### 4.3.2.2.1 Configuration générale

Les simulations ont été effectuées avec PENELOPE-2011 et la plate-forme Geant4 v10.2. Avec Geant4-DNA-CPA100, Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », le seuil de suivi a été fixé à 11 eV et avec PENELOPE à 50 eV. Pour rappel, ces valeurs correspondent aux limites d'applicabilité des modèles physiques de CPA100 et de PENELOPE. Les processus de diffusion élastique, d'excitation électronique et d'ionisation ont été activés. Les processus de désexcitation par émission d'électrons Auger, cascade d'électrons Auger et photons de fluorescence ont aussi été pris en compte. Concernant Geant4-DNA-CPA100, les sections efficaces d'ionisation relativistes de CPA100 ont été employées, permettant ainsi d'étendre les simulations aux énergies supérieures à 20 keV.

Les facteurs S des électrons monoénergétiques ont été calculés avec Geant4-DNA-CPA100, Geant4-DNA « option 2 » pour des énergies initiales de 50, 100 et 500 eV et 1, 5, 10, 50, 100 et 200 keV. Ces énergies permettent de tester les modèles physiques sur une large partie de leur gamme d'énergie commune. Les facteurs S avec PENELOPE ont été calculés aux énergies supérieures ou égales à 100 eV car sa limite basse pour le suivi des électrons est 50 eV. Geant4-DNA « option 4 » a été utilisé pour les énergies de 10 keV et moins. Les facteurs S ont été moyennés sur  $10^5$  électrons primaires.

Pour les calculs des facteurs S des radioisotopes (le technétium-99m, l'indium-111, l'iode-123, l'iode-125 et le thallium-201), les spectres employés issus de (Howell 1992) sont donnés en annexe (Figure B.1). Ils montrent que :

- L'indium-111, l'iode-123 et l'iode-125 peuvent émettre des électrons avec des énergies inférieures aux seuils de suivi des codes utilisés. Si tel est le cas, l'énergie est déposée au point d'émission.
- Les cinq radioisotopes émettent une quantité non négligeable d'électrons dont l'énergie est supérieure à 10 keV. En conséquence, Geant4-DNA « option 4 » n'a pas été utilisé pour calculer leurs facteurs S.

Pour minimiser les durées de simulation, les photons émis par les radioisotopes n'ont pas été pris en compte. Cette approximation est régulièrement employée pour les calculs de facteurs S avec des codes Monte-Carlo (Bousis *et al.* 2012, Šefl *et al.* 2015). Elle a une influence négligeable sur les résultats (Taborda *et al.* 2016). Enfin, les facteurs S ont été moyennés sur  $2 \cdot 10^5$  désintégrations.

Pour Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », Geant4-DNA-CPA100, PENELOPE et le comité du MIRD, la gamme d'énergie des facteurs S présentés, ainsi que l'éventuelle prise en compte des émetteurs d'électrons Auger sont récapitulées dans le Tableau 4.5.

Tableau 4.5. Gamme d'énergie et éventuelle prise en compte des émetteurs d'électrons Auger par les différentes sources de calcul de facteurs S.

Source	Électrons monoénergétiques (keV)	Émetteurs d'électrons Auger
Geant4-DNA « option 2 »	0,05 – 200,00	Oui
Geant4-DNA « option 4 »	0,05 – 10	Non
Geant4-DNA-CPA100	0,05 – 200,00	Oui
PENELOPE	0,10 – 200,00	Oui
MIRD	1,00 – 100,00	Oui

#### 4.3.2.2 Configuration géométrique

Le comité du MIRd a proposé un modèle cellulaire (Goddu *et al.* 1997) de référence qui a été adopté dans cette étude (Figure 4.6). Dans ce modèle, la cellule est représentée par deux sphères concentriques. La sphère externe et la sphère interne schématisent respectivement la cellule et son noyau. Parmi tous les rayons étudiés par le comité du MIRd, nous avons utilisé un rayon externe de 5  $\mu m$  et un rayon interne de 4  $\mu m$ . Ces dimensions sont régulièrement reprises dans la littérature (Bousis *et al.* 2010, Šefl *et al.* 2015, Taborda *et al.* 2016), car elles correspondent aux rayons typiques des lymphocytes (Germain et Gentilhomme 1981). La sphère interne et la sphère externe de la cellule ont été remplies d'eau liquide.

Le modèle cellulaire a été placé dans une sphère d'1 m de rayon, remplie d'eau liquide. Dans ce matériau, les électrons sont soumis à de grands angles de déviation. Les électrons qui sortent de la cellule ont la possibilité d'y rentrer à nouveau pour déposer plus d'énergie. Cette configuration est plus réaliste qu'une cellule isolée, pour laquelle les électrons sortis de la cellule ne peuvent pas revenir à l'intérieur.

Les points d'émission des électrons ont été placés, aléatoirement, suivant une distribution uniforme, dans un des compartiments suivants : la cellule entière ( $C$ ), le cytoplasme ( $Cy$ ), le noyau ( $N$ ) ou la surface cellulaire ( $SC$ ). Les dépôts d'énergie ont été alors enregistrés soit dans la cellule entière, soit dans le noyau. Les combinaisons cible  $\leftarrow$  source suivantes ont été employées :  $C \leftarrow C$ ,  $C \leftarrow SC$ ,  $N \leftarrow N$ ,  $N \leftarrow SC$  et  $N \leftarrow Cy$ .

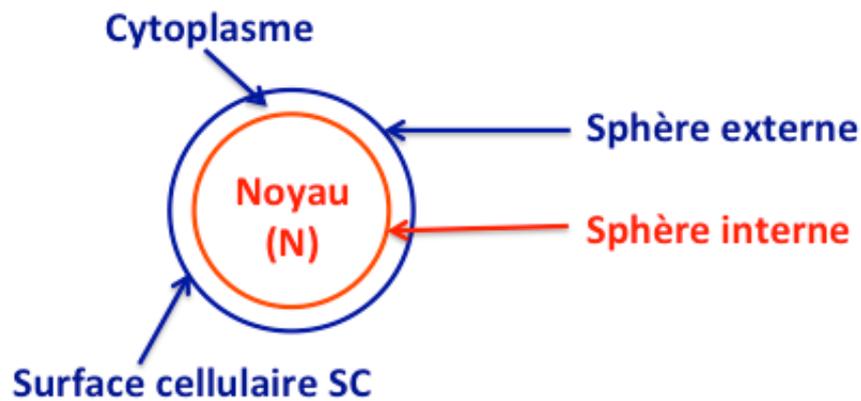


Figure 4.6. Le comité du MIRD a utilisé un modèle cellulaire constitué de deux sphères (Goddu *et al.* 1997). Dans notre étude, le rayon de la cellule est de  $5 \mu\text{m}$  et le rayon du noyau est de  $4 \mu\text{m}$ .

#### 4.3.2.3 Propriétés et applications médicales des radioisotopes

Les facteurs S ont été calculés pour cinq émetteurs d'électrons Auger (technétium-99m, indium-111, iode-123, iode-125 et thallium-201). Les spectres d'émission électronique utilisés dans cette étude sont présentés en annexe (Figure B.1). Quelques caractéristiques physiques importantes sont récapitulées dans le Tableau 4.6. Les demi-vies sont issues des données du comité du MIRD (Eckerman et Endo 2008).

Tableau 4.6. Principales caractéristiques physiques des radioisotopes étudiés : technétium-99m, indium-111, iode-123, iode-125 et thallium-201.

Radioisotope	Demi-vie	Électrons /désintégration	Énergie moyenne des émissions électroniques $keV/désintégration$	Gamme d'énergie des électrons (eV)
Technétium-99m	6,0 j	5,10	16,3	$33,4 - 1,40 \cdot 10^5$
Indium-111	2,8 j	14,86	32,7	$8,5 - 2,45 \cdot 10^5$
Iode-123	13,3 h	15,05	27,7	$6,0 - 1,58 \cdot 10^5$
Iode-125	59,4 j	25,84	19,5	$6,0 - 3,47 \cdot 10^4$
Thallium-201	3,0 j	38,00	45,5	$16,1 - 1,65 \cdot 10^5$

Le technétium-99m est le radioisotope le plus employé en médecine nucléaire diagnostique (Cherry *et al.* 2012). Nous avons déjà mentionné au paragraphe 1.2.1 qu'il existe des préoccupations relatives aux effets radiotoxiques au niveau cellulaire des électrons émis au cours de sa désintégration. La considération de ces particules est importante dans l'étude dosimétrique du technétium-99m.

L'indium-111 est utilisé en dosimétrie en raison de ses émission de photons  $\gamma$  (Ljungberg *et al.* 2003). L'OctreoScan® marqué à l'indium-111 est une référence pour le diagnostic des tumeurs neuroendocrines (Bodei *et al.* 2011).

L'iode est naturellement assimilé par la thyroïde. L'iode-123 est un émetteur de photons  $\gamma$  utilisé dans le diagnostic de la thyroïde. L'iode-125 est étudié pour la RIT (Boudousq *et al.* 2010, Arnaud 2013).

Le dernier radioisotope étudié, le thallium-201, a été utilisé pour la scintigraphie myocardique (Ogawa *et al.* 1991, del Val Gómez *et al.* 2002, Shimoni *et al.* 2010).

#### 4.3.2.4 Comparaison des données

Les facteurs  $S_Y$  obtenus pour les électrons monoénergétiques, avec une source  $Y$  (incluant les données du comité du MIRD, Geant4-DNA-CPA100, Geant4-DNA « option 4 » et PENELOPE), ont été comparés à ceux obtenus avec Geant4-DNA « option 2 » pris comme référence. Dans le cas des facteurs  $S_Y$  des émetteurs d'électrons Auger, le même principe a été utilisé en excluant Geant4-DNA « option 4 ». Dans tous les cas, nous avons calculé l'écart relatif  $\Delta(r)$  en % :

$$\Delta(r) = \frac{S_Y - S_{option\ 2}}{S_{option\ 2}} \cdot 100 \quad (4.9)$$

Cette méthode nous a ainsi permis d'évaluer directement l'impact des modèles physiques améliorés « option 4 » (pour les électrons monoénergétiques seulement) et des modèles extraits de CPA100.

### 4.3.3 Résultats et discussion

#### 4.3.3.1 Électrons monoénergétiques

Le Tableau 4.7 présente les facteurs  $S$  calculés pour des électrons monoénergétiques avec Geant4-DNA « option 2 », Geant4-DNA « option 4 », Geant4-DNA-CPA100, PENELOPE et les donnée du comité du MIRD, pour différentes combinaisons cible  $\leftarrow$  source. Les écarts relatifs, avec Geant4-DNA « option 2 » pris comme référence, sont présentés entre parenthèses. Des incertitudes sur les facteurs  $S$  ont été calculées, elles correspondent aux écarts types. Elles sont toutes inférieures à 2,5% et généralement inférieures à 0,5%. La Figure 4.7 montre les écarts relatifs en fonction de l'énergie entre Geant4-DNA « option 2 » pris comme référence et : (a) « option 4 », (b) Geant4-DNA-CPA100, (c) PENELOPE et (d) les données du comité du MIRD.

La Figure 4.7 (a) montre les écarts relatifs observés entre Geant4-DNA « option 2 » et son amélioration « option 4 », en fonction de l'énergie initiale. Les écarts relatifs sont de l'ordre de 1%. Cela confirme le bon accord général observé dans l'étude sur les DPK pour des énergies initiales de 1 keV et plus. Cependant, en configuration  $N \leftarrow SC$ , pour les électrons avec une énergie initiale de 5 keV, l'écart relatif est de 45,02%. Dans ce cas, les

facteurs S très faibles, de l'ordre de  $10^{-7} Gy \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1}$ , permettent de supposer que cet écart important est une conséquence d'une faible statistique. Pour aller dans ce sens, on remarque que pour des électrons de  $10 keV$ , dans la même configuration géométrique, les facteurs S augmentent sensiblement ( $\times \sim 5 \cdot 10^3$ ) et l'écart relatif chute à 1,68%.

La Figure 4.7 (b) présente les écarts relatifs entre Geant4-DNA « option 2 » et Geant4-DNA-CPA100, en fonction de l'énergie initiale. Globalement, l'accord reste bon, avec des écarts relatifs généralement en dessous de 4%. Cependant, dans les configurations géométriques  $N \leftarrow Cy$  et  $N \leftarrow SC$ , pour les électrons avec des énergies initiales inférieures à  $5 keV$ , nous observons des écarts importants, compris entre  $-10,04\%$  et  $-93,96\%$ . Dans ces situations, les dépôts d'énergie générés avec Geant4-DNA-CPA100 sont donc toujours inférieurs à Geant4-DNA « option 2 ». Cette observation s'explique d'une part, par les faibles dépôts d'énergie dans ces configurations. D'autre part, elle peut être liée aux dépôts d'énergie de Geant4-DNA « option 2 » qui sont plus éloignés de la source, spécialement aux basses énergies, comme mis en évidence par les DPK au paragraphe 4.2.3.3.

Les écarts relatifs entre Geant4-DNA « option 2 » et PENELOPE, en fonction de l'énergie, sont présentés par la Figure 4.7 (c). Le degré d'accord des facteurs S entre ces deux codes dépend de la combinaison cible  $\leftarrow$  source ainsi que de l'énergie initiale des électrons. Dans les configurations géométriques  $N \leftarrow N$  et  $C \leftarrow C$ , les différences sont très faibles, toujours inférieures à 4%. Avec les configurations  $C \leftarrow SC$ ,  $N \leftarrow Cy$  et  $N \leftarrow SC$ , les écarts relatifs restent bas, tant que l'énergie est supérieure ou égale à  $10 keV$ . À l'inverse, avec ces trois dernières combinaisons cible  $\leftarrow$  source, pour les énergies initiales de  $1 keV$  et moins, les facteurs S calculés avec PENELOPE sont nettement inférieurs. Par exemple, avec la configuration géométrique  $C \leftarrow SC$ , les écarts relatifs sont compris entre  $-94,27\%$  à  $100 eV$  et  $-28,13\%$  à  $1 keV$ . La raison qui explique pourquoi PENELOPE calcule des facteurs S aussi faibles n'est pas claire. Cependant, comme cela a déjà été mentionné au paragraphe 1.4.2.2.10, Salvat *et al.* (Salvat *et al.* 2011) ont indiqué que PENELOPE possède des modèles physiques qui ne sont pas fiables pour les électrons avec une énergie inférieure à  $1 keV$ .

La Figure 4.7 (d) montre les écarts relatifs observés entre les valeurs du comité du MIRD et Geant4-DNA « option 2 », en fonction de l'énergie initiale, pour les cinq configurations géométriques étudiées. Pour les énergies initiales de  $50 keV$  et  $100 keV$ , l'accord est relativement bon. Par exemple, l'écart le plus grand à  $100 keV$  est de 5,84% dans la configuration  $N \leftarrow N$ . Les écarts sont plus grands aux basses énergies. Dans un premier temps, si on exclut les configurations où les facteurs S sont non nuls, l'écart le plus important entre ces deux sources, est de 28,62% pour les électrons de  $10 keV$  dans la configuration  $N \leftarrow SC$ . Dans cette même configuration géométrique, pour les électrons avec une énergie initiale de  $5 keV$ , le facteur S issu du recueil du comité MIRD est nul. À l'inverse, les codes Monte-Carlo calculent tous des facteurs S non nuls. Dans cette configuration, les variations de perte d'énergie et le transport des électrons secondaires - qui sont négligés dans la méthode employée par le comité du MIRD mais présents dans les simulations

Monte-Carlo présentées ici – sont à l'origine des dépôts d'énergie dans le noyau. Cet exemple met donc en évidence les limites du formalisme du comité du MIRD aux basses énergies.

De manière générale, il a été mis en évidence que les écarts entre d'une part Geant4-DNA « option 4 », Geant4-DNA-CPA100, PENELOPE et d'autre part Geant4-DNA « option 2 » diminuent lorsque l'énergie initiale des électrons augmente. Les écarts les plus importants sont trouvés dans les configurations géométriques où la source est « éloignée » de la cible :  $N \leftarrow Cy$  et  $N \leftarrow SC$ .

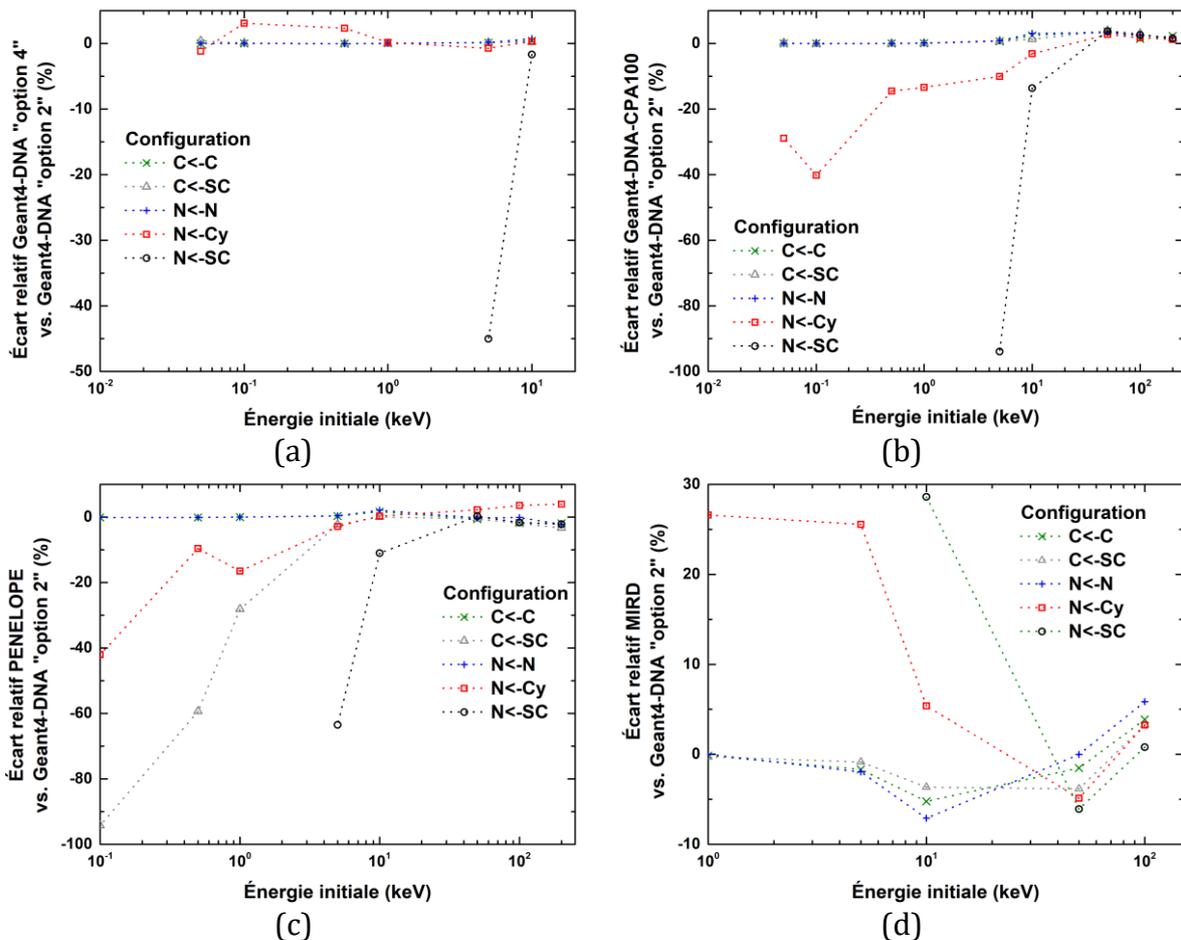


Figure 4.7. Écarts relatifs des valeurs des facteurs S à l'échelle cellulaire pour des électrons monoénergétiques, pour différentes combinaisons cible ← source, entre Geant4-DNA « option 2 » pris comme référence et (a) Geant4-DNA « option 4 », (b) Geant4-DNA-CPA100, (c) PENELOPE et (d) les données du comité du MIRD.

#### 4.3.3.2 Émetteurs d'électrons Auger

Le Tableau 4.8 présente les facteurs S calculés pour les cinq émetteurs d'électrons Auger (technétium-99m, indium-111, iode-123, iode-125 et thallium-201) avec, Geant4-DNA-CPA100, Geant4-DNA « option 2 », PENELOPE et les données du comité du MIRD

(Goddu *et al.* 1997). Les écarts relatifs avec Geant4-DNA « option 2 » pris comme référence sont présentés entre parenthèses.

Comme pour les électrons monoénergétiques, on observe un bon accord entre Geant4-DNA « option 2 » et Geant4-DNA-CPA100 en configurations  $C \leftarrow C$ ,  $C \leftarrow SC$  et  $N \leftarrow N$  : les écarts sont inférieurs à 3%. Dans la configuration  $N \leftarrow Cy$ , les écarts sont plus importants et atteignent 4,53 %. Enfin, pour la configuration  $N \leftarrow SC$ , on observe les écarts les plus conséquents, atteignant jusqu'à 13,32%. Ces valeurs sont sensiblement inférieures aux écarts relatifs les plus importants observés pour les électrons monoénergétiques. Les spectres d'émission font intervenir plusieurs énergies, ce qui moyenne les différences relatives.

L'accord entre PENELOPE et Geant4-DNA « option 2 » pour les configurations  $C \leftarrow C$  et  $N \leftarrow N$  est très bon, avec des écarts relatifs de l'ordre de 1%. Au contraire, des désaccords importants apparaissent dans les configurations  $C \leftarrow SC$  et  $N \leftarrow SC$ , où les écarts relatifs atteignent respectivement  $-21,78\%$  et  $-7,59\%$ . Dans ces configurations géométriques, des facteurs S plus faibles ont été constatés avec PENELOPE, pour les électrons d'énergies initiales inférieures à  $1\text{ keV}$ . Ces électrons représentent une composante importante des spectres d'émissions des radioisotopes étudiés ici (Figure B.1).

Finalement les désaccords entre les données de Geant4-DNA « option 2 » et du comité du MIRD sont les plus importants (jusqu'à  $-31,52\%$ ). Ces écarts s'expliquent en partie parce que le comité du MIRD a employé des données distinctes pour les spectres d'émission des radioisotopes, issues de (Eckerman *et al.* 1993). Par ailleurs, les différences mettent encore en évidence les limites de la méthode du comité du MIRD.

Enfin, les facteurs S des radioisotopes permettent aussi d'évaluer l'impact de la localisation des sources au niveau cellulaire. Les radioisotopes étudiés émettent principalement des électrons d'énergie inférieure à  $10\text{ keV}$ , caractérisés par des faibles longueurs de trajectoire dans l'eau liquide (de l'ordre du  $\mu\text{m}$ , voire moins) par rapport aux dimensions cellulaires. Pour cette raison, d'un côté, les facteurs S les plus élevés sont observés pour les combinaisons où la région cible et la région source sont confondues, c'est-à-dire les configurations  $C \leftarrow C$  et  $N \leftarrow N$ . D'un autre côté, les facteurs S les plus faibles ont été obtenus dans les combinaisons  $N \leftarrow Cy$  et  $N \leftarrow SC$  où les sources sont « éloignées » de la cible.

#### 4.3.4 Conclusion

Pour cette dernière partie sur l'évaluation de l'impact des modèles physiques de CPA100 par rapport aux modèles déjà existants de Geant4-DNA, nous avons comparé les facteurs S à l'échelle cellulaire pour des électrons monoénergétiques et des émetteurs d'électrons Auger. Les données proviennent de Geant4-DNA « option 4 », de Geant4-DNA-CPA100, de PENELOPE, du comité du MIRD et de Geant4-DNA « option 2 » utilisé comme référence.

Pour les électrons monoénergétiques, d'une manière générale, de 50 eV à 200 keV, les écarts relatifs avec Geant4-DNA « option 2 » diminuent quand l'énergie augmente.

Les résultats les plus proches ont été observés entre Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », avec des écarts relatifs généralement en dessous de 1%. Cette similitude est dans la continuité de ce qui a été observé avec les DPK. Globalement, l'accord de Geant4-DNA-CPA100 et Geant4-DNA « option 2 » est bon. Les différences entre PENELOPE et Geant4-DNA « option 2 » varient selon les configurations et les énergies d'émission. Pour les émetteurs d'électrons Auger et les électrons de basse énergie, dans les configurations  $N \leftarrow C\gamma$  et  $N \leftarrow Cs$ , les facteurs S calculés avec Geant4-DNA « option 2 » sont significativement plus élevés.

Enfin, les écarts les plus importants ont été trouvés entre les données du comité du MIRD et Geant4-DNA « option 2 », dans les configurations où la source et la cible sont éloignées ( $N \leftarrow C\gamma$  et  $N \leftarrow CS$ ).

Tableau 4.7. Facteurs S pour des électrons monoénergétiques entre 50 eV et 200 keV à l'échelle cellulaire, calculés avec Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 », Geant4-DNA-CPA100, PENELOPE et par le comité du MIRD (Goddu *et al.* 1997) pour différentes combinaisons cible ← source. Les écarts relatifs, entre parenthèses, sont donnés par rapport aux résultats de Geant4-DNA « option 2 ».

Énergie initiale (keV)	Base de données	$S(C \leftarrow C)$ (Gy · Bq <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )	$S(C \leftarrow SC)$ (Gy · Bq <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )	$S(N \leftarrow N)$ (Gy · Bq <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )	$S(N \leftarrow Cy)$ (Gy · Bq <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )	$S(N \leftarrow SC)$ (Gy · Bq <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )
0,05	Geant4-DNA-CPA100	1,53. 10 <sup>-5</sup> (0,01%)	7,65. 10 <sup>-6</sup> (0,21%)	2,99. 10 <sup>-5</sup> (0,02%)	8,85. 10 <sup>-9</sup> (-28,83%)	0,00(-)
	« option 2 »	1,53. 10 <sup>-5</sup>	7,64. 10 <sup>-6</sup>	2,99. 10 <sup>-5</sup>	1,24. 10 <sup>-8</sup>	0,00(-)
	« option 4 »	1,53. 10 <sup>-5</sup> (0,00%)	7,67. 10 <sup>-6</sup> (0,39%)	2,99. 10 <sup>-5</sup> (0,01%)	1,23. 10 <sup>-8</sup> (-1,19%)	0,00(-)
	MIRD	—	—	—	—	—
	PENELOPE	—	—	—	—	—
0,10	Geant4-DNA-CPA100	3,06. 10 <sup>-5</sup> (0,01%)	1,52. 10 <sup>-5</sup> (-0,12%)	5,97. 10 <sup>-5</sup> (0,01%)	1,74. 10 <sup>-8</sup> (-40,16%)	0,00(-)
	« option 2 »	3,06. 10 <sup>-5</sup>	1,53. 10 <sup>-5</sup>	5,97. 10 <sup>-5</sup>	2,90. 10 <sup>-8</sup>	0,00(-)
	« option 4 »	3,06. 10 <sup>-5</sup> (0,00%)	1,53. 10 <sup>-5</sup> (0,07%)	5,97. 10 <sup>-5</sup> (0,00%)	2,99. 10 <sup>-8</sup> (3,09%)	0,00(-)
	MIRD	—	—	—	—	—
	PENELOPE	3,06. 10 <sup>-5</sup> (-0,13%)	8,74. 10 <sup>-7</sup> (-94,27%)	5,97. 10 <sup>-5</sup> (-0,12%)	1,68. 10 <sup>-8</sup> (-42,05%)	0,00
0,50	Geant4-DNA-CPA100	1,53. 10 <sup>-4</sup> (0,01%)	7,65. 10 <sup>-5</sup> (-0,02%)	2,98. 10 <sup>-4</sup> (0,02%)	5,36. 10 <sup>-7</sup> (-14,55%)	0,00(-)
	« option 2 »	1,53. 10 <sup>-4</sup>	7,65. 10 <sup>-5</sup>	2,98. 10 <sup>-4</sup>	6,27. 10 <sup>-7</sup>	0,00(-)
	« option 4 »	1,53. 10 <sup>-4</sup> (-0,02%)	7,65. 10 <sup>-5</sup> (-0,03%)	2,98. 10 <sup>-4</sup> (-0,02%)	6,42. 10 <sup>-7</sup> (2,31%)	0,00(-)
	MIRD	—	—	—	—	—
	PENELOPE	1,53. 10 <sup>-4</sup> (-0,14%)	3,11. 10 <sup>-5</sup> (-59,38%)	2,98. 10 <sup>-4</sup> (-0,14%)	5,67. 10 <sup>-7</sup> (-9,59%)	0,00
1,00	Geant4-DNA-CPA100	3,05. 10 <sup>-4</sup> (0,09%)	1,52. 10 <sup>-4</sup> (-0,03%)	5,95. 10 <sup>-4</sup> (0,10%)	3,13. 10 <sup>-6</sup> (-13,37%)	0,00(-)
	« option 2 »	3,04. 10 <sup>-4</sup>	1,52. 10 <sup>-4</sup>	5,94. 10 <sup>-4</sup>	3,61. 10 <sup>-6</sup>	0,00(-)
	« option 4 »	3,05. 10 <sup>-4</sup> (0,04%)	1,52. 10 <sup>-4</sup> (-0,06%)	5,94. 10 <sup>-4</sup> (0,04%)	3,62. 10 <sup>-6</sup> (0,17%)	0,00(-)
	MIRD	3,04. 10 <sup>-4</sup> (-0,15%)	1,52. 10 <sup>-4</sup> (-0,27%)	5,94. 10 <sup>-4</sup> (0,01%)	4,57. 10 <sup>-6</sup> (26,60%)	0,00(-)
	PENELOPE	3,04. 10 <sup>-4</sup> (-0,01%)	1,10. 10 <sup>-4</sup> (-28,13%)	5,94. 10 <sup>-4</sup> (0,02%)	3,01. 10 <sup>-6</sup> (-16,51%)	0,00
5,00	Geant4-DNA-CPA100	1,44. 10 <sup>-3</sup> (0,64%)	7,36. 10 <sup>-4</sup> (0,62%)	2,78. 10 <sup>-3</sup> (0,84%)	2,18. 10 <sup>-4</sup> (-10,04%)	1,07. 10 <sup>-8</sup> (-93,96%)
	« option 2 »	1,43. 10 <sup>-3</sup>	7,31. 10 <sup>-4</sup>	2,75. 10 <sup>-3</sup>	2,42. 10 <sup>-4</sup>	1,78. 10 <sup>-7</sup>
	« option 4 »	1,44. 10 <sup>-3</sup> (0,11%)	7,32. 10 <sup>-4</sup> (0,12%)	2,76. 10 <sup>-3</sup> (0,16%)	2,40. 10 <sup>-4</sup> (-0,72%)	9,77. 10 <sup>-8</sup> (-45,02%)
	MIRD	1,41. 10 <sup>-3</sup> (-1,68%)	7,25. 10 <sup>-4</sup> (-0,86%)	2,70. 10 <sup>-3</sup> (-1,97%)	3,04. 10 <sup>-4</sup> (25,55%)	0,00 (-1,00. 10 <sup>2</sup> %)
	PENELOPE	1,44. 10 <sup>-3</sup> (0,31%)	7,15. 10 <sup>-4</sup> (-2,28%)	2,76. 10 <sup>-3</sup> (0,38%)	2,35. 10 <sup>-4</sup> (-2,86%)	6,49. 10 <sup>-8</sup> (-63,51%)

Énergie initiale (keV)	Base de données	$S(C \leftarrow C)$ (Gy · Bq <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )	$S(C \leftarrow SC)$ (Gy · Bq <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )	$S(N \leftarrow N)$ (Gy · Bq <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )	$S(N \leftarrow Cy)$ (Gy · Bq <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )	$S(N \leftarrow SC)$ (Gy · Bq <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )
10,00	Geant4-DNA-CPA100	2,49. 10 <sup>-3</sup> (2,41%)	1,34. 10 <sup>-3</sup> (1,29%)	4,58. 10 <sup>-3</sup> (3,05%)	1,21. 10 <sup>-3</sup> (-3,13%)	4,92. 10 <sup>-4</sup> (-13,63%)
	« option 2 »	2,43. 10 <sup>-3</sup>	1,32. 10 <sup>-3</sup>	4,45. 10 <sup>-3</sup>	1,25. 10 <sup>-3</sup>	5,70. 10 <sup>-4</sup>
	« option 4 »	2,44. 10 <sup>-3</sup> (0,40%)	1,32. 10 <sup>-3</sup> (0,20%)	4,48. 10 <sup>-3</sup> (0,72%)	1,26. 10 <sup>-3</sup> (0,31%)	5,60. 10 <sup>-4</sup> (-1,68%)
	MIRD	2,30. 10 <sup>-3</sup> (-5,23%)	1,27. 10 <sup>-3</sup> (-3,65%)	4,13. 10 <sup>-3</sup> (-7,11%)	1,32. 10 <sup>-3</sup> (5,37%)	7,33. 10 <sup>-4</sup> (28,62%)
	PENELOPE	2,47. 10 <sup>-3</sup> (1,66%)	1,32. 10 <sup>-3</sup> (0,03%)	4,54. 10 <sup>-3</sup> (2,08%)	1,26. 10 <sup>-3</sup> (0,35%)	5,07. 10 <sup>-4</sup> (-11,03%)
50,00	Geant4-DNA-CPA100	8,20. 10 <sup>-4</sup> (3,69%)	5,65. 10 <sup>-4</sup> (3,89%)	1,25. 10 <sup>-3</sup> (3,31%)	5,97. 10 <sup>-4</sup> (2,74%)	4,63. 10 <sup>-4</sup> (3,72%)
	« option 2 »	7,91. 10 <sup>-4</sup>	5,44. 10 <sup>-4</sup>	1,21. 10 <sup>-3</sup>	5,81. 10 <sup>-4</sup>	4,46. 10 <sup>-4</sup>
	« option 4 »	—	—	—	—	—
	MIRD	7,79. 10 <sup>-4</sup> (-1,53%)	5,23. 10 <sup>-4</sup> (-3,83%)	1,21. 10 <sup>-3</sup> (-0,01%)	5,53. 10 <sup>-4</sup> (-4,88%)	4,19. 10 <sup>-4</sup> (-6,08%)
	PENELOPE	7,86. 10 <sup>-4</sup> (-0,63%)	5,41. 10 <sup>-4</sup> (-0,54%)	1,21. 10 <sup>-3</sup> (-0,25%)	5,94. 10 <sup>-4</sup> (2,22%)	4,47. 10 <sup>-4</sup> (0,25%)
100,00	Geant4-DNA-CPA100	4,64. 10 <sup>-4</sup> (1,41%)	3,16. 10 <sup>-4</sup> (2,98%)	7,17. 10 <sup>-4</sup> (2,48%)	3,30. 10 <sup>-4</sup> (1,69%)	2,56. 10 <sup>-4</sup> (2,59%)
	« option 2 »	4,57. 10 <sup>-4</sup>	3,07. 10 <sup>-4</sup>	7,00. 10 <sup>-4</sup>	3,24. 10 <sup>-4</sup>	2,50. 10 <sup>-4</sup>
	« option 4 »	—	—	—	—	—
	MIRD	4,75. 10 <sup>-4</sup> (3,87%)	3,17. 10 <sup>-4</sup> (3,28%)	7,41. 10 <sup>-4</sup> (5,84%)	3,35. 10 <sup>-4</sup> (3,25%)	2,25. 10 <sup>-4</sup> (0,80%)
	PENELOPE	4,49. 10 <sup>-4</sup> (-1,78%)	3,01. 10 <sup>-4</sup> (-1,91%)	6,99. 10 <sup>-4</sup> (-0,12%)	3,36. 10 <sup>-4</sup> (3,58%)	2,46. 10 <sup>-4</sup> (-1,63%)
200,00	Geant4-DNA-CPA100	3,03. 10 <sup>-4</sup> (2,30%)	2,03. 10 <sup>-4</sup> (1,43%)	4,69. 10 <sup>-4</sup> (1,80%)	2,16. 10 <sup>-4</sup> (1,23%)	1,62. 10 <sup>-4</sup> (1,50%)
	« option 2 »	2,96. 10 <sup>-4</sup>	2,00. 10 <sup>-4</sup>	4,61. 10 <sup>-4</sup>	2,14. 10 <sup>-4</sup>	1,59. 10 <sup>-4</sup>
	« option 4 »	—	—	—	—	—
	MIRD	—	—	—	—	—
	PENELOPE	2,90. 10 <sup>-4</sup> (-1,88%)	1,94. 10 <sup>-4</sup> (-3,33%)	4,51. 10 <sup>-4</sup> (-2,23%)	2,22. 10 <sup>-4</sup> (3,98%)	1,56. 10 <sup>-4</sup> (-2,14%)

Tableau 4.8. Facteurs S pour des émetteurs d'électrons Auger (technétium-99m, indium-111, iode-123, iode-125 et thallium-201) à l'échelle cellulaire, calculés avec Geant4-DNA « option 2 », Geant4-DNA-CPA100, PENELOPE et par le comité du MIRD (Goddu *et al.* 1997) pour différentes combinaisons cible ← source. Les écarts relatifs, entre parenthèses, sont donnés par rapport aux résultats de Geant4-DNA « option 2 ».

Radioisotope	Base de données	$S(C \leftarrow C)$ ( $Gy \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1}$ )	$S(C \leftarrow SC)$ ( $Gy \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1}$ )	$S(N \leftarrow N)$ ( $Gy \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1}$ )	$S(N \leftarrow Cy)$ ( $Gy \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1}$ )	$S(N \leftarrow SC)$ ( $Gy \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1}$ )
<sup>99m</sup> Tc	Geant4-DNA-CPA100	8,29. 10 <sup>-4</sup> (0,57%)	4,29. 10 <sup>-4</sup> (0,43%)	1,58. 10 <sup>-3</sup> (0,62%)	8,46. 10 <sup>-5</sup> (-2,22%)	4,95. 10 <sup>-5</sup> (0,44%)
	« option 2 »	8,24. 10 <sup>-4</sup>	4,27. 10 <sup>-4</sup>	1,57. 10 <sup>-3</sup>	8,65. 10 <sup>-5</sup>	4,93. 10 <sup>-5</sup>
	MIRD	8,33. 10 <sup>-4</sup> (1,10%)	4,33. 10 <sup>-4</sup> (1,39%)	1,59. 10 <sup>-3</sup> (1,10%)	9,23. 10 <sup>-5</sup> (6,65%)	5,19. 10 <sup>-5</sup> (5,37%)
	PENELOPE	8,23. 10 <sup>-4</sup> (-0,06%)	3,34. 10 <sup>-4</sup> (-21,78%)	1,58. 10 <sup>-3</sup> (0,31%)	8,50. 10 <sup>-5</sup> (-1,75%)	5,00. 10 <sup>-5</sup> (1,50%)
<sup>111</sup> In	Geant4-DNA-CPA100	1,58. 10 <sup>-3</sup> (2,19%)	8,68. 10 <sup>-4</sup> (2,43%)	2,89. 10 <sup>-3</sup> (2,07%)	3,78. 10 <sup>-4</sup> (4,53%)	2,67. 10 <sup>-4</sup> (8,29%)
	« option 2 »	1,54. 10 <sup>-3</sup>	8,48. 10 <sup>-4</sup>	2,83. 10 <sup>-3</sup>	3,62. 10 <sup>-4</sup>	2,47. 10 <sup>-4</sup>
	MIRD	1,48. 10 <sup>-3</sup> (-4,17%)	8,17. 10 <sup>-4</sup> (-3,63%)	2,72. 10 <sup>-3</sup> (-3,78%)	3,25. 10 <sup>-4</sup> (-10,14%)	2,04. 10 <sup>-4</sup> (-17,26%)
	PENELOPE	1,56. 10 <sup>-3</sup> (1,11%)	6,96. 10 <sup>-4</sup> (-17,89%)	2,86. 10 <sup>-3</sup> (1,28%)	3,75. 10 <sup>-4</sup> (3,64%)	2,53. 10 <sup>-4</sup> (2,43%)
<sup>123</sup> I	Geant4-DNA-CPA100	1,65. 10 <sup>-3</sup> (1,86%)	9,06. 10 <sup>-4</sup> (2,54%)	3,05. 10 <sup>-3</sup> (1,53%)	3,22. 10 <sup>-4</sup> (4,09%)	2,13. 10 <sup>-4</sup> (10,53%)
	« option 2 »	1,62. 10 <sup>-3</sup>	8,83. 10 <sup>-4</sup>	3,01. 10 <sup>-3</sup>	3,09. 10 <sup>-4</sup>	1,93. 10 <sup>-4</sup>
	MIRD	1,59. 10 <sup>-3</sup> (-1,95%)	8,50. 10 <sup>-4</sup> (-3,77%)	2,98. 10 <sup>-3</sup> (-0,85%)	2,90. 10 <sup>-4</sup> (-6,17%)	1,39. 10 <sup>-4</sup> (-27,91%)
	PENELOPE	1,64. 10 <sup>-3</sup> (1,02%)	7,17. 10 <sup>-4</sup> (-18,82%)	3,04. 10 <sup>-3</sup> (1,04%)	3,14. 10 <sup>-4</sup> (1,61%)	2,04. 10 <sup>-4</sup> (5,67%)
<sup>125</sup> I	Geant4-DNA-CPA100	3,71. 10 <sup>-3</sup> (1,72%)	2,01. 10 <sup>-3</sup> (2,22%)	6,88. 10 <sup>-3</sup> (1,37%)	6,89. 10 <sup>-4</sup> (4,36%)	4,19. 10 <sup>-4</sup> (13,32%)
	« option 2 »	3,64. 10 <sup>-3</sup>	1,97. 10 <sup>-3</sup>	6,79. 10 <sup>-3</sup>	6,60. 10 <sup>-4</sup>	3,69. 10 <sup>-4</sup>
	MIRD	3,54. 10 <sup>-3</sup> (-2,82%)	1,87. 10 <sup>-3</sup> (-5,04%)	6,67. 10 <sup>-3</sup> (-1,71%)	6,18. 10 <sup>-4</sup> (-6,37%)	2,53. 10 <sup>-4</sup> (-31,52%)
	PENELOPE	3,67. 10 <sup>-3</sup> (0,75%)	1,67. 10 <sup>-3</sup> (-15,04%)	6,81. 10 <sup>-3</sup> (0,36%)	6,61. 10 <sup>-4</sup> (0,16%)	3,96. 10 <sup>-4</sup> (7,08%)
<sup>201</sup> Tl	Geant4-DNA-CPA100	4,47. 10 <sup>-3</sup> (1,54%)	2,40. 10 <sup>-3</sup> (1,40%)	8,31. 10 <sup>-3</sup> (1,78%)	1,24. 10 <sup>-3</sup> (-2,15%)	5,81. 10 <sup>-4</sup> (-5,51%)
	« option 2 »	4,40. 10 <sup>-3</sup>	2,36. 10 <sup>-3</sup>	8,17. 10 <sup>-3</sup>	1,26. 10 <sup>-3</sup>	6,15. 10 <sup>-4</sup>
	MIRD	4,02. 10 <sup>-3</sup> (-8,66%)	2,19. 10 <sup>-3</sup> (-7,40%)	7,37. 10 <sup>-3</sup> (-9,78%)	1,36. 10 <sup>-3</sup> (7,68%)	7,29. 10 <sup>-4</sup> (18,60%)
	PENELOPE	4,44. 10 <sup>-3</sup> (0,83%)	1,95. 10 <sup>-3</sup> (-17,57%)	8,26. 10 <sup>-3</sup> (1,17%)	1,25. 10 <sup>-3</sup> (-1,24%)	5,68. 10 <sup>-4</sup> (-7,59%)





# Chapitre 5

## 5 Modélisation des dépôts d'énergie à l'intérieur d'un modèle 3D réaliste de lymphome folliculaire

L'étude présentée dans le chapitre 3 a permis de vérifier l'implémentation des sections efficaces de CPA100 dans Geant4-DNA. L'impact de ces sections efficaces sur des grandeurs d'intérêt pour la dosimétrie en radiothérapie interne a été mis en évidence dans le chapitre 4. Ces étapes ont été des prérequis à la mise en pratique de Geant4-DNA-CPA100 dans un cadre de radioimmunothérapie, présentée dans ce chapitre.

### 5.1 Contexte

En RIV, la détermination de la répartition de la dose absorbée est nécessaire pour évaluer les effets biologiques et comparer l'efficacité de différents radiopharmaceutiques (Pouget *et al.* 2011). Des études dosimétriques à l'échelle microscopique ont été réalisées à l'aide de simulations Monte-Carlo (Amato *et al.* 2011, Mowlavi *et al.* 2014, Falzone *et al.* 2015, Hindié *et al.* 2016, Champion *et al.* 2016). Leur pertinence est cependant limitée par différents facteurs.

En premier lieu, ces travaux ont supposé que les biodistributions de vecteurs sont uniformes et que les tumeurs sont de formes soit sphériques, soit ellipsoïdales. Ces approximations ne reflètent pas la réalité : que ce soit dans des situations *in vitro* ou *in vivo*, les biodistributions d'anticorps se révèlent hétérogènes et les tumeurs ont des formes irrégulières. Récemment, Arnaud *et al.* ont réalisé des modélisations Monte-Carlo dans un contexte de RIT, à partir d'informations issues d'une culture monocellulaire (Arnaud *et al.* 2016). Ils ont mis en évidence la nécessité de prendre en compte des données biologiques réalistes relatives à la biodistribution des vecteurs et à la géométrie tumorale.

Une autre limitation des études dosimétriques déjà réalisées vient des résultats qui sont généralement donnés sous la forme de doses absorbées moyennées sur le volume tumoral (ou de facteurs S). L'hétérogénéité des dépôts d'énergie n'est donc pas prise en compte.

Les travaux présentés ici ont permis d'augmenter le réalisme et la pertinence des études dosimétriques à l'échelle microscopique présentées dans la littérature. Nous avons employé les données d'images voxélisées d'un modèle 3D innovant de lymphome folliculaire incubé avec des anticorps monoclonaux. Dans un contexte de radioimmunothérapie, nous avons simulé les irradiations du modèle 3D par différents émetteurs d'électrons Auger (indium-111 et iode-125) et de particules  $\beta^-$  (yttrium-90, iode-131 et lutécium-177). Les doses absorbées générées par ces radioisotopes ont été évaluées dans le modèle 3D entier et les voxels qui le constituent. Dans un premier temps, les résultats dosimétriques de chaque radioisotope par désintégration (c'est-à-dire par unité d'activité cumulée) ont été comparés. Le but a été d'évaluer l'influence des spectres d'émissions de chaque radioisotope. Une deuxième comparaison, limitée aux émetteurs de particules  $\beta^-$ , a été effectuée en prenant en compte la période physique de chaque radioisotope, ainsi que différentes périodes biologiques de l'anticorps monoclonal considéré (le rituximab). En RIT, ces paramètres ont un impact important sur la dosimétrie.

## 5.2 Matériel et méthode

### 5.2.1 Modèle 3D de lymphome folliculaire

Les lymphomes non hodgkiniens de type B désignent collectivement plusieurs maladies caractérisées par une prolifération maligne de cellule lymphoïde. Parmi ces maladies, le lymphome folliculaire est une des plus diagnostiquées, avec entre 3 000 et 4 000 nouveaux cas chaque année en France. Le traitement de référence des lymphomes folliculaires associe le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, avec plusieurs chimiothérapies. Malgré un gain de survie considérable obtenu grâce à l'introduction du rituximab, les patients rechutent inévitablement. Cette pathologie reste alors toujours considérée comme incurable (Salles *et al.* 2011). Il est donc primordial de trouver de nouveaux modèles d'études plus pertinents et de comprendre plus finement les mécanismes d'action des traitements proposés. Dans ce contexte, l'équipe 9 du CRCT « Stratégies innovantes pour une thérapie anti-lymphomateuse » a mis au point un modèle nommé MALC (pour « Multicellular Aggregates of Lymphoma Cells ») relevant de la pathologie avec une similarité en termes d'expression génique et d'architecture spatiale (Gravelle *et al.* 2012, Decaup *et al.* 2013, Gravelle *et al.* 2014). Le modèle est donc pertinent pour l'étude de la biologie des lymphomes folliculaires, mais également l'étude de la biodistribution des anticorps thérapeutiques, comme le rituximab. En effet, dans un modèle murin (Daydé *et al.* 2009) et chez l'Homme (Meignan *et al.* 2016), il a été montré que le volume tumoral pouvait influencer la réponse au traitement mais sans que l'on en connaisse les raisons exactes. Des images de microscopie des MALC ont constitué le point de départ de notre étude.

Cette partie aborde très brièvement la culture, ainsi que l'acquisition des images des MALC. Ces étapes n'ont pas été effectuées dans le cadre de cette thèse. Le but est uniquement de donner des éléments nécessaires à la compréhension de la suite du chapitre.

### **5.2.1.1 Paramètres expérimentaux**

Les MALC ont été cultivés en faisant varier différents paramètres expérimentaux. Nous avons sélectionné les plus pertinents pour notre étude.

- Temps de culture :

En maintenant les MALC en culture plusieurs jours, leur taille augmente, permettant ainsi de comparer la biodiffusion des anticorps dans plusieurs volumes. Les MALC ont été cultivés pendant 2, 5, 10 et 15 jours. Ceux cultivés pendant 15 jours sont fragmentés et n'ont donc pas été considérés. Les données ont été extraites des MALC cultivés durant 2, 5 et 10 jours. Il a alors été possible d'évaluer l'influence des dimensions des MALC sur les performances dosimétriques relatives des radioisotopes.

- Anticorps monoclonaux :

Les MALC ont été incubés avec le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 employé dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. Le rituximab est intéressant pour notre étude, car en RIT, le Zevalin<sup>®</sup> et le Bexxar<sup>®</sup> sont également composés d'anticorps monoclonaux anti-CD20 (paragraphe 1.2.2.3). De plus, de nombreuses études relatives au traitement des lymphomes non hodgkiniens par RIT ont mis en évidence l'opportunité d'utiliser le rituximab comme vecteur (Read *et al.* 2014).

- Temps d'incubation :

Pour étudier la biodiffusion des anticorps monoclonaux en fonction du temps, les MALC ont été incubés durant 1, 4, 24 et 48 h. Ce paramètre a un impact faible sur la biodiffusion du rituximab : il reste essentiellement localisé en périphérie des MALC. Nous avons arbitrairement sélectionné les MALC incubés durant 24 h.

Au final, notre étude s'est concentrée sur les MALC après 2, 5 et 10 jours de croissance (dénommés J2, J5 et J10), incubés avec du rituximab durant 24 h.

### **5.2.1.2 Imagerie SPIM des MALC**

La microscopie de fluorescence permet d'observer des objets qui ont été marqués par un fluorophore. La microscopie à feuille de lumière (SPIM pour Selective Plane Illumination Microscopy) fait partie de cette catégorie. Son principe est relativement simple : des coupes virtuelles sont réalisées à partir d'une nappe de lumière qui excite spécifiquement les fluorophores présents dans le plan focal de l'objectif de détection. Le déplacement de l'échantillon à travers la feuille de lumière permet d'obtenir un ensemble de coupes pour tout l'échantillon. L'empilement de ces coupes constitue une image 3D voxelisée de l'échantillon.

Les images SPIM des MALC sont composées de deux signaux (Figure 5.1). Le rituximab, marqué par le CF555, est visualisé à l'aide du signal rouge. Les noyaux des cellules de lymphome folliculaire, marqués par la protéine fluorescente verte (GFP pour Green Fluorescent Protein), sont repérés par le signal vert : la géométrie des MALC est ainsi mise

en évidence. Les images 3D sont composées de voxels dont les dimensions (suivant les axes  $x$ ,  $y$  et  $z$ ) sont  $3,7 \cdot 3,7 \cdot 3,1 \mu\text{m}^3$ .

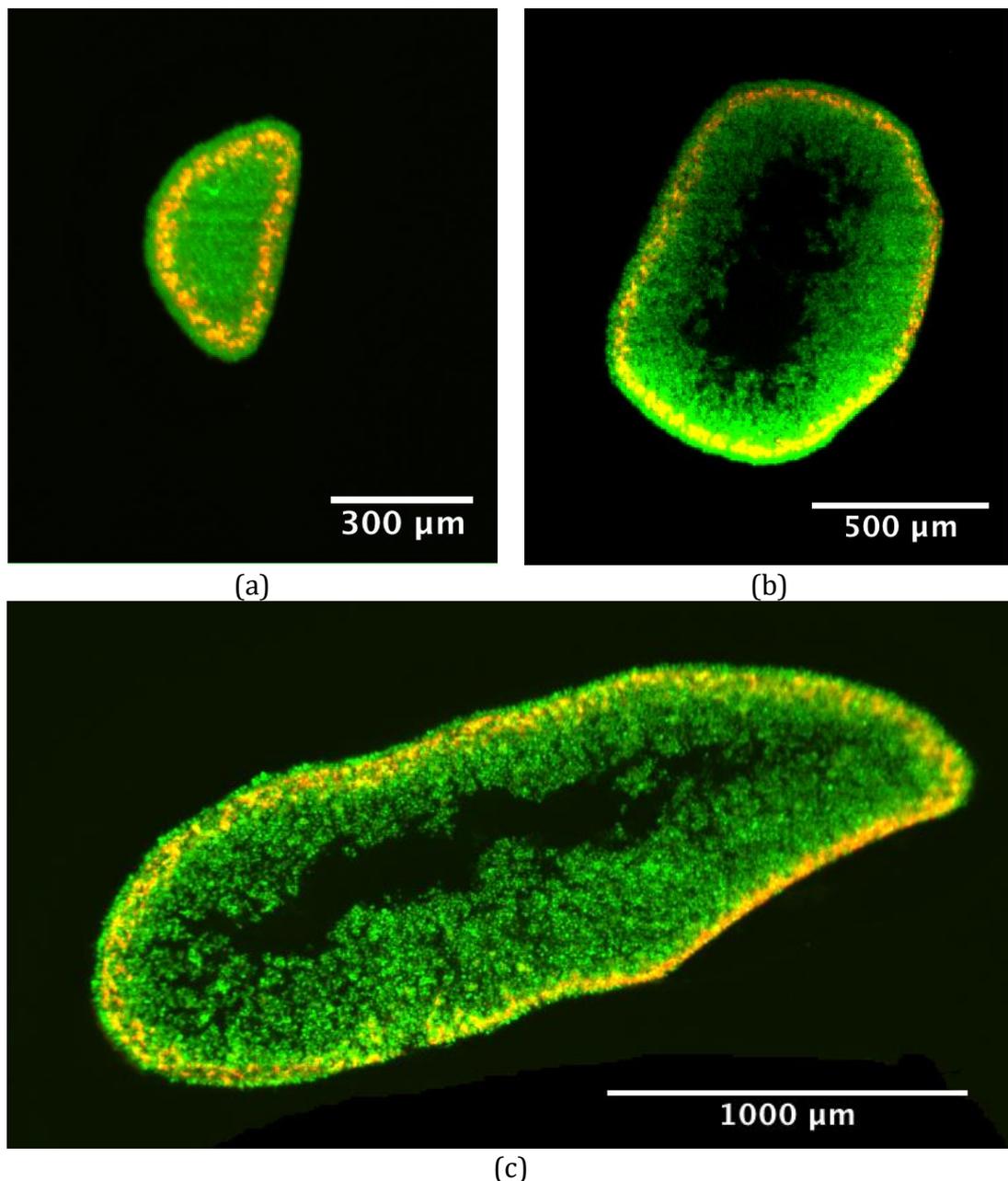


Figure 5.1. Coupes des images 3D des MALC obtenues au SPIM : (a) J2, (b) J5 et (c) J10. Les cellules de lymphome folliculaire apparaissent en vert et le rituximab en rouge.

### 5.2.2 Traitement des images

Dans le cadre de cette thèse, les travaux ont débuté par le traitement des images SPIM des MALC. Le NIH (National Institutes of Health) développe le logiciel de traitement d'images ImageJ et sa distribution Fiji (Schindelin *et al.* 2012, <https://fiji.sc/>). Fiji a été utilisé pour différentes raisons :

- il est extensivement utilisé pour l'analyse et le traitement d'images de microscopie d'échantillons biologiques,
- les images SPIM sont au format « .tif » qui est lu par Fiji,
- comme la plate-forme Geant4, il est « open-source ».

#### **5.2.2.1 Signal vert**

Une première macro a été développée pour extraire la géométrie des MALC. Elle permet une segmentation basée sur le seuillage. Plusieurs étapes ont été nécessaires :

- Un seuil a été fixé de manière à éliminer le signal en dehors des MALC. La macro enregistre les coordonnées des voxels dont l'intensité est supérieure à ce seuil. Les voxels localisés au centre des MALC ne sont pas enregistrés en raison du faible signal qui en émane (Figure 5.1).
- Dans un deuxième temps, sur les images segmentées, la commande « Fill Holes » a été appliquée. Elle a permis de fixer l'intensité des voxels éliminés au centre des MALC à une valeur supérieure au seuil.
- Ensuite, ces images ont été traitées avec la même macro, qui prend alors en compte tous les voxels du MALC.

Pour chaque MALC, cette procédure a permis d'obtenir un fichier de sortie au format « .dat » contenant les coordonnées de tous les voxels qui le constituent.

#### **5.2.2.2 Signal rouge**

Le traitement du signal rouge du rituximab a aussi été effectué en plusieurs étapes :

- Le signal du rituximab localisé à l'extérieur du volume segmenté des MALC a été supprimé des images. Cette étape a permis d'éliminer le rituximab du milieu de culture et ainsi de se limiter à celui qui a pénétré au sein des MALC.
- Une deuxième macro a été utilisée. Tout d'abord, elle a permis de supprimer le bruit de fond des images. Ensuite, pour chaque voxel, la macro a enregistré, dans un fichier au format « .dat », les coordonnées et intensités relatives du signal rouge. À noter que ce signal est saturé dans un très faible nombre de voxels. Ainsi, l'information sur les intensités relatives de chaque voxel est bien préservée.

### **5.2.3 Caractéristiques des MALC**

La distribution du rituximab est essentiellement périphérique à l'intérieur des MALC (Figure 5.1). Les dimensions suivant les axes  $x$ ,  $y$  et  $z$  des parallélépipèdes contenant les MALC J2, J5 et J10 sont présentées par le Tableau 5.1.

Tableau 5.1. Dimensions des parallélépipèdes contenant les MALC J2, J5 et J10 suivant les axes  $x$ ,  $y$  et  $z$ .

MALC	Dimensions $x \cdot y \cdot z$ ( $mm^3$ )
J2	0,33 · 0,53 · 0,50
J5	0,96 · 1,09 · 1,07
J10	2,54 · 1,23 · 2,26

#### 5.2.4 Données physiques des radioisotopes

Pour les émetteurs d'électrons Auger, (indium-111 et iode-125), les principales propriétés physiques et les intérêts médicaux ont été présentés au paragraphe 4.3.2.3. Leurs spectres d'émission complets sont donnés en annexe par la Figure B.1 (b) et la Figure B.1 (d).

Les irradiations des MALC par trois émetteurs de particules  $\beta^-$ , l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177 ont également été modélisées. Ces trois radioisotopes sont aussi des émetteurs d'électrons monoénergétiques (conversion interne et Auger), de rayons X et de rayons  $\gamma$ . Les spectres d'émission employés proviennent de la base de données du comité du MIRD (Eckerman et Endo 2008). La Figure C.1 en annexe montre les spectres d'émission de particules  $\beta^-$ . Les principales propriétés physiques de ces trois radioisotopes sont récapitulées dans le Tableau 5.2. Les longueurs de trajectoire présentées ont été obtenues par interpolation de type log-log des données du NIST. Celles-ci ont été calculées dans l'approximation du ralentissement continu. Ces trois émetteurs de particules  $\beta^-$  ont été sélectionnés pour cette étude car ils sont employés ou envisagés pour la RIT (paragraphe 1.2.2.3).

Tableau 5.2. Principales propriétés physiques des émetteurs de particules  $\beta^-$  utilisés pour les simulations des irradiations des MALC : yttrium-90, iode-131 et lutécium-177. Les longueurs de trajectoire sont extrapolées de la base de données du NIST et les autres informations proviennent des données du comité du MIRD (Eckerman et Endo 2008).

Radioisotope	Yttrium-90	Iode-131	Lutécium-177
Demi-vie	64,1 h	8,02 j	6,65 j
$E_{\beta^- \text{ moy}}$	933,0 keV	181,8 keV	133,3 keV
Longueur de trajectoire $E_{\beta^- \text{ moy}}$	4,0 mm	0,4 mm	0,2 mm
$E_{\beta^- \text{ max}}$	2,2 MeV	806,9 keV	497,8 keV
Longueur de trajectoire $E_{\beta^- \text{ max}}$	11,3 mm	3,3 mm	1,8 mm
Électrons monoénergétiques / désintégration	$1,4 \cdot 10^{-3}$	0,76	1,27
Gamme d'énergie des électrons monoénergétiques	22,2 eV – 2,2 MeV	26,2 eV – 722,9 keV	10,7 eV – 321,3 keV
Énergie totale des électrons / désintégration	933,2 keV	259,8 keV	147,9 keV

## 5.2.5 Simulations Monte-Carlo

### 5.2.5.1 Configuration générale

#### 5.2.5.1.1 Implémentation des géométries des MALC

Toutes les simulations ont été effectuées avec la plate-forme Geant4 v10.2 qui permet l'intégration de géométries voxélisées. Le code utilisé est basé sur l'exemple de Geant4 « microbeam » qui a été développé au CENBG (Centre d'Études Nucléaires de Bordeaux-Gradignan) pour modéliser des irradiations cellulaires par microfaisceau (Incerti 2009). La classe *G4VParameterised* de Geant4 a été employée pour implémenter les géométries voxélisées. Les MALC ont été reconstruits à partir de voxels d'eau liquide de mêmes dimensions que ceux issus de la microscopie confocale ( $3,7 \cdot 3,7 \cdot 3,1 \mu\text{m}^3$ ). Ils ont été placés suivant les coordonnées qui leurs sont associées dans le fichier de sortie de la première macro (paragraphe 5.2.2.1). Les MALC ont été disposés dans une grande sphère d'eau liquide pour les raisons expliquées au paragraphe 4.3.2.2.2.

#### 5.2.5.1.2 Sélection des points d'émissions

En RIT, les radioisotopes sont fixés sur les anticorps monoclonaux de manière à ne pas en modifier les propriétés biologiques (Cherry *et al.* 2012). Il a donc été supposé que les biodistributions de rituximab sont équivalentes aux positions d'éventuels radioisotopes qui y seraient fixés. Au cours des simulations, chaque voxel source (c'est-à-dire le

voxel à partir duquel une radiation a été émise) a été sélectionné avec une probabilité proportionnelle à son intensité relative du signal rouge. Ensuite, un échantillonnage uniforme a été effectué dans le voxel source afin d'y placer le point d'émission. Les radiations ont été émises de manière isotrope, à partir de ce point.

### 5.2.5.2 Modélisation du transport des radiations

Pour tous les radioisotopes testés,  $10^6$  désintégrations ont été simulées.

#### 5.2.5.2.1 Émetteurs d'électrons Auger – Geant4-DNA-CPA100

Geant4-DNA-CPA100 a été mis en application pour modéliser les irradiations par les émetteurs d'électrons Auger (l'indium-111 et l'iode-125). La configuration employée pour simuler les interactions des électrons a été la même que celle décrite dans le paragraphe 4.3.2.2.1. Les processus de désexcitation par émissions de photons de fluorescence et d'électrons Auger ainsi que les cascades d'électrons Auger ont été pris en compte. Dans le paragraphe 4.3 sur les calculs de facteurs S à l'échelle cellulaire (cellules de  $10\ \mu\text{m}$  de diamètre), le transport des photons issus des désintégrations n'a pas été modélisé. Dans la présente étude, ces particules ont été prises en compte. En effet, les MALC sont caractérisés par des dimensions significativement plus élevées (de diamètres compris entre  $\sim 300\ \mu\text{m}$  et  $\sim 2,5\ \text{mm}$ ) et les probabilités d'interaction des photons y sont d'autant plus importantes. Cependant, Geant4-DNA ne possède pas de modèle physique pour ces particules. De plus, les modèles physiques de CPA100 pour modéliser le transport des photons n'ont pas été intégrés pour le moment dans Geant4-DNA. Néanmoins, dans Geant4, la catégorie de physique électromagnétique peut être utilisée de manière combinée avec Geant4-DNA pour modéliser le transport des photons (Ivanchenko *et al.* 2012). Nous avons employé les modèles physiques Livermore qui sont valides tant que l'énergie est supérieure à  $250\ \text{eV}$ .

#### 5.2.5.2.2 Émetteurs de particules $\beta^-$ – Geant4

Le transport des particules  $\beta^-$  des spectres d'émission de l'yttrium-90, de l'iode-131 et du lutécium-177 (Figure C.1) n'a pas pu être modélisé intégralement par les modèles physiques Geant4-DNA « option 4 » et de CPA100 limités respectivement à  $10\ \text{keV}$  et  $256\ \text{keV}$ . De la même manière, le spectre d'émission des particules  $\beta^-$  de l'yttrium-90 n'a pas pu être simulé intégralement par les modèles physiques Geant4-DNA « option 2 » limités à  $1\ \text{MeV}$ . Dans la catégorie de physique électromagnétique de Geant4, les modèles physiques de Livermore et ceux extraits de PENELOPE-2008 sont adaptés car ils s'étendent à des énergies de l'ordre du  $\text{GeV}$ . Pour les processus de désexcitation, les modèles physiques de Livermore simulent toutes les couches atomiques, alors que ceux de PENELOPE prennent seulement en compte les couches K, L et M. De plus, les modèles de Livermore pour les électrons dans l'eau liquide possèdent des sections efficaces d'ionisation en meilleur accord avec les données expérimentales (Allison *et al.* 2016). Les modèles de Livermore ont donc été employés.

Les modèles de Livermore pour les électrons prennent aussi en compte le bremsstrahlung (dont la contribution est faible aux énergies considérées ici). En principe, ils peuvent être employés pour suivre les électrons de quelques  $GeV$  jusqu'à  $10 eV$ . Cependant, conformément aux recommandations, les seuils de suivi des électrons et des photons ont été fixés à  $250 eV$ . Le seuil de production des particules secondaires a aussi été réglé à  $250 eV$ . La taille maximale de pas a été fixée à  $600 nm$  (soit moins de  $1/5$  des côtes des voxels), pour limiter le nombre de particules qui traversent un voxel sans y déposer d'énergie. Comme avec Geant4-DNA-CPA100, les simulations ont considéré les processus de désexcitation par émissions de photons de fluorescence et d'électrons Auger, ainsi que par cascade d'électrons Auger.

### 5.2.6 Bilan de la méthodologie

La Figure 5.2 synthétise la procédure employée.

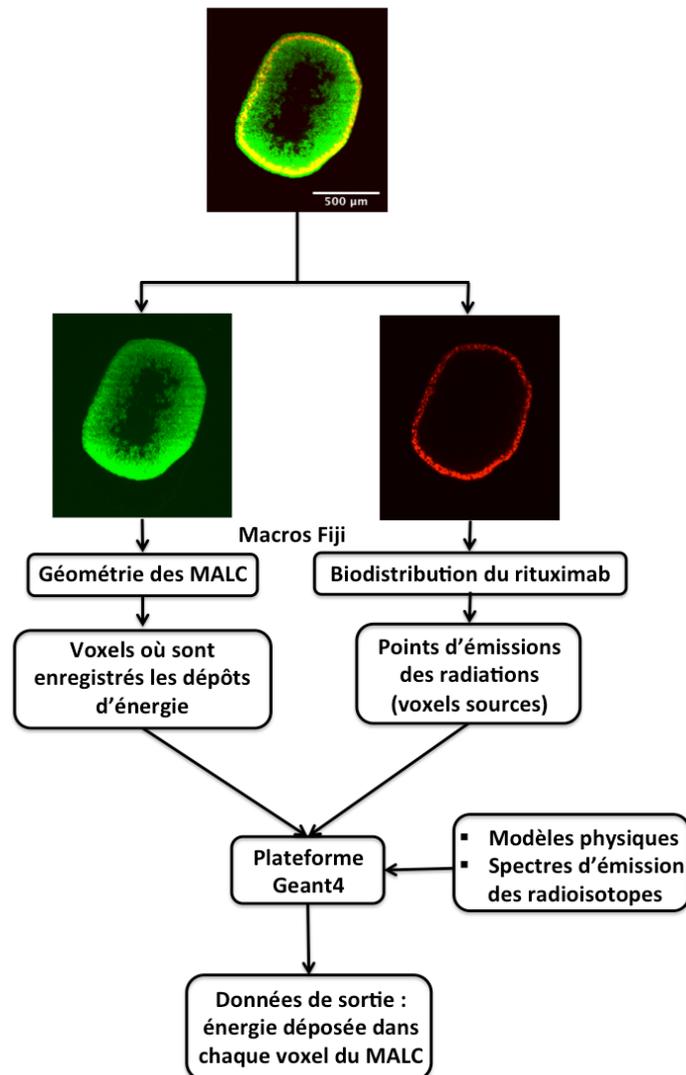


Figure 5.2. Organigramme résumant la méthodologie employée.

### 5.2.7 Prise en compte de la période effective

Pour prendre en compte la période biologique du rituximab et la période physique des émetteurs de particules  $\beta^-$ , les données de sortie des simulations relatives aux doses absorbées dans chaque voxel du MALC ont été employées. D'après le formalisme du MIRD (Bolch *et al.* 1999 et voir équations (C.1) à (C.6) en annexe), la dose absorbée dans un voxel cible  $k$ , notée  $D_{voxel_k}$ , générée par les radiations émises depuis les  $N_{voxels}$  voxels sources  $h$  est donnée par :

$$D_{voxel_k} = \sum_{h=0}^{N_{voxels}} \tilde{A}_{voxel_h} \cdot S_{voxel_k \leftarrow voxel_h} \quad (5.1)$$

où  $S_{voxel_k \leftarrow voxel_h}$  représente le facteur S entre un voxel cible  $k$  et un voxel source  $h$ . À noter que le voxel cible  $k$  fait partie des voxels sources  $h$ . Dans notre étude, l'activité cumulée dans chaque voxel source,  $\tilde{A}_{voxel_h}$ , a été reliée à la fraction du signal rouge des voxel (signal des anticorps),  $f_h$ , et à l'activité cumulée du MALC notée  $\tilde{A}$  :

$$\tilde{A}_{voxel_h} = f_h \cdot \tilde{A} \quad (5.2)$$

$$D_{voxel_k} = \sum_{h=0}^{N_{voxels}} f_h \cdot \tilde{A} \cdot S_{voxel_k \leftarrow voxel_h} \quad (5.3)$$

Les simulations Monte-Carlo ont pris en compte les fractions  $f_h$ . De plus,  $10^6$  désintégrations ont été simulées. Les simulations ont donc permis de déterminer les doses absorbées dans chaque voxel par unité d'activité cumulée dans le MALC (c'est-à-dire les  $D_{voxel_k}/10^6$  désintégrations) :

$$\frac{D_{voxel_k}}{10^6} = \sum_{h=0}^N f_h \cdot S_{voxel_k \leftarrow voxel_h} \quad (5.4)$$

Pour résoudre l'équation (5.1), il nous reste à déterminer l'activité cumulée  $\tilde{A}$  en tenant compte des périodes physiques et biologiques. Soit  $A_0$  l'activité initiale. Si on considère que le radiopharmaceutique se fixe instantanément à la tumeur et que son élimination est mono-exponentielle, alors (voir équations (C.6) à (C.10) en annexe) :

$$\frac{\tilde{A}}{A_0} = 1,443 \cdot T_{eff} \quad (5.5)$$

À noter qu'en médecine nucléaire,  $\tau = \tilde{A}/A_0$  est le temps de résidence. D'après les équations (5.3) et (5.5), la détermination de la dose absorbée dans chaque voxel,  $D_{voxel_k}$ , nécessiterait la connaissance de l'activité initialement présente (terme  $A_0$ ). Dans un contexte clinique, ce paramètre est délicat à estimer car il dépend de plusieurs facteurs, tels que l'activité injectée dans le patient, la masse du lymphome folliculaire, le taux de fixation

des anticorps ou encore les traitements préalables. De plus, cette étude ne vise pas à déterminer les doses absorbées qui seraient délivrées à la tumeur, mais à comparer les propriétés dosimétriques de différents radioisotopes. Pour ces raisons, les résultats ont été établis en unité d'activité initialement présente dans la tumeur :

$$\frac{D_{voxel_k}}{A_0} = d_{voxel_k} = \frac{D_{voxel_k}}{10^6} \cdot 1,443 \cdot T_{eff} \quad (5.6)$$

Dans l'équation (5.5), il est nécessaire de connaître la période physique des radioisotopes et la période biologique du rituximab (voir équation (C.9)). Pour les radioisotopes étudiés, la période physique est bien établie (Tableau 5.2). La période biologique du rituximab est plus délicate à obtenir. Scheidhauer *et al.* ont étudié chez des patients la période effective du rituximab marqué à l'iode-131 dans les lymphomes non hodgkiniens (Scheidhauer *et al.* 2002). Les périodes effectives minimale  $T_{eff_{min}}$  et maximale  $T_{eff_{max}}$  ont été respectivement de 40 et 133 h et la période moyenne  $T_{eff_{moy}}$  de 81 h. Ces trois données mettent en évidence une pharmacocinétique très variable en fonction des patients. En conséquence, elles ont toutes été prises en compte.

Les données de Scheidhauer *et al.* permettent de déterminer les périodes effectives du rituximab marqué à l'yttrium-90 et au lutécium-177. Dans un premier temps, à partir de l'équation (C.9) et des données de Scheidhauer *et al.*, les périodes biologiques minimale, moyenne et maximale du rituximab  $T_{biol}(rituximab)$  dans les lymphomes folliculaires ont été évaluées. Par exemple, pour déterminer la période biologique moyenne du rituximab :

$$T_{biol_{moy}}(rituximab) = \frac{T_{eff_{moy}}(^{131}I - rituximab) \cdot T_{phys}(^{131}I)}{T_{phys}(^{131}I) - T_{eff_{moy}}(^{131}I - rituximab)} \quad (5.7)$$

où  $T_{phys}(^{131}I)$  représente la période physique de l'iode-131. Dans un deuxième temps, à partir de l'équation (C.9) et des trois périodes biologiques du rituximab, nous avons déterminé les périodes effectives dans le cas de marquages à l'yttrium-90 et au lutécium-177. Par exemple, pour le rituximab marqué à l'yttrium-90, la période effective moyenne est calculée à partir de l'équation :

$$T_{eff_{moy}}(^{90}Y - rituximab) = \frac{T_{phys}(^{90}Y) \cdot T_{biol_{moy}}(rituximab)}{T_{phys}(^{90}Y) + T_{biol_{moy}}(rituximab)} \quad (5.8)$$

## 5.2.8 Analyse des résultats

Les histogrammes dose-volume cumulés (HDVc) donnent la fraction de volume d'une région d'intérêt qui reçoit une dose absorbée supérieure à une valeur donnée. Ils sont souvent employés en radiothérapie externe, ainsi que dans quelques études de radiothérapie interne (Ljungberg et Sjogreen-Gleisner 2011, Blakkisrud *et al.* 2017). Les HDVc mettent en évidence les hétérogénéités de la dose absorbée dans un volume cible.

Cependant, ils ne donnent pas d'information sur la répartition spatiale. Pour cela, des visualisations des répartitions de la dose absorbée dans les MALC ont aussi été représentées.

### 5.3 Résultats

#### 5.3.1 Comparaison des radioisotopes par désintégration

Le Tableau 5.3 présente, pour chaque radioisotope, la fraction du volume des MALC qui a été irradié, c'est-à-dire la proportion des voxels dans lesquels de l'énergie a été déposée au cours des  $10^6$  désintégrations simulées.

Tableau 5.3. Fractions de voxels des MALC J2, J5 et J10 irradiés au cours des simulations des  $10^6$  désintégrations d'indium-111, d'iode-125, d'yttrium-90, d'iode-131 et de lutécium-177.

Émetteur	Fraction de voxels irradiés (%)		
	MALC J2	MALC J5	MALC J10
Indium-111	100	64,4	31,3
Iode-125	90,4	31,1	22,8
Yttrium-90	100	99,9	95,2
Iode-131	100	98,6	76,5
Lutécium-177	100	95,0	64,7

Les résultats par unité d'activité cumulée ont été moyennés sur les  $10^6$  désintégrations simulées. Les périodes physiques et les périodes biologiques n'ont pas été considérées. Ces résultats sont présentés pour les MALC J2, J5 et J10 irradiés par l'indium-111, l'iode-125, l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177.

Le Tableau 5.4 et la Figure 5.3 montrent les facteurs S, pour lesquels les MALC représentent en même temps la région cible et la région source (voir le formalisme du MIRD paragraphe 4.3.2.1).

Tableau 5.4. Facteurs S des MALC J2, J5 et J10 pour l'indium-111, l'iode-125, l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177.

Émetteur	$S(MALC[J2])$	$S(MALC[J5])$	$S(MALC[J10])$
	$\leftarrow MALC[J2])$	$\leftarrow MALC[J5])$	$\leftarrow MALC[J10])$
	$(\mu Gy \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1})$	$(\mu Gy \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1})$	$(\mu Gy \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1})$
Indium-111	$6,26 \cdot 10^{-2}$	$6,41 \cdot 10^{-3}$	$1,37 \cdot 10^{-3}$
Iode-125	$6,78 \cdot 10^{-2}$	$5,69 \cdot 10^{-3}$	$1,10 \cdot 10^{-3}$
Yttrium-90	$1,21 \cdot 10^{-1}$	$1,98 \cdot 10^{-2}$	$6,15 \cdot 10^{-3}$
Iode-131	$2,01 \cdot 10^{-1}$	$2,46 \cdot 10^{-2}$	$5,84 \cdot 10^{-3}$
Lutécium-177	$2,27 \cdot 10^{-1}$	$2,41 \cdot 10^{-2}$	$5,34 \cdot 10^{-3}$

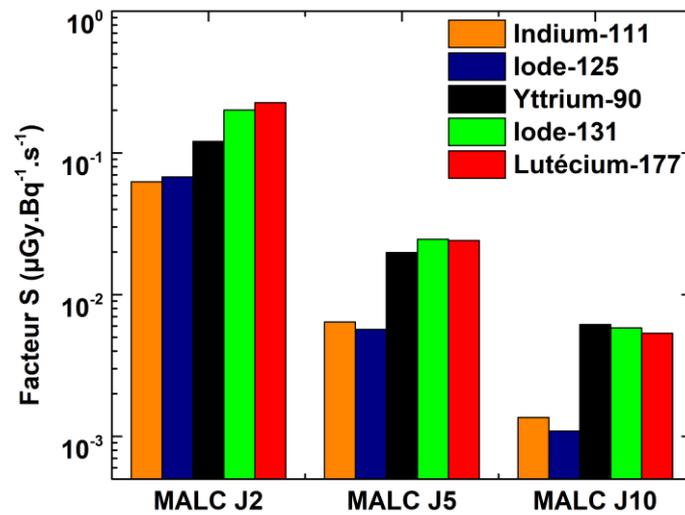


Figure 5.3. Facteurs S des MALC J2, J5 et J10 pour l'indium-111, l'iode-125, l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177.

La Figure 5.4 montre en ordonnée la fraction des voxels des MALC ayant reçu une dose absorbée par désintégration supérieure à la valeur en abscisse. À noter que l'axe des abscisses s'étend jusqu'à ce que toutes les fractions de volume irradié soient inférieures à 1%. Les intervalles pour passer de 1% à 0% sont en effet très grands et leurs représentations graphiques auraient pour effet d'écraser les courbes des HDVc. Les histogrammes ont été divisés en 100 classes de même taille.

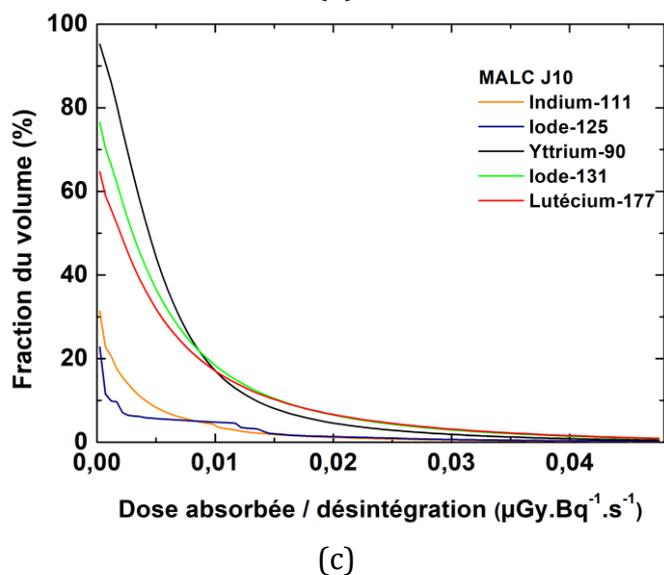
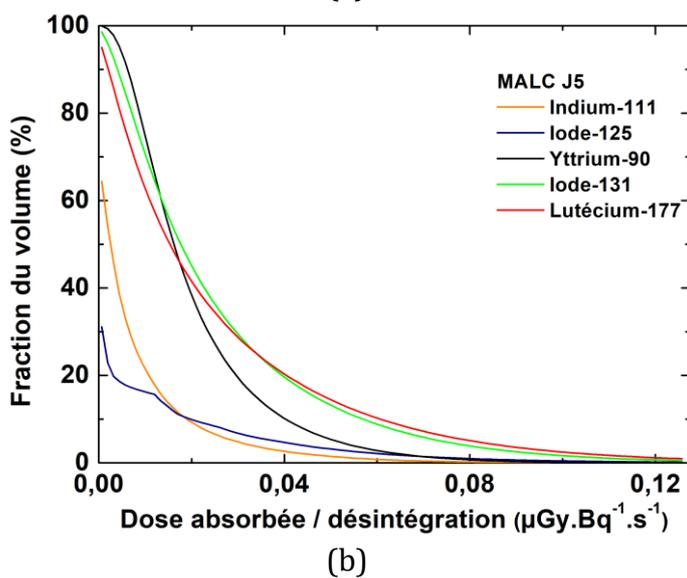
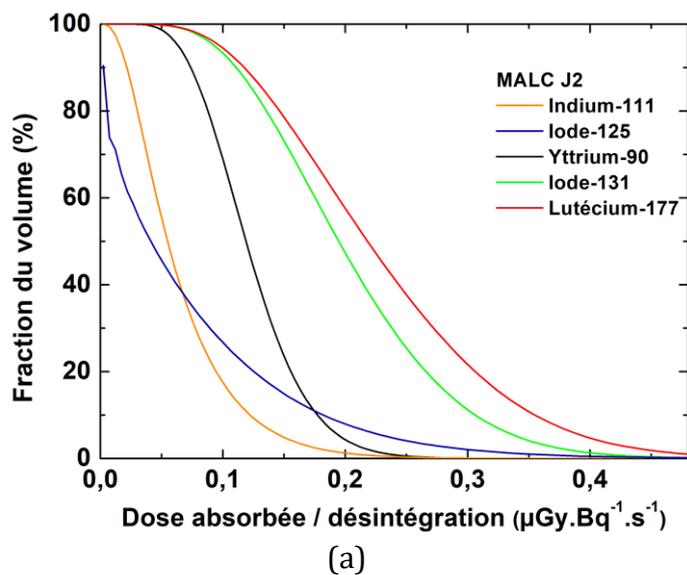


Figure 5.4. HDVc par désintégration des MALC (a) J2, (b) J5 et (c) J10 irradiés par l'indium-111, l'iode-125, l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177.

À titre d'exemple, la Figure 5.5 montre les doses absorbées dans les voxels du MALC J5, par désintégration (ou par unité d'activité cumulée) (a) d'indium-111, (b) d'iode-125, (c) d'yttrium-90, (d) d'iode-131 et (e) de lutécium-177.

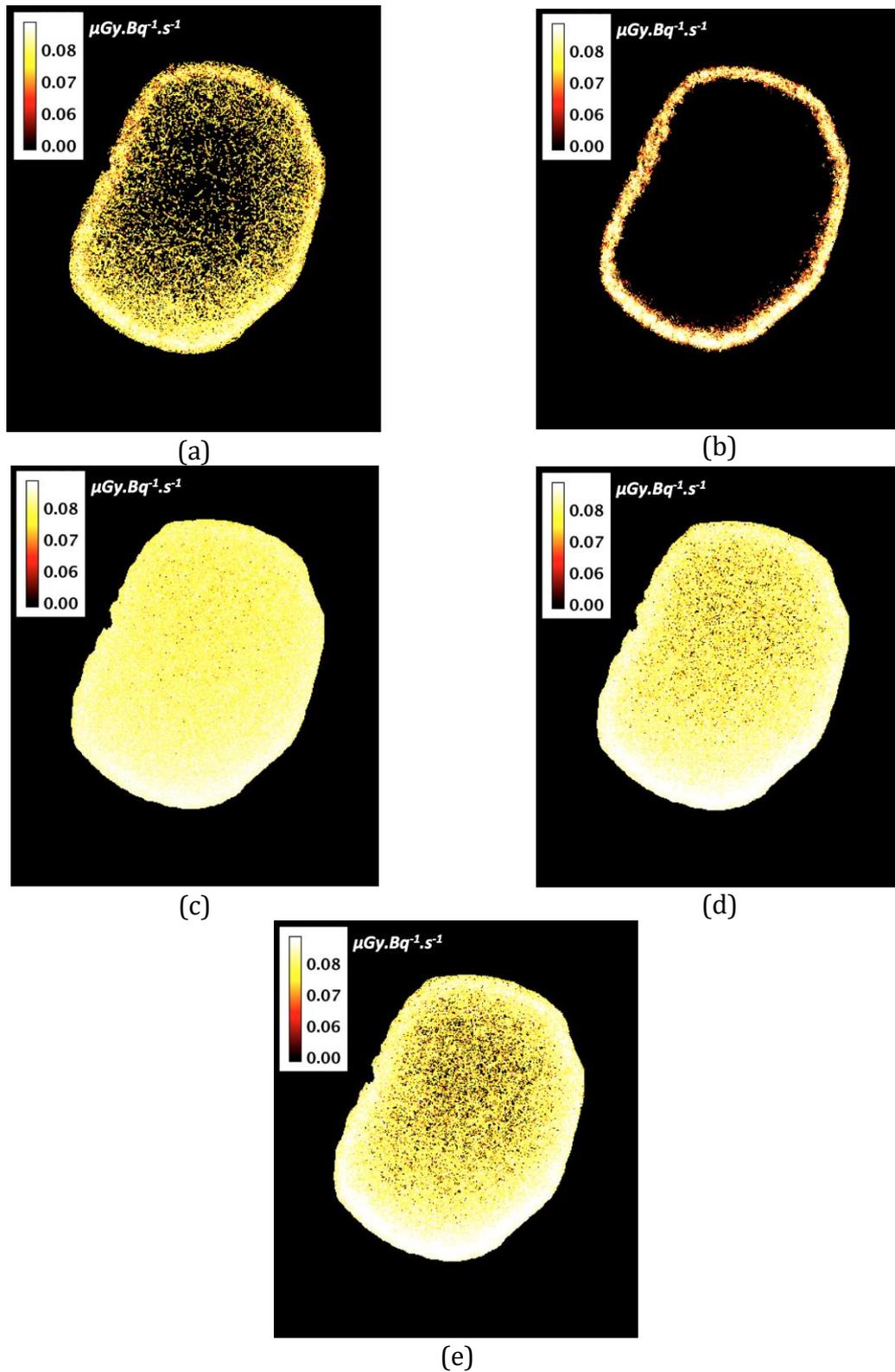


Figure 5.5. Visualisations des doses absorbées par désintégration ( $\mu\text{Gy}/\text{Bq}$ ) dans les voxels du MALC J5 générées par (a) l'indium-111, (b) l'iode-125, (c) l'yttrium-90, (d) l'iode-131 et (e) le lutécium-177.

### 5.3.2 Impact de la période effective

Cette partie s'est focalisée sur les émetteurs de particules  $\beta^-$ . Les résultats présentés dans le paragraphe précédent (5.3.1), relatifs aux doses absorbées délivrées dans les voxels des MALC par désintégration ont servi de point de départ (voir la procédure au paragraphe 5.2.7). L'équation (5.6) a été employée pour prendre en compte les périodes physiques de l'yttrium-90, de l'iode-131 et du lutécium-177, ainsi que les différentes périodes biologiques du rituximab (minimale, moyenne et maximale). Ainsi, les doses absorbées dans chaque voxel par unité d'activité initiale ont été obtenues. Dans cette partie, les différences observées entre les trois émetteurs de particules  $\beta^-$  sont bien illustrées par les résultats du MALC J5. Pour plus de clarté, seulement les résultats relatifs à ce MALC sont présentés ici. Les résultats pour les MALC J2 et J10 sont montrés en annexe.

Le Tableau 5.5 et la Figure 5.6 présentent les doses absorbées par unité d'activité initiale dans le MALC J5 entier. Les résultats équivalents pour les MALC J2 (Tableau C.1 et Figure C.2) et J10 entiers (Tableau C.2 et Figure C.4) sont montrés en annexe.

Tableau 5.5. Doses absorbées dans le MALC J5 entier par unité d'activité initiale pour l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177, en considérant différentes périodes biologiques du rituximab.

Émetteur	Dose absorbée par unité d'activité initiale (cGy/Bq)		
	$T_{biol_{min}}$	$T_{biol_{moy}}$	$T_{biol_{max}}$
Yttrium-90	0,29	0,45	0,57
Iode-131	0,51	1,04	1,70
Lutécium-177	0,48	0,94	1,46

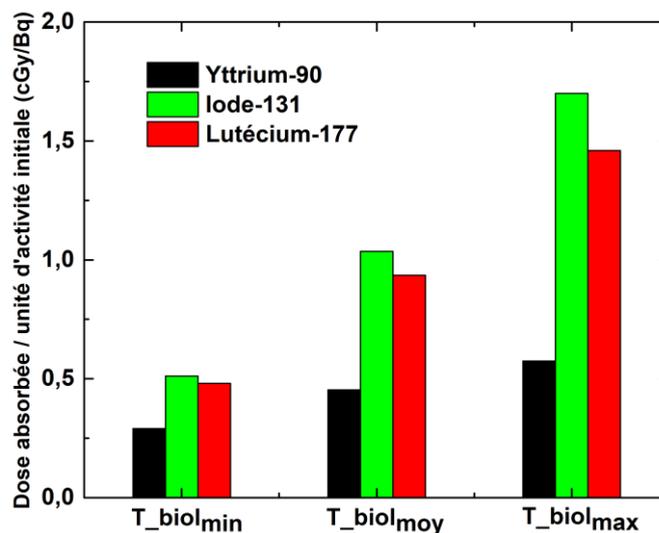


Figure 5.6. Doses absorbées dans le MALC J5 entier par unité d'activité initiale pour l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177, en considérant différentes périodes biologiques du rituximab.

La Figure 5.7 montre les HDVc par unité d'activité initiale pour le MALC J5. Ils ont été calculés à partir des différentes périodes biologiques du rituximab : (a) minimale, (b) moyenne et (c) maximale. Enfin, la Figure 5.7 (d) reprend tous ces HDVc afin de mettre en évidence l'évolution avec la période biologique du rituximab. Pour les MALC J2 et J10, les résultats sont montrés en annexe (Figure C.3 et Figure C.5).

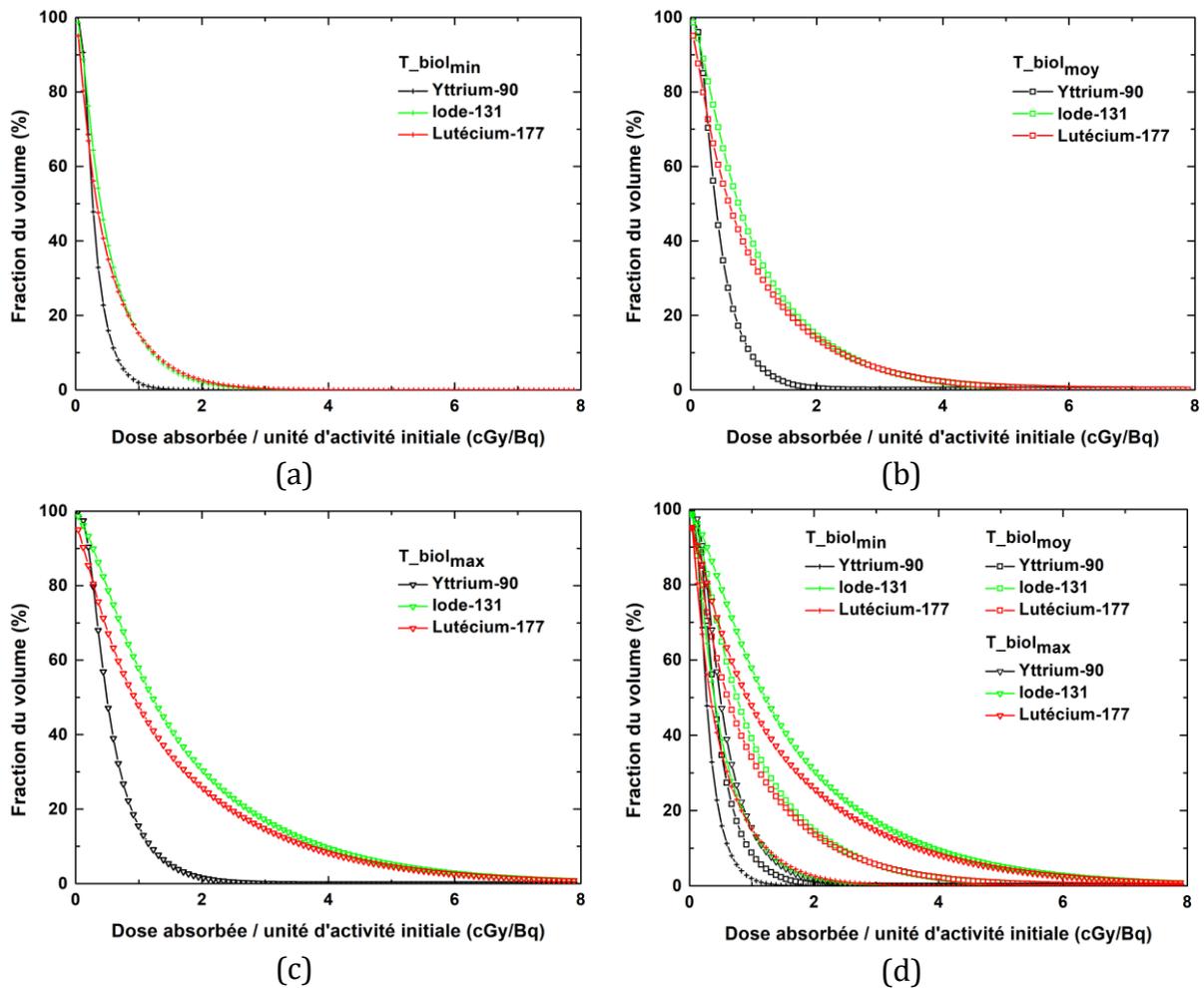


Figure 5.7. Comparaisons des HDVc par unité d'activité initiale pour le MALC J5 irradié par l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177 fixés sur le rituximab avec différentes périodes biologiques : (a) minimale, (b) moyenne, (c) maximale et (d) comparaison de toutes les périodes effectives.

La Figure 5.8 présente, dans le MALC J5, les distributions des isodoses obtenues en considérant des irradiations par l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177 et la période biologique moyenne du rituximab.

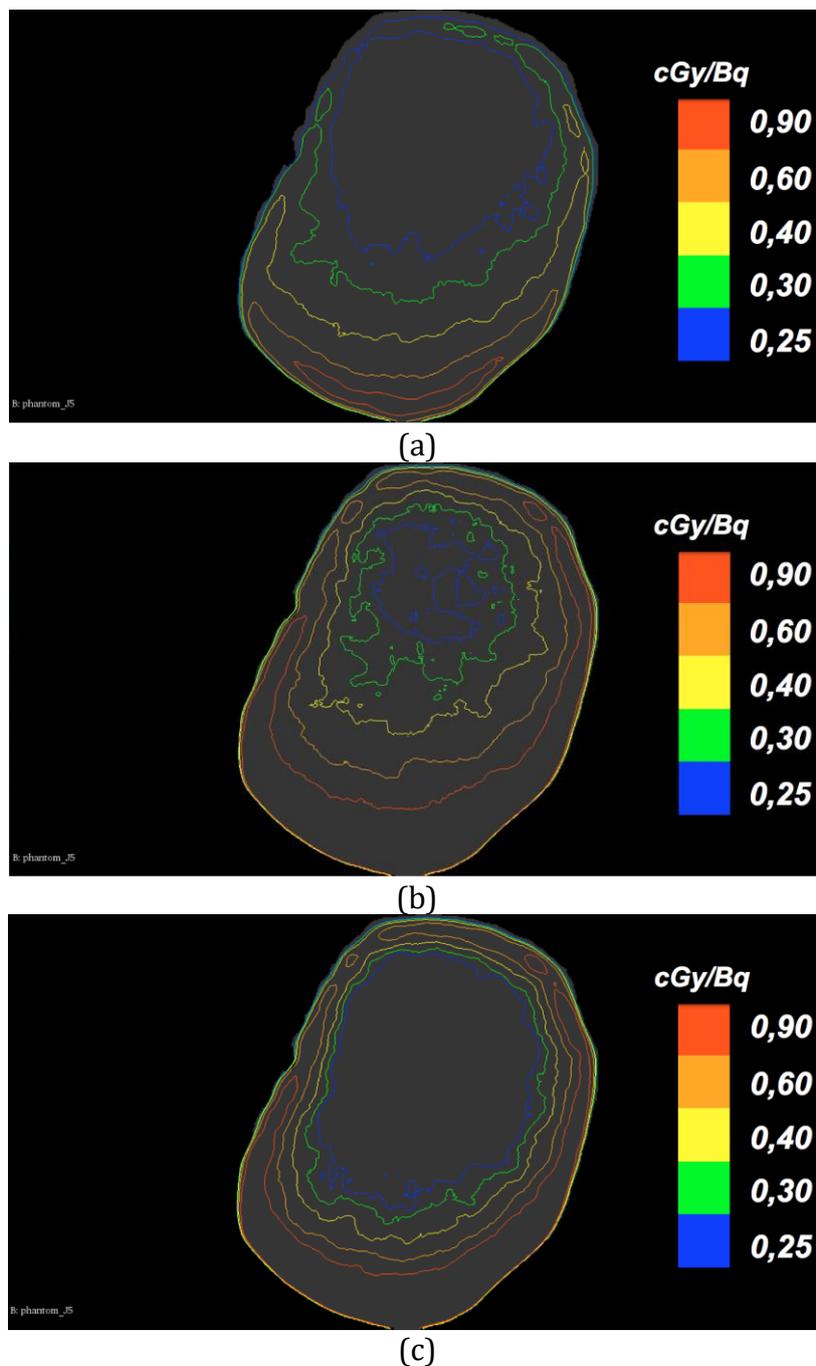


Figure 5.8. Isodoses (en dose absorbée par unité d'activité initiale) dans le MALC J5, pour des irradiations par (a) l'yttrium-90, (b) l'iode-131 et (c) le lutécium-177 fixés au rituximab avec la période biologique moyenne.

### 5.3.3 Durées de simulation

Le Tableau 5.6 récapitule les durées de simulation (correspondant aux temps réels) des irradiations du MALC J5 par les émetteurs d'électrons Auger (Geant4-DNA-CPA100) et de particules  $\beta^-$  (Geant4). Les simulations ont été réalisées en multithreading avec un Dell Precision™ T7600 équipé de deux processeurs Intel® Xeon® de 3,1 GHz et 8 cœurs.

Tableau 5.6. Durées de simulation des irradiations du MALC J5 par différents émetteurs d'électrons Auger (Geant4-DNA-CPA100) et de particules  $\beta^-$  (Geant4).

Code	Émetteur	Durée de simulation (h)
Geant4-DNA-CPA100	Indium-111	22,1
	Iode-125	20,7
Geant4	Yttrium-90	2,5
	Iode-131	3,9
	Lutécium-177	3,1

## 5.4 Discussion

Le but de cette étude a été de comparer les efficacités de différents radioisotopes pour irradier un modèle de lymphome folliculaire dans un contexte de RIT.

### 5.4.1 Comparaison des radioisotopes par désintégration

Dans un premier temps, pour tous les radioisotopes, nous avons analysé les qualités dosimétriques (couvertures des MALC, doses absorbées moyennes aux niveaux des MALC entiers et des voxels) par unité d'activité cumulée dans les MALC. Cette approche est régulièrement utilisée dans la littérature : les résultats sont alors donnés sous la forme de facteurs S (Falzone *et al.* 2015, Hindié *et al.* 2016) et, par définition ne prennent en compte ni les périodes physiques des radioisotopes, ni les périodes biologiques des vecteurs. Les divergences observées entre radioisotopes sont uniquement liées aux propriétés de leurs émissions.

Les comparaisons des émetteurs de particules  $\beta^-$  (yttrium-90, iode-131 et lutécium-177) d'une part, avec les émetteurs d'électrons Auger (indium-111 et iode-125) d'autre part, montrent des tendances générales pour toutes les tailles de MALC. Tout d'abord, les fractions de voxels irradiés au cours des  $10^6$  désintégrations sont plus importantes avec les émetteurs de particules  $\beta^-$  par rapport aux émetteurs d'électrons Auger (Tableau 5.3). Pour le MALC J5, l'indium-111 et l'iode-125 ont irradié respectivement 64,4% et 31,1% des voxels. En comparaison, les émetteurs de particules  $\beta^-$  ont déposé de l'énergie dans au moins 95,0% des voxels. Ces différences en termes de fraction de volume irradié pour le MALC J5 sont mises en évidence par la Figure 5.5. Pour le MALC J10, le lutécium-177 est l'émetteur qui a irradié la plus faible fraction des voxels, avec 64,7%. Cette valeur reste significativement plus élevée que pour l'indium-111 et l'iode-125 qui ont irradié respectivement 31,3% et 22,8% des voxels. Cela se manifeste par des HDVc pour les émetteurs de particules  $\beta^-$  qui sont plus élevés dans les régions des faibles doses absorbées par désintégration (Figure 5.4). Ces observations résultent de la localisation périphérique du rituximab (c'est-à-dire des points d'émission) couplée aux longueurs de trajectoire des électrons Auger qui sont de l'ordre de la taille d'un voxel ( $\sim \mu\text{m}$ ), alors qu'une partie du spectre d'émission des particules  $\beta^-$  traverse des distances qui sont du même ordre de grandeur que les dimensions des MALC ( $\sim$  centaine de  $\mu\text{m}$  au  $\text{mm}$ ). Cette interprétation des résultats met donc en évidence, dans un cadre de dosimétrie en RIT, la nécessité de disposer de données réalistes sur la localisation des anticorps monoclonaux. Enfin, pour les émetteurs d'électrons Auger, les HDVc sont moins larges et les facteurs S

plus faibles que pour les émetteurs de particules  $\beta^-$  (Tableau 5.4 et Figure 5.3) car ces derniers émettent significativement plus d'énergie par désintégration.

Les émetteurs d'électrons Auger ont irradié une plus faible fraction des voxels constitutifs des MALC et ont déposé significativement moins d'énergie que les émetteurs de particules  $\beta^-$ . Par ailleurs, il est reconnu que les localisations des émetteurs d'électrons Auger et de leurs dépôts d'énergie au niveau cellulaire influent sur la radiotoxicité (Adelstein *et al.* 2003, Kassis 2004). Les images de SPIM employées ne nous permettent pas d'accéder à cette précision. En raison de l'efficacité moindre des émetteurs d'électrons Auger, ainsi que du manque d'information des images de SPIM au niveau cellulaire, la suite de cette étude s'est seulement concentrée sur les émetteurs de particules  $\beta^-$ .

Les efficacités dosimétriques relatives des émetteurs de particules  $\beta^-$  dépendent de la taille des MALC. Pour le MALC J2, l'intégralité des voxels qui le constituent ont été irradiés par les trois émetteurs de particules  $\beta^-$  (Tableau 5.3). Les HDVc de l'iode-131 et du lutécium-177 sont plus larges que pour l'yttrium-90 (Figure 5.4 (a)). Le lutécium-177 a permis d'obtenir le facteur S le plus élevé. Pour le MALC J5, l'HDVc de l'yttrium-90 est nettement plus proche de ceux de l'iode-131 et du lutécium-177. Le facteur S le plus important a été obtenu avec l'iode-131. Enfin, pour le MALC J10, l'yttrium-90 a irradié 95,2% des voxels contre seulement 76,5% pour l'iode-131 et 64,7% pour le lutécium-177. Cela se traduit par un HDVc pour l'yttrium-90 significativement plus élevé dans la région des faibles doses absorbées par désintégration. Aussi, le facteur S de l'yttrium-90 est plus élevé que ceux de l'iode-131 et du lutécium-177. Pour chaque taille de MALC, la dose absorbée par désintégration la plus importante a été délivrée par un radioisotope différent. Les MALC utilisés sont donc pertinents pour mettre en évidence l'impact de la taille de la région cible sur les efficacités relatives des émetteurs de particules  $\beta^-$ . Ils ont permis de mettre en évidence une amélioration des performances dosimétriques de l'yttrium-90 par rapport à l'iode-131 et au lutécium-177 lorsque la taille des MALC augmente. L'yttrium-90 est le radioisotope qui émet le plus d'énergie par désintégration et ses émissions électroniques possèdent les longueurs de trajectoire les plus élevées (Tableau 5.2). L'yttrium-90 est donc le radioisotope qui dépose le plus d'énergie à l'extérieur des MALC (Tableau 5.1). Les MALC de plus grandes dimensions permettent aux émissions de particules  $\beta^-$  de l'yttrium-90 de parcourir des distances plus importantes dans ce volume et ainsi d'y déposer plus d'énergie. Cette propriété des émissions de l'yttrium-90 est aussi à l'origine de doses absorbées plus homogènes dans les MALC, comme mis en évidence par ses HDVc qui décroissent plus rapidement que ceux de l'iode-131 et du lutécium-177.

#### **5.4.2 Prise en considération de la période effective**

En RIT, la période effective, qui combine la période biologique du vecteur et la période physique du radioisotope, est un paramètre important. Nous en avons évalué l'impact sur les irradiations des MALC par les émetteurs de particules  $\beta^-$ .

Les périodes effectives ont été déterminées à partir de trois périodes biologiques du rituximab. Leurs valeurs sont regroupées dans le Tableau 5.7. Les périodes physiques de l'iode-131 et du lutécium-177 sont plus élevées que celle de l'yttrium-90 (Tableau 5.2).

Il en résulte que le rituximab marqué à l'iode-131 ou au lutécium-177 possède une période effective plus élevée que le rituximab marqué à l'iode-131. Par ailleurs, dans le cas de marquages à l'iode-131 et au lutécium-177, les périodes effectives augmentent plus rapidement avec la période biologique du rituximab, comparé à un marquage à l'yttrium-90. Ces différences entre le rituximab marqué à l'yttrium-90, à l'iode-131 ou au lutécium-177 permettent de comprendre les effets de la prise en compte de la période effective.

Tableau 5.7. Périodes effectives minimales, moyennes et maximales du rituximab marqué à l'yttrium-90, à l'iode-131 et au lutécium-177.

	$T_{eff_{min}}(j)$	$T_{eff_{moy}}(j)$	$T_{eff_{max}}(j)$
Yttrium-90	1,2	1,8	2,3
Iode-131	1,7	3,4	5,5
Lutécium-177	1,6	3,1	4,9

Tout d'abord, il faut noter que, d'après l'équation (5.6), les fractions de voxels irradiés (présentées dans le Tableau 5.3) ne sont pas modifiées par la prise en compte de la période effective. Par ailleurs, les résultats dans le MALC J10 mettent en évidence l'importance de la prise en compte de la période effective. Dans le paragraphe précédent (5.4.1), pour le MALC J10, il a été montré que l'yttrium-90 a délivré la dose absorbée par par désintégration la plus importante (Tableau 5.4 et Figure 5.3). Si on prend en compte les périodes effectives, les doses absorbées par unité d'activité initiale pour l'yttrium-90 sont systématiquement plus faibles que celles de l'iode-131 et du lutécium-177, en particulier pour le MALC J10. C'est une conséquence de la faible période effective du rituximab marqué à l'yttrium-90 par rapport aux marquages à l'iode-131 et au lutécium-177.

Les doses absorbées dans les MALC par unité d'activité initiale augmentent avec la période biologique du rituximab. En passant de la période biologique minimale à la maximale, les doses absorbées par unité d'activité initiale générées par l'yttrium-90 augmentent de 98%, alors que pour l'iode-131 et le lutécium-177, elles augmentent respectivement de 233% et de 204%. Cela se traduit par un élargissement des HDVc avec la période biologique moins important pour l'yttrium-90 que pour l'iode-131 et le lutécium-177 (Figure 5.7, Figure C.3 et Figure C.5). Ces différentes évolutions sont liées à l'augmentation plus lente de la période effective du rituximab marqué à l'yttrium-90 comparé à l'iode-131 et au lutécium-177.

Dans les MALC, les trois émetteurs de particules  $\beta^-$  génèrent des doses absorbées qui diminuent graduellement en allant de la périphérie vers le centre (Figure 5.8). Cela résulte de la localisation périphérique du rituximab. L'importance de disposer de données biologiques réalistes est encore une fois démontrée. Cependant, la diminution de la dose absorbée est moins rapide dans le cas de l'yttrium-90. Ce constat est consistant avec les HDVc (Figure 5.7) qui prouvent que les doses absorbées déposées par l'yttrium-90 sont plus homogènes que pour l'iode-131 et le lutécium-177. C'est une autre conséquence des longueurs de trajectoire plus importantes des particules  $\beta^-$  émises par l'yttrium-90 : leur

probabilité est plus importante d'atteindre les centres des MALC et d'y déposer de l'énergie. Par ailleurs, pour l'iode-131 et le lutécium-177, les valeurs des isodoses sont plus élevées. Ceci est cohérent avec les HDVc plus larges que ceux de l'yttrium-90.

### 5.5 Conclusion

Ce travail s'est inscrit dans un contexte de RIT. Il a commencé par une collaboration avec l'équipe du CRCT « Stratégies innovantes pour une thérapie anti-lymphomateuse ». Nous avons bénéficié d'images 3D d'un modèle réaliste de lymphome folliculaire. Nous avons pu en extraire des données biologiques pertinentes pour notre étude. Cette démarche a permis de mettre Geant4-DNA-CPA100 en application pour déterminer les doses absorbées délivrées par les émetteurs d'électrons Auger (indium-111 et iode-125). La même méthodologie a été employée pour les émetteurs de particules  $\beta^-$  (yttrium-90, iode-131 et lutécium-177) avec Geant4.

Dans un premier temps, les différences observées ont été causées seulement par les spectres d'émission des radioisotopes. La meilleure efficacité radiative des émetteurs de particules  $\beta^-$  par rapport aux émetteurs d'électrons Auger a été démontrée, quelle que soit la taille du MALC. Aussi, les dimensions des voxels des images n'ont pas permis d'observer les composantes cellulaires primordiales pour la dosimétrie des électrons Auger (telles que le noyau et l'ADN). La suite de l'étude s'est focalisée sur les émetteurs de particules  $\beta^-$ . L'iode-131 et le lutécium-177 sont plus performants (par désintégration) pour irradier les deux plus petits MALC. L'yttrium-90 s'est montré le plus efficace pour irradier le plus grand MALC. Ce radioisotope est aussi caractérisé par des dépôts d'énergie plus homogènes.

Dans un deuxième temps, les périodes physiques des émetteurs de particules  $\beta^-$ , ainsi que différentes périodes biologiques du rituximab ont été considérées. L'yttrium-90 s'est alors montré moins efficace que l'iode-131 et le lutécium-177, même pour le plus grand MALC. Bien que les performances de ces deux derniers soient apparues assez proches, l'iode-131 a produit une meilleure irradiation des MALC.

Dans le cas d'une irradiation réelle des MALC, de tels travaux peuvent permettre de sélectionner les radioisotopes et d'expliquer les observations biologiques.

# Conclusion générale

Les travaux de thèse présentés dans ce manuscrit ont porté sur l'étude des interactions des électrons de basse énergie dans l'eau liquide. Les investigations se sont basées sur le code Monte-Carlo Geant4-DNA auquel des modèles physiques alternatifs, issus du code de structure de trace CPA100, ont été implémentés. Dans la dernière partie, une application dans un contexte de radioimmunothérapie a été exposée.

Dans le chapitre 1, nous avons vu que la médecine nucléaire emploie des émetteurs d'électrons de basse énergie. Pour comprendre l'action de tels rayonnements, plusieurs équipes de recherche ont développé des codes qui utilisent la technique de la simulation détaillée. Une revue a mis en évidence différents freins à leurs utilisations. La plupart de ces codes ne sont pas disponibles dans le domaine public. De plus, ils sont généralement restreints à des applications particulières et ne sont pas facilement extensibles. Le code Geant4-DNA ne présente aucune de ces limitations.

Les sections efficaces de Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » pour la diffusion élastique, l'excitation électronique et l'ionisation ont été comparées à celles de CPA100. Cette étude a mis en évidence que les sections efficaces de CPA100 sont en meilleur accord avec certaines données expérimentales (dans l'eau en phase vapeur). Enfin, les modèles physiques de CPA100 s'étendent jusqu'à 256 keV, alors que ceux d'« option 4 » sont variables aux énergies inférieures à 10 keV.

Les travaux présentés au long du chapitre 3 ont eu deux objectifs. Le premier a été de vérifier l'implémentation des sections efficaces de CPA100 dans Geant4-DNA. Dans ce contexte, il a été nécessaire d'obtenir des résultats semblables entre CPA100 et Geant4-DNA-CPA100. Les tests effectués avec un seul processus puis les trois simultanément ont montré des accords excellents entre ces codes. Par exemple, les différences entre les paramètres de pénétration calculés ont été inférieures à 1%.

Le deuxième but du chapitre 3 a été d'évaluer l'impact des sections efficaces de CPA100 par rapport à celles de Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 ». Aux basses énergies, les quantités d'excitations électroniques calculées par Geant4-DNA « option 4 » ont été supérieures à celles de CPA100. Avec Geant4-DNA « option 2 », elles ont été nettement inférieures. Cela résulte directement des sections efficaces d'excitation électronique de ces trois modèles physiques qui présentent de grandes différences. Par ailleurs, les paramètres de pénétration calculés par « option 2 » sont plus importants que ceux d'« option 4 », qui sont eux-mêmes plus élevés que ceux de CPA100. Ces derniers modèles physiques possèdent en effet les sections efficaces de diffusion inélastique qui sont les plus élevées. Enfin, les longueurs de trajectoire ont été comparées à des données de la littérature, ob-

tenues soit avec des codes Monte-Carlo, soit dans le cadre de l'approximation du ralentissement continu. Au-dessus de quelques  $keV$ , un bon accord général a été trouvé. En dessous de quelques centaines d' $eV$ , des différences importantes ont été mises en évidence.

Au cours des travaux présentés dans le chapitre 4, des grandeurs d'intérêt pour la dosimétrie en radiothérapie interne ont été calculées pour évaluer l'influence des nouveaux modèles physiques. La première partie a impliqué le calcul de DPK pour des électrons monoénergétiques entre  $1 keV$  et  $200 keV$ . Les résultats de Geant4-DNA-CPA100 ont été comparés avec Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et le code de référence PENELOPE. L'accord général avec PENELOPE est resté bon, l'écart maximal étant inférieur à 10%. Les résultats ont montré une différence systématique entre les DPK de Geant4-DNA-CPA100 d'un côté et d'« option 2 » et d'« option 4 » d'un autre côté. Avec les modèles physiques de CPA100, les DPK sont moins larges, et leurs maxima sont plus élevés et plus proches du point source. Il s'agit d'une autre conséquence des sections efficaces de diffusion inélastique de CPA100 qui sont plus élevées. Enfin, il a été montré qu'« option 2 » et « option 4 » ont calculé des DPK similaires entre  $1 keV$  et  $10 keV$ .

Par la suite, les facteurs S cellulaires ont été calculés pour des électrons monoénergétiques entre  $50 eV$  et  $200 keV$  et pour différents émetteurs d'électrons Auger d'intérêt en médecine nucléaire (le technétium-99m, l'indium-111, l'iode-123, l'iode-125 et le thallium-201). Une étude comparative a été menée entre les codes employés pour les calculs des DPK et les données du MIRD. Concernant les électrons monoénergétiques, globalement, les différences relatives les plus importantes apparaissent aux basses énergies, dans les configurations où la région source est éloignée de la région cible. Les différences relatives entre Geant4-DNA « option 2 » et « option 4 » sont généralement inférieures à 1%. Geant4-DNA-CPA100 et Geant4-DNA « option 2 » calculent des facteurs S qui diffèrent en général de moins de 4%. Les différences les plus importantes ont été remarquées entre les facteurs S du comité du MIRD et de Geant4-DNA « option 2 ». Les écarts des facteurs S des émetteurs d'électrons Auger confirment ces tendances.

Le chapitre 5 du manuscrit a présenté une application de Geant4-DNA-CPA100 et Geant4 dans un cadre de radioimmunothérapie. Celle-ci a consisté à modéliser les irradiations des MALC, de trois tailles distinctes, par différents radioisotopes. Dans une première partie, les résultats dosimétriques de chaque radioisotope, par désintégration, ont été comparés. Les émetteurs de particules  $\beta^-$  irradient alors significativement plus de voxels des MALC que les émetteurs d'électrons Auger. De plus, les doses absorbées délivrées par les émetteurs de particules  $\beta^-$  sont plus élevées. Par ailleurs, les informations relatives à la biodistribution des sources et à la géométrie aux niveaux cellulaire et subcellulaire sont des informations décisives pour la dosimétrie des électrons Auger. Les images utilisées ne donnent pas accès à ce niveau de détail. Compte tenu des efficacités moindres des émetteurs d'électrons Auger pour irradier les MALC et de la résolution insuffisante des images, la suite de l'étude s'est focalisée sur les émetteurs de particules  $\beta^-$ . Dans les deux plus petits MALC, l'iode-131 et le lutécium-177 ont délivré des doses absorbées plus importantes que l'yttrium-90. Cependant, quand la taille des MALC augmente, il a été montré que l'efficacité radiative de l'yttrium-90 s'améliore par rapport aux autres émetteurs de

particules  $\beta^-$  : dans le plus grand MALC, l'yttrium-90 a produit la meilleure irradiation. Dans la deuxième étape de ce chapitre, la période biologique du rituximab, ainsi que la période physique de chaque émetteur de particules  $\beta^-$  ont été prises en compte. Dans ce cas, l'iode-131 et le lutécium-177 ont systématiquement produit une meilleure irradiation que l'yttrium-90.

La poursuite de ce travail de thèse peut se concevoir de différentes manières.

Tout d'abord, Geant4-DNA-CPA100 est disponible en libre accès dans la plateforme Geant4 depuis la mise à jour de juillet 2017. La collaboration Geant4-DNA se caractérise par son dynamisme. En conséquence, il est envisageable que Geant4-DNA-CPA100 soit employé au cours d'études ayant pour objet l'étude des électrons de basse énergie.

Geant4-DNA-CPA100 peut être complété avec les sections efficaces des processus de sous-excitation du code original CPA100 (excitations de type vibrationnel et rotationnel). Par ailleurs, Geant4-DNA possède uniquement des modèles physiques pour l'eau et l'or. CPA100 dispose de sections efficaces pour plusieurs biomolécules d'intérêt en radiobiologie. Ces sections efficaces peuvent désormais être intégrées facilement dans Geant4-DNA.

La comparaison entre les modèles déjà existants de Geant4-DNA et ceux de CPA100 peut se poursuivre par le calcul de grandeurs microdosimétriques.

Par ailleurs, le dernier chapitre, sur la modélisation des irradiations des MALC, nous a mené à développer un projet C++ dans Geant4 et Geant4-DNA. Nous prévoyons d'inclure cette application au sein de Geant4, pour la rendre facilement accessible à la communauté. Elle peut être employée pour modéliser des irradiations par d'autres radioisotopes (par exemple, émetteurs d'électrons Auger, de particules  $\beta^-$  ou  $\alpha$ ) dans un contexte de RIV. Il est aussi possible, *a priori*, d'importer n'importe quelle géométrie voxelisée. Dans le cas d'expériences d'irradiations réelles, cette application peut servir de support pour effectuer la dosimétrie, dans le but de choisir les radioisotopes les plus pertinents et d'analyser les observations.

Il serait intéressant de disposer d'images dont la résolution et les marquages préalables des échantillons permettent de distinguer les structures des cellules. Cela permettrait d'exploiter au mieux les capacités de Geant4-DNA-CPA100 pour la dosimétrie à l'échelle microscopique.



# Bibliographie

- Adelstein S.J., Kassis A.I., Bodei L., Mariani G. 2003. Radiotoxicity of iodine-125 and other Auger-electron-emitting radionuclides: background to therapy. *Cancer Biother. Radiopharm.* **18** 301–16.
- Aghevlian S., Boyle A.J., Reilly R.M. 2017. Radioimmunotherapy of cancer with high linear energy transfer (LET) radiation delivered by radionuclides emitting  $\alpha$ -particles or Auger electrons. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **109** 102–18.
- Agostinelli S. *et al.* 2003. Geant4 – a simulation Toolkit. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **506** 250–303.
- Akkerman A., Akkerman E. 1999. Characteristics of electron inelastic interactions in organic compounds and water over the energy range 20–10 000 eV. *J. Appl. Phys.* **86** 5809–16.
- Allison J. *et al.* 2006. Geant4 developments and applications. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **53** 270–8.
- Allison J. *et al.* 2016. Recent developments in Geant4. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **835** 186–225.
- Almansa J. *et al.* 2016. PENGEO - A general-purpose geometry package for Monte Carlo simulation of radiation transport in material systems defined by quadric surfaces. *Comput. Phys. Commun.* **199** 102–13.
- Amato E., Lizio D., Baldari S. 2011. Absorbed fractions for electrons in ellipsoidal volumes. *Phys. Med. Biol.* **56** 357–65.
- Anger H.O. 1964. Scintillation camera with multichannel collimators. *J. Nucl. Med.* **5** 515–31.
- Arce P., Rato P., Cañadas M., Lagares J.I. 2008. GAMOS: a GEANT4-based easy and flexible framework for nuclear medicine applications. *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.* 3162–8.
- Arnaud F.X. 2013. Etude pluridisciplinaire de la dosimétrie des électrons Auger dans un contexte de radioimmunothérapie à l'iode 125. Thèse de doctorat, Université Toulouse III-Paul Sabatier, Toulouse France.
- Arnaud F.X. *et al.* 2016. Complex cell geometry and sources distribution model for Monte Carlo single cell dosimetry with iodine 125 radioimmunotherapy. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **366** 227–33.
- Attix F.H. 1986. Charged-particle interactions in matter. In *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. Wiley & Sons, New York.
- Audicio P.F. *et al.* 2011. [<sup>177</sup>Lu]DOTA-anti-CD20: Labeling and pre-clinical studies. *Appl. Radiat. Isot.* **69** 924–8.
- Bäckström G., Galassi M.E., Tilly N., Ahnesjö A., Fernández-Varea J.M. 2013. Track structure of protons and other light ions in liquid water: applications of the LlonTrack code at the nanometer scale. *Med. Phys.* **40** 064101-1 – 064101-11.
- Ballinger C.T. *et al.* 1992. Single-scatter Monte Carlo compared to condensed history results for low energy electrons. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **72** 19–27.

- Baró J., Sempau J., Fernández-Varea J.M., Salvat F. 1995. PENELOPE: an algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **100** 31–46.
- Benmakhlouf H., Sempau J., Andreo P. 2014. Output correction factors for nine small field detectors in 6 MV radiation therapy photon beams: A PENELOPE Monte Carlo study. *Med. Phys.* **41** 041711-1 – 041711-12.
- Berger M.J. 1963. Monte Carlo calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles. *Meth. Comp. Phys. B* **1** 135–215.
- Berger M.J., Seltzer S.M., Wang R., Schechter A. 1993. Elastic scattering of electrons and positrons by atoms: database ELAST. (U.S. Department of Commerce, Gaithersburg, MD) Report NISTIR 5188.
- Berger M.J., Coursey J.S., Zucker M.A., Chang J. 1998. Stopping-power and range tables for electrons, protons, and helium ions. (National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD) Technical Report NISTIR 4999. Available from: <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>. Dernier accès : 14 mai 2017.
- Berlin N.I. 2000. Treatment of the myeloproliferative disorders with  $^{32}\text{P}$ . *Eur. J. Haematol.* **65** 1–7.
- Bernal M.A., Liendo J.A. 2009. An investigation on the capabilities of the PENELOPE MC code in nanodosimetry. *Med. Phys.* **36** 620–5.
- Bernal M.A. *et al.* 2015. Track structure modeling in liquid water: a review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. *Phys. Med.* **31** 861–74.
- Bernhardt P., Paretzke H.G. 2003. Calculation of electron impact ionization cross sections of DNA using the Deutsch-Märk and Binary-Encounter-Bethe formalisms. *Int. J. Mass Spectrom.* **224** 599–611.
- Bethe H.A. 1930. Zur theorie des durchgangs schneller korpuskularstrahlen durch materie. *Ann. Phys.* **5** 325–400.
- Bethe H.A. 1953. Molière's theory of multiple scattering. *Phys. Rev.* **89** 1256–66.
- Blakkisrud J *et al.* 2017. Tumor-absorbed dose for non-Hodgkin lymphoma patients treated with the anti-CD37 antibody radionuclide conjugate  $^{177}\text{Lu}$ -lilotomab satetraxeta. *J. Nucl. Med.* **58** 48–54.
- Blanco F. *et al.* 2013. Modelling low energy electron and positron tracks in biologically relevant media. *Eur. Phys. J. D* **67** 199.
- Bloomer W.D., Adelstein S.J. 1977  $^{125}\text{I}$ -iododeoxyuridine as prototype for radionuclide therapy with Auger emitters. *Nature* **265** 620-1.
- Bodei L. *et al.* 2009. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J. Endocrinol. Invest.* **32** 360–9.
- Bodei L. *et al.* 2011. Peptide receptor radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38** 2125–35.
- Bolch W.E. *et al.* 1999. MIRD pamphlet No. 17: The dosimetry of nonuniform activity distributions—radionuclide S values at the voxel level. *J. Nucl. Med.* **40** 11S–36S.
- Bordage M.C. *et al.* 2016. Implementation of new physics models for low energy electrons in liquid water in Geant4-DNA. *Phys. Med.* **32** 1833-40.

- Boudousq V. *et al.* 2010. Brief intraperitoneal radioimmunotherapy of small peritoneal carcinomatosis using high activities of non-internalizing  $^{125}\text{I}$ -labeled monoclonal antibodies. *J. Nucl. Med.* **51** 1748–55.
- Bousis C., Emfietzoglou D., Hadjidoukas P., Nikjoo H., Pathak A. 2008a. Electron ionization cross-section calculations for liquid water at high impact energies. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **266** 1185–92.
- Bousis C., Emfietzoglou D., Hadjidoukas P., Nikjoo H. 2008b. A Monte Carlo study of absorbed dose distributions in both the vapor and liquid phases of water by intermediate energy electrons based on different condensed-history transport schemes. *Phys. Med. Biol.* **53** 3739–61.
- Bousis C., Emfietzoglou D., Hadjidoukas P., Nikjoo H. 2009. A Monte Carlo study of cellular S-factors for 1 keV to 1 MeV electrons. *Phys. Med. Biol.* **54** 5023–38.
- Bousis C., Emfietzoglou D., Hadjidoukas P., Nikjoo H. 2010. Monte Carlo single-cell dosimetry of Auger-electron emitting radionuclides. *Phys. Med. Biol.* **55** 2555–72.
- Bousis C., Emfietzoglou D., Nikjoo H. 2012. Calculations of absorbed fractions in small water spheres for low-energy monoenergetic electrons and the Auger-emitting radionuclides  $^{123}\text{I}$  and  $^{125}\text{I}$ . *Int. J. Rad. Biol.* **88** 916–21.
- Brenner D.J., Zaider M. 1983. A computationally convenient parameterisation of experimental angular distributions of low energy electrons elastically scattered off water vapour. *Phys. Med. Biol.* **29** 443–7.
- Briesmeister J.F. 2000. MCNP<sup>TM</sup> – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code. (*Los Alamos National Laboratory*) Version 4C LA-12709-M.
- Brun R., Bruyant F., Maire M., McPherson A.C., Zanarini P. 1987. GEANT3 user's guide. CERN DD/EE/84-1.
- Bug M.U., Hilgers G., Baek W.Y., Rabus H. 2014. Nanodosimetric characterization of ion beams. *Eur. Phys. J. D* **68** 217.
- Bug M.U. *et al.* 2017. An electron-impact cross section data set (10 eV–1 keV) of DNA constituents based on consistent experimental data: A requisite for Monte Carlo simulations. *Radiat. Phys. Chem.* **130** 459–79.
- Cai Z., Pignol J.P., Chan C., Reilly R.M. 2010. Cellular dosimetry of  $^{111}\text{In}$  using Monte Carlo N-Particle Computer code: Comparison with analytic methods and correlation with in vitro cytotoxicity. *J. Nucl. Med.* **51** 462–70.
- Cambien B. *et al.* 2014.  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ , Auger-mediated thyroid stunning: dosimetric requirements and associated molecular events. *PLOS ONE* **9** 1–10.
- Champion C. 2003. Theoretical cross sections for electron collisions in water: structure of electron tracks. *Phys. Med. Biol.* **48** 2147–68.
- Champion C., Incerti S., Aouchiche H., Oubaziz D. 2009. A free-parameter theoretical model for describing the electron elastic scattering in water in the Geant4 toolkit. *Radiat. Phys. Chem.* **78** 745–50.
- Champion C., Le Loirec C., Stosic B. 2012. EPOTRAN: A full-differential Monte Carlo code for electron and positron transport in liquid and gaseous water. *Int. J. Rad. Biol.* **88** 54–61.
- Champion C. *et al.* 2014. Dose point kernels in liquid water: an intra-comparison between GEANT4-DNA and a variety of Monte Carlo codes. *Appl. Radiat. Isot.* **83** 137–41.

- Champion C., Quinto M.A., Morgat C., Zanotti-Fregonara P., Hindié E. 2016. Comparison between three promising  $\beta$ -emitting radionuclides,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{47}\text{Sc}$  and  $^{161}\text{Tb}$ , with emphasis on doses delivered to minimal residual disease. *Theranostics* **6** 1611–8.
- Chauvie S. *et al.* 2007. Geant4 physics processes for microdosimetry simulation: design foundation and implementation of the first set of models. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **54** 2619–28.
- Cherry S.R., Sorenson J.A., Phelps M.E. 2012. *Physics in nuclear medicine*. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA.
- Cho S.H., Vassiliev O.N., Horton J.L. 2007. Comparison between an event-by-event Monte Carlo code, NOREC, and ETRAN for electron scaled point kernels between 20 keV and 1 MeV. *Radiat. Environ. Biophys.* **46** 77–83.
- Chow J.C.L. 2017. Dose enhancement effect in radiotherapy: Adding gold nanoparticles to tumor in cancer treatment. In *Nanostructures for Cancer Therapy*. Elsevier, Amsterdam.
- Cobut V. *et al.* 1998. Monte Carlo simulation of fast electron and proton tracks in liquid water-I. Physical and physicochemical aspects. *Radiat. Phys. Chem.* **51** 229–43.
- Cross W.G., Freedman N.O., Wong P.Y. 1992. Tables of beta-ray dose distributions in water. (*Atomic Energy of Canada, Ltd, Ontario, Canada*) Report no. AECL-10521.
- Cullen D.E., Hubbell J.H., Kissel, L. 1997. EPDL97: the evaluated photon data library '97 version. (*Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, CA*) Report UCLR--50400.
- Danjo A., Nishimura H. 1985. Elastic scattering of electrons from  $\text{H}_2\text{O}$  molecule. *J. Phys. Soc. Jpn* **54** 1224–7.
- Dash A., Knapp F.F., Pillai M.R.A. 2013. Targeted radionuclide therapy - an overview. *Curr. Radiopharm.* **6** 152–80.
- Daydé D. *et al.* 2009. Tumor burden influences exposure and response to rituximab: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling using a syngeneic bioluminescent murine model expressing human CD20. *Blood* **113** 3765–72.
- Decaup E. *et al.* 2013. Anti-tumor activity of obinutuzumab and rituximab in a follicular lymphoma 3D model. *Blood Cancer J.* **3** e131.
- Del Val Gómez M., Gallardo F.G., Salazar M.L., Terol I. 2002. Prognostic value of normal myocardial radionuclide scan in patients with positive treadmill test. *Rev. Esp. Cardiol.* **55** 991–4.
- Dingfelder M., Hantke D., Inokuti M., Paretzke H.G. 1998. Electron inelastic-scattering cross sections in liquid water. *Radiat. Phys. Chem.* **53** 1–18.
- Dingfelder M. *et al.* 2008. Comparisons of calculations with PARTRAC and NOREC: transport of electrons in liquid water. *Radiat. Res.* **169** 584–94.
- Dingfelder M. 2014. Updated model for dielectric response function of liquid water. *Appl. Radiat. Isot.* **83** 142–47.
- Eckerman K.F., Westfall R.J., Ryman J.C., Cristy M. 1993. Nuclear decay data files of the dosimetry research group. (*Oak Ridge National Lab., TN*) Report No. ORNL/TM--12350.
- Eckerman K., Endo A. 2008. MIRD radionuclide data and decay schemes, 2nd edition. Society of Nuclear Medicine, Reston, VA.
- Edel S. 2006. Modélisation du transport des photons et des électrons dans l'ADN plasmide. Thèse de doctorat, Université Toulouse III-Paul Sabatier, Toulouse France.

- Emfietzoglou D. 2003. Inelastic cross-sections for electron transport in liquid water: a comparison of dielectric models. *Radiat. Phys. Chem.* **66** 373–85.
- Emfietzoglou D., Karava K., Papamichael G., Moscovitch M. 2003. Monte Carlo simulation of the energy loss of low-energy electrons in liquid water. *Phys. Med. Biol.* **48** 2355–71.
- Emfietzoglou D., Nikjoo H. 2005. The effect of model approximations on single-collision distributions of low-energy electrons in liquid water. *Radiat. Res.* **163** 98–111.
- Emfietzoglou D., Cucinotta F.A., Nikjoo H. 2005. A complete dielectric response model for liquid water: a solution of the Bethe ridge problem. *Radiat. Res.* **164** 202–11.
- Emfietzoglou D. *et al.* 2007. A Monte Carlo study of energy deposition at the sub-cellular level for application to targeted radionuclide therapy with low-energy electron emitters. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **256** 547–53.
- Emfietzoglou D., Kyriakou I., Garcia-Molina R., Abril I., Nikjoo H. 2013. Inelastic cross sections for low-energy electrons in liquid water: exchange and correlation effects. *Radiat. Res.* **180** 499–513.
- Falzone N., Fernández-Varea J.M., Flux G., Vallis K.A. 2015. Monte Carlo evaluation of Auger electron-emitting theragnostic radionuclides. *J. Nucl. Med.* **44** 1441–6.
- Fernández-Varea J.M. *et al.* 2012. Limitations (and merits) of PENELOPE as a track-structure code. *Int. J. Rad. Biol.* **88** 66–70.
- Ferrer L., Chouin N., Bitar A., Lisbona A., Bardiès M. 2007. Implementing dosimetry in GATE: dose-point kernel validation with GEANT4 4.8.1. *Cancer Biother. Radiopharm.* **22** 125–9.
- Francis Z. 2007. Simulations Monte-Carlo et étude microdosimétrique pour des irradiations cellulaires à faibles doses et neutrons de 14 MeV. Thèse de doctorat, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France.
- Francis Z., Incerti S., Karamitros M., Tran H.N., Villagrasa C. 2011. Stopping power and ranges of electrons, protons and alpha particles in liquid water using the Geant4-DNA package. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B.* **269** 2307–11.
- Friedland W., Jacob P., Paretzke H.G., Stork T. 1998. Monte Carlo simulation of the production of short DNA fragments by low-linear energy transfer radiation using higher-order DNA models. *Radiat. Res.* **150** 170–82.
- Friedland W., Jacob P., Bernhardt P., Paretzke H.G., Dingfelder M. 2003. Simulation of DNA damage after proton irradiation. *Radiat. Res.* **159** 401–10.
- Friedland W., Jacob P., Kunderát P. 2010. Stochastic simulation of DNA double-strand break repair by non-homologous end joining based on track structure calculations. *Radiat. Res.* **173** 677–88.
- Friedland W., Dingfelder M., Kunderát P., Jacob P. 2011. Track structures, DNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC. *Mutat. Res.-Fund. Mol. M.* **711** 28–40.
- Friedland W., Kunderát P., Jacob P. 2012. Stochastic modelling of DSB repair after photon and ion irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **88** 129–36.
- Friedland W. *et al.* 2017. Comprehensive track-structure based evaluation of DNA damage by light ions from radiotherapy-relevant energies down to stopping. *Sci. Rep.* **7** 45161.
- Frongillo Y. *et al.* 1998. Monte Carlo simulation of fast electron and proton tracks in liquid water-II. Nonhomogeneous chemistry. *Radiat. Phys. Chem.* **51** 245–54.

- Furubayashi N., Negishi T., Ura S., Hirai Y., Nakamura M. 2015. Palliative effects and adverse events of strontium-89 for prostate cancer patients with bone metastasis. *Mol. Clin. Oncol.* **3** 257–63.
- Fuss M.C. *et al.* 2011. Energy deposition by a  $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$  eye applicator simulated using LEPTS, a low-energy particle track simulation. *Appl. Radiat. Isot.* **69** 1198–204.
- Fuss M.C. *et al.* 2014. Current prospects on low energy particle track simulation for biomedical applications. *Appl. Radiat. Isot.* **83** 159–64.
- Germain D., Gentilhomme O. 1981. Cellules sanguines et organes hématopoïétiques. In *Physiologie Humaine*. Simep, Villeurbanne.
- Goddu S.M., Howell R.W., Bouchet L.G., Bolch W.E., Rao D.V. 1997. MIRD cellular S values. Society of Nuclear Medicine, Reston, VA.
- Goldenberg *et al.* 1978. Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. *N. Engl. J. Med.* **298** 1384–8.
- Goldsmith S.J. 2010. Radioimmunotherapy of lymphoma: Bexxar and Zevalin. *Semin. Nucl. Med.* **40** 122–35.
- Goorley T. *et al.* 2012. Initial MCNP6 release overview. (*Los Alamos National Laboratory*) Technical report UR-13-22934.
- Goudsmit S., Saunderson J.L. 1940. Multiple scattering of electrons. *Phys. Rev.* **57** 24–9.
- Granovsky A.A. 2009. PC Gamess/Firefly, version 7.1.C. Accessible : <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>. Accédé le 11 mai 2017.
- Gravelle P., Jean C., Valleron W., Laurent G., Fournie J.J. 2012. Innate predisposition to immune escape in follicular lymphoma cells. *Oncoimmunology* **1** 555–6.
- Gravelle P. *et al.* 2014. Cell growth in aggregates determines gene expression, proliferation, survival, chemoresistance, and sensitivity to immune effectors in follicular lymphoma. *Am. J. Pathol.* **184** 282–95.
- Grosswendt B., Waibel E. 1978. Transport of low energy electrons in nitrogen and air. *Nucl. Instrum. Methods* **155** 145–56.
- Grosswendt B., Pszona S. 2002. The track structure of  $\alpha$ -particles from the point of view of ionization-cluster formation in “nanometric” volumes of nitrogen. *Radiat. Env. Biophys.* **41** 91–102.
- Grosswendt B. 2002. Formation of ionization clusters in nanometric structures of propane-based tissue-equivalent gas or liquid water by electrons and  $\alpha$ -particles. *Radiat. Environ. Biophys.* **41** 103–12.
- Guerra M., Amaro P., Machado J., Santos J.P. 2015. Single differential electron impact ionization cross sections in the binary-encounter-Bethe approximation for the low binding energy regime. *J. Phys. B* **48** 185202.
- Hamm R.N., Turner J.E., Ritchie R.H., Wright H.A. 1985. Calculation of heavy-ion tracks in liquid water. *Radiat. Res.* **104** S20–S26.
- Hayashi H., Watanabe N., Udagawa Y., Kao C.C. 2000. The complete optical spectrum of liquid water measured by inelastic X-ray scattering. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97** 6264–6.

- Heller J.M., Hamm R.N., Birkhoff R.D., Painter L.R. 1974. Collective oscillation in liquid water. *J. Chem. Phys.* **60** 3483-6.
- Hilgers G., Bug M.U., Gargioni E., Rabus H. 2014. Comparison of measured and Monte Carlo simulated track structure parameters in nanometric volumes. *Radiat. Prot. Dosim.* **161** 441-4.
- Hindié E., Zanotti-Fregonara P., Quinto M.A., Morgat C., Champion C. 2016. Dose deposits from  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{111}\text{In}$ , and  $^{161}\text{Tb}$  in micrometastases of various sizes: Implications for radiopharmaceutical therapy. *J. Nucl. Med.* **57** 759-64.
- Hocine N., Farlay D., Boivin G., Franck D., Agarande M. 2014. Cellular dosimetry calculations for Strontium-90 using Monte Carlo code PENELOPE. *Int. J. Radiat. Biol.* **90** 953-8.
- Howell R.W., Rao D.V., Haydock C. 1990. Dosimetry techniques for therapeutic applications of incorporated radionuclides. In *Dosimetry of administrated radionuclides*. American College of Nuclear Physicians, Washington, D.C.
- Howell R.W. 1992. Radiation spectra for Auger-electron emitting radionuclides: Report No. 2 of AAPM Nuclear Medicine Task Group No 6. *Med. Phys.* **19** 1371-83.
- ICRU. 1984. Stopping powers for electrons and positrons. (*International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD*) ICRU report 37.
- ICRU. 1996. Secondary electron spectra from charged particle interactions. (*International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD*) ICRU report 55.
- Incerti S. *et al.* 2009. Monte Carlo dosimetry for targeted irradiation of individual cells using a microbeam facility. *Radiat. Prot. Dosim.* **133** 2-11.
- Incerti S. *et al.* 2010. Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water. *Med. Phys.* **37** 4692-708.
- Incerti S. *et al.* 2014. Simulating radial dose of ion tracks in liquid water simulated with Geant4-DNA: A comparative study. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **333** 92-98.
- Islam M.M. *et al.* 2017. Monte Carlo track chemistry simulations of the radiolysis of water induced by the recoil ions of the  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  nuclear reaction. 1. Calculation of the yields of primary species up to 350 °C. *RSC Adv.* **7** 10782-90.
- Ivanchenko V.N. *et al.* 2012. Combination of electromagnetic physics processes for microdosimetry in liquid water with the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **273** 95-7.
- Ivantchenko A.V., Ivanchenko V.N., Quesada Molina J.M., Incerti S. 2012. Geant4 hadronic physics for space radiation environment. *Int. J. Radiat. Biol.* **88** 171-5.
- Jan S. *et al.* 2004. GATE - Geant4 application for tomographic emission: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys. Med. Biol.* **49** 4543-61.
- Jødal L., Le Loirec C., Champion C. 2012. Positron range in PET imaging: an alternative approach for assessing and correcting the blurring. *Phys. Med. Biol.* **57** 3931-43.
- Jones B.L., Krishnan S., Cho S.H. 2010. Estimation of microscopic dose enhancement factor around gold nanoparticles by Monte Carlo calculations. *Med. Phys.* **37** 3809-16.
- Kai T. *et al.* 2014. Dynamics of low-energy electrons in liquid water with consideration of Coulomb interaction with positively charged water molecules induced by electron collision. *Radiat. Phys. Chem.* **102** 16-22.

- Kai T., Yokoya A., Ukai M., Watanabe R. 2015a. Cross sections, stopping powers, and energy loss rates for rotational and phonon excitation processes in liquid water by electron impact. *Radiat. Phys. Chem.* **108** 13–7.
- Kai T., Yokoya A., Ukai M., Fujii K., Watanabe R. 2015b. Thermal equilibrium and prehydration processes of electrons injected into liquid water calculated by dynamic Monte Carlo method. *Radiat. Phys. Chem.* **115** 1–5.
- Kai T., Yokoya A., Ukai M., Fujii K., Watanabe R. 2016. Dynamic behavior of secondary electrons in liquid water at the earliest stage upon irradiation: implications for DNA damage localization mechanism. *J. Phys. Chem. A* **120** 8228–33.
- Kanike V., Meesungnoen J., Jay-Gerin J.P. 2015a. Acid spike effect in spurs/tracks of the low/high linear energy transfer radiolysis of water: Potential implications for radiobiology. *RSC Adv.* **5** 43361–70.
- Kanike V., Meesungnoen J., Jay-Gerin J.P. 2015b. Transient acid pH effect in tracks in the radiolysis of water: Does this effect contribute to biological damage caused by ionizing radiation? *Austin J. Nucl. Med. Radiother.* **2** 1011.
- Karamitros M. *et al.* 2011. Modeling radiation chemistry in the Geant4 toolkit. *Prog. Nucl. Sci. Technol.* **2** 503–8.
- Karamitros M. 2012. Extension de l'outil Monte Carlo généraliste Geant4 pour la simulation de la radiolyse de l'eau dans le cadre du projet Geant4-DNA. Thèse de doctorat, Université Bordeaux I, Bordeaux, France.
- Kassis A.I. *et al.* 1998. 5-[<sup>125</sup>I]Iodo-2'-deoxyuridine in the radiotherapy of brain tumors in rats. *J. Nucl. Med.* **39** 1148–54.
- Kassis A.I. 2003. Cancer therapy with Auger electrons: are we almost there? *J. Nucl. Med.* **44** 1479–81.
- Kassis A.I. 2004. The amazing world of Auger electrons. *Int. J. Radiat. Biol.* **80** 789–803.
- Kassis A.I., Adelstein S.J. 2005. Radiobiologic principles in radionuclide therapy. *J. Nucl. Med.* **46** 4S–12S.
- Kawrakow I. 2000. Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version. *Med. Phys.* **27** 485–98.
- Kim Y.K., Rudd M.E. 1994. Binary-encounter-dipole model for electron-impact ionization. *Phys. Rev. A* **50** 3954–67.
- Kim Y.K., Santos J.P., Parente F. 2000. Extension of the binary-encounter-dipole model to relativistic incident electrons. *Phys. Rev. A* **62** 052710-1 – 052710-14.
- Koumarianou E. *et al.* 2015. Radiolabeling and in vitro evaluation of <sup>67</sup>Ga-NOTA-modular nanotransporter – A potential Auger electron emitting EGFR-targeted radiotherapeutic. *Nucl. Med. Biol.* **41** 441–9.
- Kroese D.P., Brereton T., Taimre T., Botev Z.I. 2014. Why the Monte Carlo method is so important today. *WIREs Comput. Stat.* **6** 386–92.
- Kutcher G.J., Green A.E.S. 1976. A model for energy deposition in liquid water. *Radiat. Res.* **67** 408–25.

- Kyriakou I., Incerti S., Francis Z. 2015. Technical note: improvements in GEANT4 energy-loss model and the effect on low-energy electron transport in liquid water. *Med. Phys.* **42** 3870–6.
- Kyriakou I., Šefl M., Nourry V., Incerti S. 2016. The impact of new Geant4-DNA cross section models on electron track structure simulations in liquid water. *J. Appl. Phys.* **119** 194902-1 – 194902-10.
- Lampe N. 2017. De l'impact à long terme des radiations ionisantes. Thèse de doctorat, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France.
- Lechner A., Pia M.G., Sudhakar M. 2009. Validation of Geant4 low energy electromagnetic processes against precision measurements of electron energy deposition. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **56** 398–416.
- Li J.L. *et al.* 2013. Comparison of direct DNA strand breaks induced by low energy electrons with different inelastic cross sections. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **311** 27–36.
- Li J.L. *et al.* 2015. DNA strand breaks induced by electrons simulated with nanodosimetry Monte Carlo simulation code: NASIC. *Radiat. Prot. Dosim.* **166** 38–43.
- Liamsuwan T., Emfietzoglou D., Uehara S., Nikjoo H. 2012. Microdosimetry of low-energy electrons. *Int. J. Radiat. Biol.* **88** 899–907.
- Liljequist D., Nikjoo H. 2014. On the validity of trajectory methods for calculating the transport of very low energy (<1keV) electrons in liquids and amorphous media *Radiat. Phys. Chem.* **99** 45–52.
- Ljungberg M. *et al.* 2003. 3D absorbed dose calculations based on SPECT: evaluation for 111-In/90-Y therapy using Monte Carlo simulations. *Cancer Biother. Radiopharm.* **18** 99–107.
- Ljungberg M., Sjögreen-Gleisner K. 2011. The accuracy of absorbed dose estimates in tumours determined by quantitative SPECT: a Monte Carlo study. *Acta Oncol.* **50** 981–9.
- Loevinger R., Budinger T.F., Watson E.E. 1991. MIRD primer for absorbed dose calculations. Society of Nuclear Medicine, New York.
- Loudos G. *et al.* 2009. A radionuclide dosimetry toolkit based on material-specific Monte Carlo dose kernels. *Nucl. Med. Commun.* **30** 504–12.
- Maigne L., Perrot Y., Schaart D.R., Donnarieix D., Breton V. 2011. Comparison of GATE/GEANT4 with EGSnrc and MCNP for electron dose calculations at energies between 15 keV and 20 MeV. *Phys. Med. Biol.* **56** 811–27.
- Marcatili S. *et al.* 2016. Realistic multi-cellular dosimetry for <sup>177</sup>Lu-labelled antibodies: model and application. *Phys. Med. Biol.* **61** 6935–52.
- Massey H.S.W., Burhop E.H.S., Gilbody H.B. 1969. *Electronic and ionic impact phenomena. Vol. 2. Electron collisions with molecules and photo-ionization.* Oxford : Clarendon Press.
- Mattes M.J., Goldenberg D.M. 2008. Therapy of human carcinoma xenografts with antibodies to EGFR and HER-2 conjugated to radionuclides emitting low-energy electrons. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **35** 1249–58.
- Meesungnoen J., Jay-Gerin J.P., Filali-Mouhim A., Mankhetkorn S. 2002. Low-energy electron penetration range in liquid water. *Radiat. Res.* **158** 657–60.
- Meesungnoen J., Jay-Gerin J.P. 2005. High-LET radiolysis of liquid water with <sup>1</sup>H<sup>+</sup>, <sup>4</sup>He<sup>2+</sup>, <sup>12</sup>C<sup>6+</sup>, and <sup>20</sup>Ne<sup>9+</sup> ions: Effects of multiple ionization. *J. Phys. Chem. A* **109** 6406–19.

- Meignan M. *et al.* 2016. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: A pooled analysis of three multicenter studies. *J. Clin. Oncol.* **34** 3618–26.
- Michaud M., Sanche L. 1987. Total cross sections for slow-electron (1-20 eV) scattering in solid H<sub>2</sub>O. *Phys. Rev. A* **36** 4672–83.
- Molière G. 1948. Theorie der Streuung schneller geladenen Teilchen II: Mehrfach- und Vielfachstreuung. *Z. Naturforsch.* **3a** 78–97.
- Mott N.F. 1930. The collision between two electrons. *Proc. R. Soc. London Ser. A* **126** 259–67.
- Mott N.F., Massey H.S.W. 1933. *The Theory of Atomic Collisions*. Clarendon Press, Oxford.
- Mowlavi A.A., Fornasier M.R., Mirzaei M., Bregant P., de Denaro M. 2014. Analytical functions for beta and gamma absorbed fractions of iodine-131 in spherical and ellipsoidal volumes. *Ann. Nucl. Med.* **28** 824–8.
- Mozejko P., Sanche L. 2003. Cross section calculations for electron scattering from DNA and RNA bases. *Radiat. Environ. Biophys.* **42** 201–11.
- Muñoz A. *et al.* 2008. Single electron tracks in water vapour for energies below 100 eV. *Int. J. Mass Spectrom.* **277** 175–9.
- Nelson W.R., Hirayama H., Rogers D.W.O. 1985. The EGS4 code system. (*Stanford Linear Accelerator Center, Stanford, CA*) Report SLAC-265.
- Nikjoo H., Uehara S., Emfietzoglou D., Cucinotta F.A. 2006. Track-structure codes in radiation research. *Radiat. Meas.* **41** 1052–74.
- Nikjoo H., Uehara S., Emfietzoglou D., Pinsky L. 2011. A database of frequency distributions of energy depositions in small-size targets by electrons and ions. *Radiat. Prot. Dosim.* **143** 145–51.
- Nikjoo H. *et al.* 2016. Radiation track, DNA damage and response—a review. *Rep. Prog. Phys.* **79** 116601.
- Ogawa K., Harata Y., Ichihara T., Kubo A., Hashimoto S. 1991. A practical method for position-dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT. *IEEE Trans. Med. Imaging* **10** 408–12.
- Olivero J.J., Stagat R.W., Green A.E.S. 1972. Electron deposition in water vapor, with atmospheric applications. *J. Geophys. Res.* **77** 4797–811.
- Pages L., Bertel E., Joffre H., Sklavenitis L. 1972. Energy loss, range, and bremsstrahlung yield for 10-keV to 100-MeV electrons in various elements and chemical compounds. *At. Data Nucl. Data Tables* **4** 1–127.
- Papadimitroulas P., Loudos G., Nikiforidis G.C., Kagadis G.C. 2012. A dose point kernel database using GATE Monte Carlo simulation toolkit for nuclear medicine applications: Comparison with other Monte Carlo codes. *Med. Phys.* **39** 5238–47.
- Paquet F. *et al.* 2013. The assessment and management of risks associated with exposures to short-range Auger- and beta-emitting radionuclides. State of the art and proposals for lines of research. *J. Radiol. Prot.* **33** R1–R16.
- Perkins S.T., Cullen D.E., Seltzer S.M. 1991a. Tables and graphs of electron-interaction cross sections from 10 eV to 100 GeV derived from the LLNL Evaluated Electron Data Library

- (EEDL), Z = 1-100. (*Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, CA*) Report UCLR--50400.
- Perkins S.T. *et al.* 1991b. Tables and graphs of atomic subshell and relaxation data derived from the LLNL Evaluated Atomic Data Library (EADL), Z = 1-100. (*Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, CA*) Report UCLR--50400.
- Peudon A., Edel S., Terrissol M. 2006. Molecular basic data calculation for radiation transport in chromatin. *Radiat. Prot. Dosim.* **122** 128–35.
- Peudon A. 2007. Prise en compte de la structure moléculaire pour la modélisation des dommages biologiques radio-induits. Thèse de doctorat, Université Toulouse III-Paul Sabatier, Toulouse France.
- Pimblott S.M., Siebbeles L.D.A. 2002. Energy loss by non-relativistic electrons and positrons in liquid water. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **194** 237–50.
- Plante I., Cucinotta F.A. 2008. Ionization and excitation cross sections for the interaction of HZE particles in liquid water and application to Monte Carlo simulation of radiation tracks. *New J. Phys.* **10** 125020.
- Plante I., Cucinotta F.A. 2009. Cross sections for the interactions of 1 eV-100 MeV electrons in liquid water and application to Monte-Carlo simulation of HZE radiation tracks. *New J. Phys.* **11** 063047.
- Plante I. 2011. A Monte-Carlo step-by-step simulation code of the non-homogeneous chemistry of the radiolysis of water and aqueous solutions. Part I: Theoretical framework and implementation *Radiat. Environ. Biophys.* **50** 389–403.
- Plante I., Devroye L. 2017. Considerations for the independent reaction times and step-by-step methods for radiation chemistry simulations. *Radiat. Phys. Chem.* *Accepted*.
- Pouget J.P., Mather S.J. 2001. General aspects of the cellular response to low- and high-LET radiation. *Eur. J. Nucl. Med.* **28** 541–61.
- Pouget J.P. *et al.* 2008. Cell membrane is a more sensitive target than cytoplasm to dense ionization produced by Auger electrons. *Radiat. Res.* **170** 192–200.
- Pouget J.P. *et al.* 2011. Clinical radioimmunotherapy—the role of radiobiology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **8** 720–4.
- Probst M., Deutsch H., Becker K., Märk T.D. 2001. Calculations of absolute electron-impact ionization cross sections for molecules of technological relevance using the DM formalism. *Int. J. Mass Spectrom.* **206** 13–25.
- Quang T.S., Brady L.W. 2004. Radioimmunotherapy as a novel treatment regimen: <sup>125</sup>I-labeled monoclonal antibody 425 in the treatment of high-grade brain gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **58** 972–5.
- Read E.D., Eu P., Little P.J., Piva T.J. 2014. The status of radioimmunotherapy in CD20+ non-Hodgkin's lymphoma. *Target. Oncol.* **10** 15–26.
- Riley M.E., Truhlar D.G. 1975. Approximations for the exchange potential in electron scattering. *J. Chem. Phys.* **63** 2182-91.
- Ritchie R.H., Hamm R.N., Turner J.E., Wright H.A., Bloch W.E. 1991. Radiation interactions and energy transport in the condensed phase. In *Physical and chemical mechanisms in molecular radiation biology*. Springer, US.

- Rudd M.E. 1990. Cross sections for production of secondary electrons by charged particles. *Radiat. Prot. Dosim.* **31** 17–22.
- Sakata D. *et al.* 2016. An implementation of discrete electron transport models for gold in the Geant4 simulation toolkit. *J. Appl. Phys.* **120** 244901-1 – 244901-7.
- Salles G. *et al.* 2011. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* **377** 42–51.
- Salvat F. 2003. Optical-model potential for electron and positron elastic scattering by atoms. *Phys. Rev. A* **68** 012708-1 – 012708-17.
- Salvat F., Fernández-Varea J., Sempau J. 2008. PENELOPE-2008: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. OECD Nuclear Energy Agency website. <https://www.oecd-nea.org/science/pubs/2009/nea6416-penelope.pdf>. Dernier accès le 28 mai 2017.
- Salvat F., Fernández-Varea J.M., Sempau J. 2011. PENELOPE-2011: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. OECD Nuclear Energy Agency website. <https://www.oecd-nea.org/science/docs/2011/nsc-doc2011-5.pdf>. Dernier accès : le 30 août 2016.
- Salvat F. 2015. PENELOPE-2014 – A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. OECD Nuclear Energy Agency website. <https://www.oecd-nea.org/dbprog/courses/nsc-doc2015-3.pdf>. Dernier accès le 8 juin 2017.
- Sánchez-Crespo A., Andreo P., Larsson S.A. 2004. Positron flight in human tissues and its influence on PET image spatial resolution. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **31** 44–51.
- Santoro L. *et al.* 2009. Noninternalizing monoclonal antibodies are suitable candidates for <sup>125</sup>I radioimmunotherapy of small-volume peritoneal carcinomatosis. *J. Nucl. Med.* **50** 2033–41.
- Sanz A.G. *et al.* 2012. Modelling low energy electron and positron tracks for biomedical applications. *Int. J. Rad. Biol.* **88** 71–6.
- Scheidhauer K. *et al.* 2002. Biodistribution and kinetics of <sup>131</sup>I-labelled anti-CD20 MAB IDEC-C2B8 (rituximab) in relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med.* **29** 1276–82.
- Shimoni S. *et al.* 2010. Accuracy and long-term prognostic value of pacing stress echocardiography compared with dipyridamole Tl<sup>201</sup> emission computed tomography in patients with a permanent pacemaker and known or suspected coronary artery disease. *Cardiology* **116** 229–36.
- Schindelin J. *et al.* 2012. Fiji - an open source platform for biological image analysis. *Nat. Methods* **9** 676–82.
- Schmitt E. *et al.* 2016. Track structure based modelling of light ion radiation effects on nuclear and mitochondrial DNA. In *41st COSPAR Scientific Assembly, abstracts from the meeting that was to be held 30 July-7 August at the Istanbul Congress Center (ICC), Turkey, but was cancelled*.
- Šefl M., Incerti S., Papamichael G., Emfietzoglou D. 2015. Calculation of cellular S-values using Geant4-DNA: The effect of cell geometry. *Appl. Radiat. Isot.* **104** 113–23.
- Semenenko V.A., Turner J.E., Borak T.B. 2003. NOREC, a Monte Carlo code for simulating electron tracks in liquid water. *Radiat. Environ. Biophys.* **42** 213–7.
- Sempau J., Fernández-Varea J.M., Acosta E., Salvat F. 2003. Experimental benchmarks of the Monte Carlo code PENELOPE. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **207** 107–23.

- Serengulam S.V. *et al.* 2000. Radionuclides linked to a CD74 antibody as therapeutic agents for B-cell lymphoma: Comparison of Auger electron emitters with  $\beta$ -particle emitters. *J. Nucl. Med.* **41** 2089–97.
- Song H. *et al.* 2010. Radioimmunotherapy of breast cancer metastases with alpha-particle-emitter  $^{225}\text{Ac}$ : Comparing efficacy with  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{90}\text{Y}$ . *Cancer Res.* **69** 8941–8.
- Spencer L.V. 1959. Energy dissipation by fast electrons. (*National Bureau of Standards, Washington*) Monograph 1.
- Taborda A., Benabdallah N., Desbrée A. 2016. Dosimetry at the sub-cellular scale of Auger-electron emitter  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  in a mouse single thyroid follicle. *Appl. Radiat. Isot.* **108** 58–63.
- Tajik-Mansoury M.A., Rajabi H., Mozdarani H. 2017. A comparison between track-structure, condensed-history Monte Carlo simulations and MIRD cellular *S*-values. *Phys. Med. Biol.* **62** N90–N106.
- Taleei R., Girard P.M., Sankaranarayanan K., Nikjoo H. 2013. The Non-Homologous End-Joining (NHEJ) mathematical model for the repair of double-strand breaks: II. Application to damage induced by ultrasoft X Rays and low-energy electrons. *Radiat. Res.* **179** 540–8.
- Terrissol M. 1978. Méthode de simulation du transport d'électrons d'énergies comprises entre 10eV et 30keV. Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier, Toulouse, France.
- Terrissol M., Beaudré A. 1990. Simulation of space and time evolution of radiolytic species induced by electrons in water. *Radiat. Prot. Dosim.* **31** 175–7.
- Thomson R.M., Kawrakow I. 2011. On the Monte Carlo simulation of electron transport in the sub-1 keV energy range. *Med. Phys.* **38** 4531-4.
- Torres-García E., Garnica-Garza H.M., Ferro-Flores G. 2006. Monte Carlo microdosimetry of  $^{188}\text{Re}$ - and  $^{131}\text{I}$ -labelled anti-CD20. *Phys. Med. Biol.* **51** N349-56.
- Turner J.E. *et al.* 1988. Calculations for  $\beta$  dosimetry using Monte Carlo code (OREC) for electron transport in water. *Health Phys.* **5** 741–50.
- Uehara S., Nikjoo H., Goodhead D.T. 1992. Cross-sections for water vapour for the Monte Carlo electron track structure code from 10 eV to the MeV region. *Phys. Med. Biol.* **37** 1841–58.
- Uehara S., Nikjoo H. 2006. Monte Carlo simulation of water radiolysis for low-energy charged particles. *J. Radiat. Res.* **47** 69–81.
- Uusijärvi H. *et al.* 2009. Comparison of electron dose-point kernels in water generated by the Monte Carlo codes, PENELOPE, GEANT4, MCNPX, and ETRAN. *Cancer Biother. Radiopharm.* **24** 461–67.
- Verkhovtsev A., Traore A., Muñoz A., Blanco F., García G. 2017. Modeling secondary particle tracks generated by intermediate- and low-energy protons in water with the Low-Energy Particle Track Simulation code. *Radiat. Phys. Chem.* **130** 371–8.
- Villagrasa C., Francis Z., Incerti S. 2011. Physical models implemented in the Geant4-DNA extension of the Geant-4 toolkit for calculating initial radiation damage at the molecular level. *Radiat. Prot. Dosim.* **143** 214–8.
- Villegas F., Tilly N., Ahnesjö A. 2013. Monte Carlo calculated microdosimetric spread for cell nucleus-sized targets exposed to brachytherapy  $^{125}\text{I}$  and  $^{192}\text{Ir}$  sources and  $^{60}\text{Co}$  cell irradiation. *Phys. Med. Biol.* **58** 6149-62.

- Villegas F., Tilly N., Bäckström G., Ahnesjö A. 2014. Cluster pattern analysis of energy deposition sites for the brachytherapy sources  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  and  $^{60}\text{Co}$ . *Phys. Med. Biol.* **59** 5531–43.
- Villegas F., Tilly N., Ahnesjö A. 2015. Microdosimetric spread for cell-sized targets exposed to  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{192}\text{Ir}$  and  $^{125}\text{I}$  sources. *Radiat. Prot. Dosim.* **166** 365–8.
- Villegas F., Bäckström G., Tilly N., Ahnesjö A. 2016a. Energy deposition clustering as a functional radiation quality descriptor for modeling relative biological effectiveness. *Med. Phys.* **43** 6322–35.
- Villegas F., Ahnesjö A. 2016b. Reply to the comment on “Monte Carlo calculated microdosimetric spread for cell nucleus-sized targets exposed to brachytherapy  $^{125}\text{I}$  and  $^{192}\text{Ir}$  sources and  $^{60}\text{Co}$  cell irradiation”. *Phys. Med. Biol.* **61** 5103–6.
- Villegas F., Tilly N., Bäckström G., Ahnesjö A. 2016c. Corrigendum: Cluster pattern analysis of energy deposition sites for the brachytherapy sources  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  and  $^{60}\text{Co}$  (2014 *Phys. Med. Biol.* **59** 5531–43). *Phys. Med. Biol.* **61** 5883–6.
- Watanabe R., Rahmanian S., Nikjoo H. 2015. Spectrum of radiation-induced clustered non-DSB damage – A Monte Carlo track structure modeling and calculations. *Radiat. Res.* **183** 525–40.
- Watt D.E. 1994. Quantities for dosimetry of ionizing radiations in liquid water. Taylor & Francis, London.
- Wiklund K., Fernández-Varea J.M., Bengt K.L. 2011. A Monte Carlo program for the analysis of low-energy electron tracks in liquid water. *Phys. Med. Biol.* **56** 1985–2003.
- Wiklund K. 2012. Modeling of dose and sensitivity heterogeneities in radiation therapy. Thèse de doctorat, Stockholms Universitet, Stockholm, Suède.
- Wilson W.E., Miller J.H., Lynch D.J., Lewis R.R., Batdorf M. 2004. Analysis of low-energy electron track structure in liquid water. *Radiat. Res.* **161** 591–6.
- Zabihzadeh M., Moshirian T., Ghorbani M., Knaup C., Behrooz M.A. 2016. A Monte Carlo study on dose enhancement by homogeneous and inhomogeneous distributions of gold nanoparticles in radiotherapy with low energy X-rays. *J. Biomed. Phys. Eng.*

# Annexes

## Annexe A : Dose-point kernels

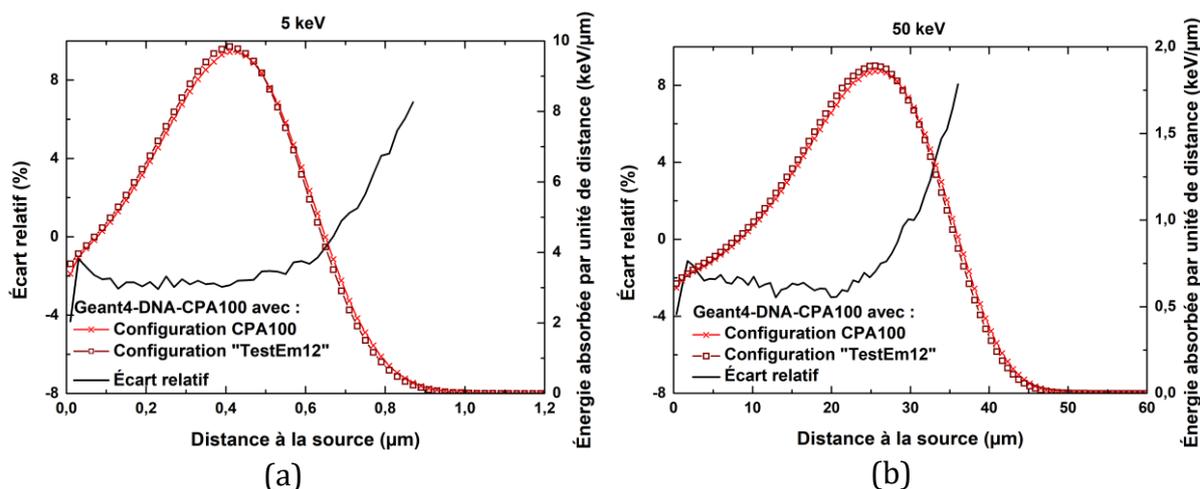


Figure A.1. DPK générés avec Geant4-DNA-CPA100 employant la configuration du code original CPA100 vs. configuration de « TestEm12 » (axe y de droite) et écarts relatifs (axe y de gauche) pour des électrons monoénergétiques dans l'eau liquide avec des énergies initiales : (a) 5 keV, (b) 50 keV.

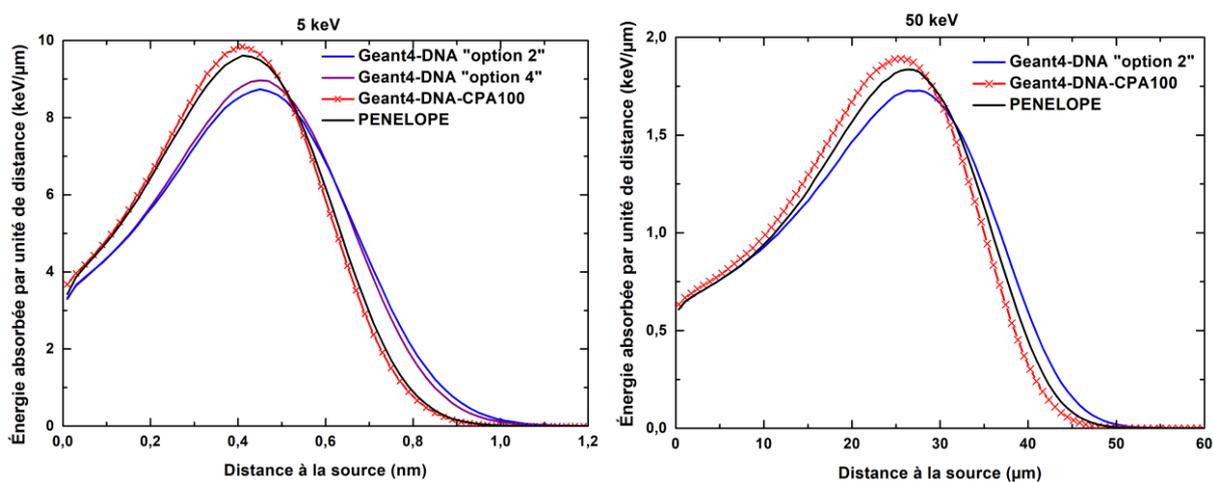


Figure A.2. DPK générés avec PENELOPE, Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100, dans l'eau liquide, pour des électrons monoénergétiques d'énergies initiales : (a) 5 keV, (b) 50 keV.

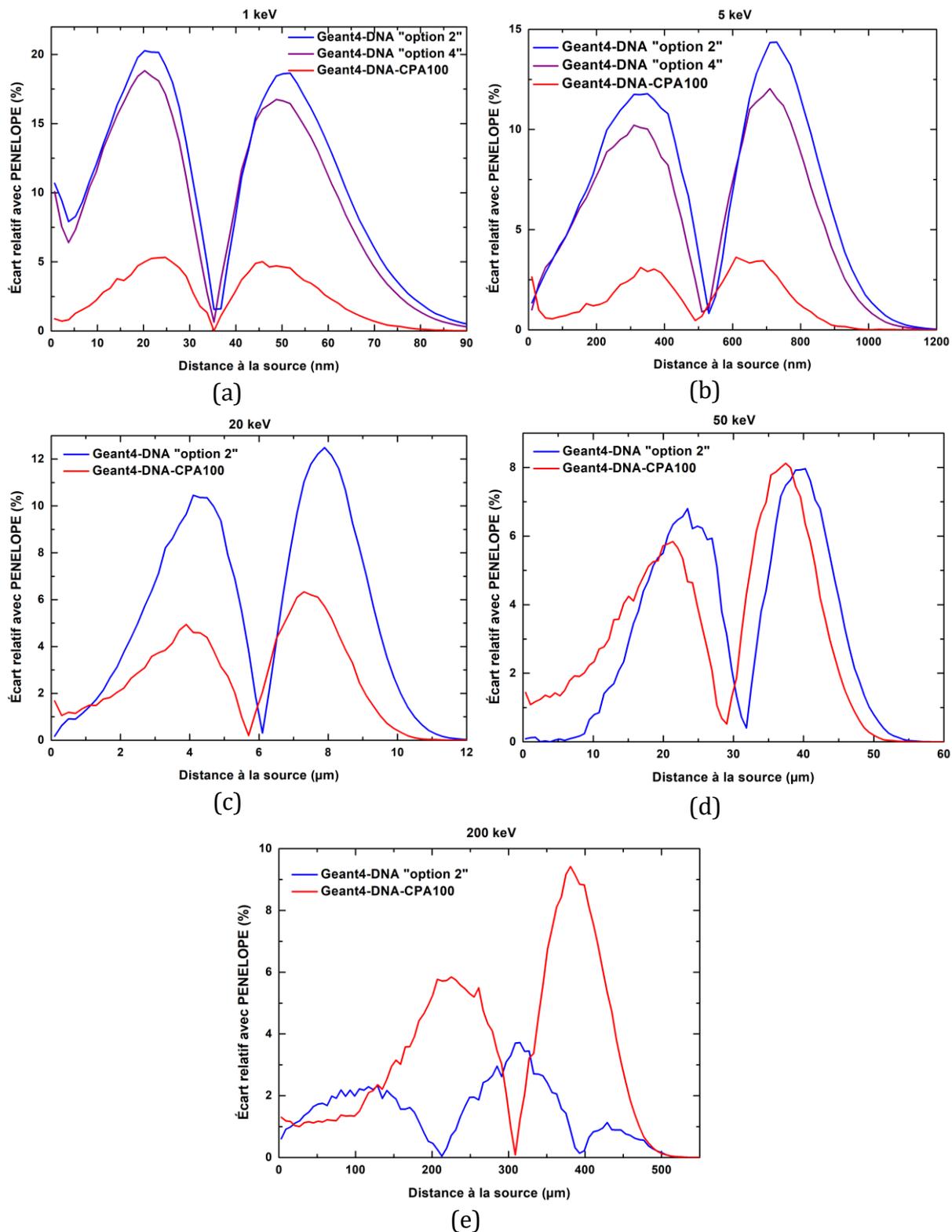


Figure A.3. Écarts relatifs des DPK calculés par Geant4-DNA « option 2 », « option 4 » et Geant4-DNA-CPA100 avec la référence PENELOPE, dans l'eau liquide, pour des électrons monoénergétiques d'énergies initiales : (a) 1 keV, (b) 5 keV, (c) 20 keV, (d) 50 keV et (e) 200 keV.

## Annexe B : Facteurs S

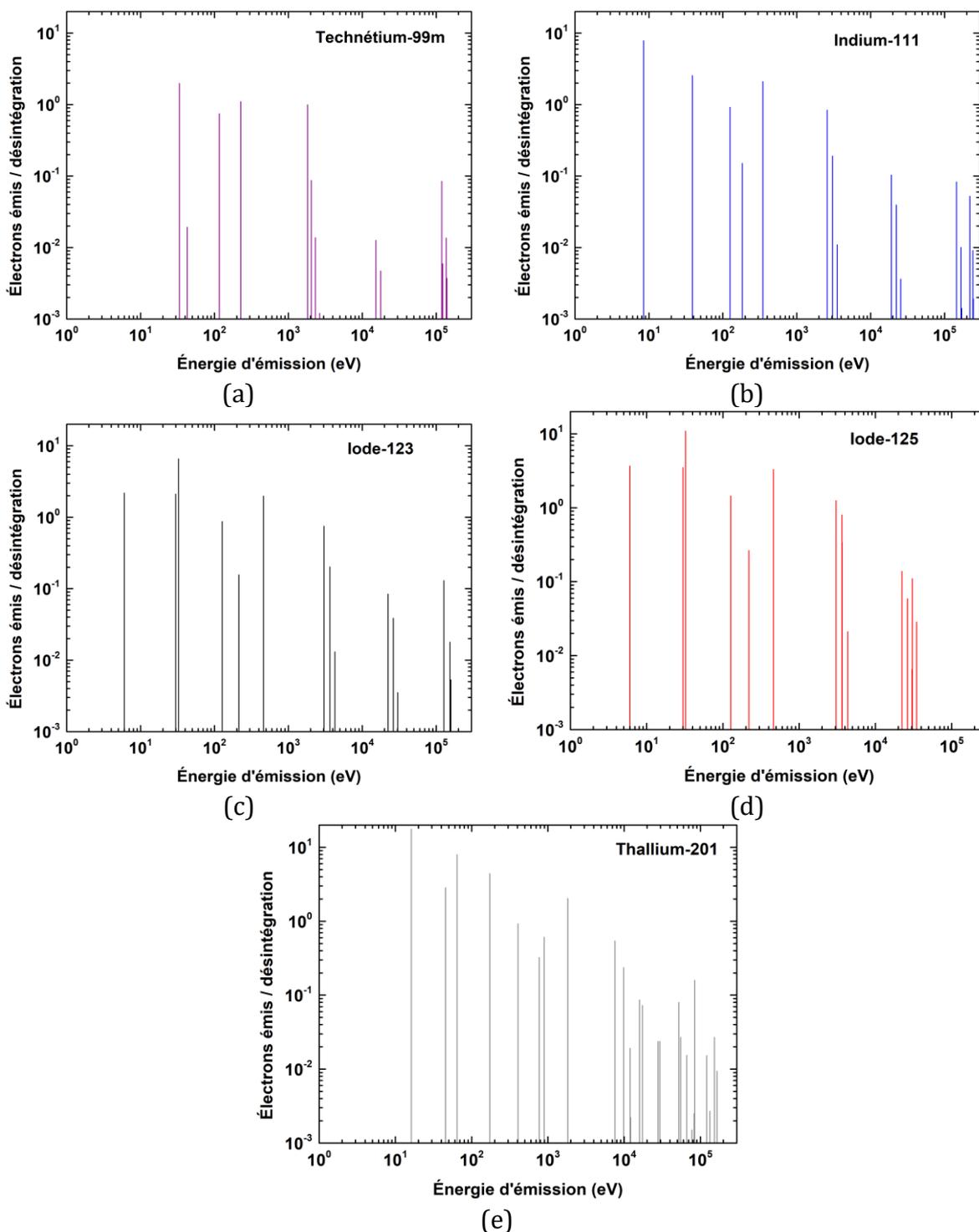


Figure B.1. Spectres d'émission électronique de différents émetteurs d'électrons Auger : (a) technétium-99m, (b) indium-111, (c) iode-123, (d) iode-125 et (e) thallium-201.

### Annexe C : MALC

D'après le formalisme du MIRD (Bolch *et al.* 1999), la dose absorbée dans un voxel cible  $k$ , notée  $D_{voxel_k}$ , générée par l'activité radioactive cumulée  $\tilde{A}_{voxel_h}$  (équivalente au nombre de désintégrations) dans les  $N_{voxels}$  voxels sources  $h$  est donnée par :

$$D_{voxel_k} = \sum_{h=0}^{N_{voxels}} \tilde{A}_{voxel_h} \cdot S_{voxel_k \leftarrow voxel_h} \quad (C.1)$$

Il est donc nécessaire de déterminer les facteurs  $S$  ainsi que l'activité cumulée. En ce qui concerne  $S_{voxel_k \leftarrow voxel_h}$ , il est spécifique à un radioisotope donné et représente la dose absorbée moyenne dans un voxel cible  $k$  par unité d'activité cumulée présente dans un voxel source  $h$ . Si on applique le formalisme du MIRD aux voxels :

$$S_{voxel_k \leftarrow voxel_h} = \frac{1}{M_{voxel_k}} \cdot \sum_i E_i \cdot Y_i \cdot \phi_{voxel_k \leftarrow voxel_h}(E_i) \quad (C.2)$$

$$S_{voxel_k \leftarrow voxel_h} = \frac{1}{M_{voxel_k}} \cdot \sum_i \Delta_i \cdot \phi_{voxel_k \leftarrow voxel_h}(E_i) \quad (C.3)$$

Où  $E_i$  est l'énergie moyenne par particule de type  $i$ ,  $Y_i$  le nombre de particules de type  $i$  par transition nucléaire,  $\Delta_i$  est le produit de ces deux dernières grandeurs (c'est-à-dire l'énergie moyenne des particules de type  $i$  par transition nucléaire),  $\phi_{voxel_k \leftarrow voxel_h}(E_i)$  est la fraction absorbée (fraction de la radiation d'énergie  $E_i$  émise depuis le voxel source  $h$  et absorbée dans le voxel cible  $k$ ) et  $M_{voxel_k}$  est la masse du voxel cible  $k$ . La fraction absorbée massique est définie comme le rapport entre la fraction absorbée et la masse du voxel cible  $k$  :

$$\Phi_{voxel_k \leftarrow voxel_h}(E_i) = \frac{\phi_{voxel_k \leftarrow voxel_h}(E_i)}{M_{voxel_k}} \quad (C.4)$$

Et alors :

$$S_{voxel_k \leftarrow voxel_h} = \sum_i \Delta_i \cdot \Phi_{voxel_k \leftarrow voxel_h}(E_i) \quad (C.5)$$

Concernant l'activité cumulée, si  $\tilde{A}_{voxel_h}$  est normalisée par l'activité initiale  $A_0$  et notée  $\tilde{a}_{voxel_h}$ , alors :

$$d_{voxel_k \leftarrow voxel_h} = \sum_{h=0}^{N_{voxels}} \tilde{a}_{voxel_h} \cdot S_{voxel_k \leftarrow voxel_h} \quad (C.6)$$

Où l'activité cumulée normalisée est reliée à l'activité normalisée  $a_{voxel_h}$  par :

$$\tilde{a}_{voxel_h} = \int_0^{\infty} a_{voxel_h}(t) \cdot dt = \frac{1}{A_0} \int_0^{\infty} A_{voxel_h}(t) \cdot dt \quad (C.7)$$

$$\tilde{a}_{voxel_h} = \int_0^{\infty} a_{voxel_h}(t=0) \cdot e^{-\lambda_{eff} \cdot t} \cdot dt \quad (C.8)$$

Avec  $\lambda_{eff} = \ln(2)/T_{eff}$  et la période effective  $T_{eff}$ , dépend de la période physique  $T_{phys}$  du radioisotope, ainsi que de la période biologique  $T_{biol}$  du vecteur :

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{phys}} + \frac{1}{T_{biol}} \quad (C.9)$$

et par conséquence :

$$\tilde{a}_{voxel_h} = \frac{1}{\ln(2)} \cdot T_{eff} = 1,443 \cdot T_{eff} \quad (C.10)$$

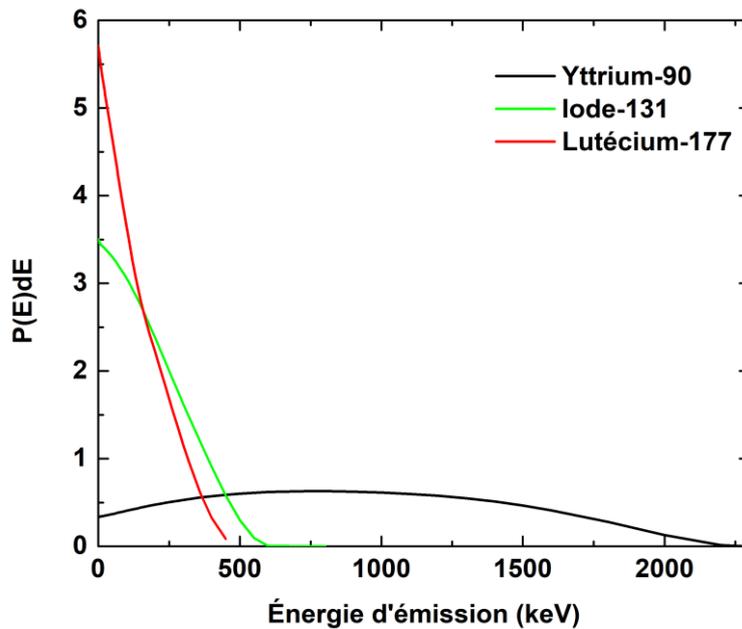


Figure C.1. Spectres d'émissions des particules  $\beta^-$  de l'yttrium-90, de l'iode-131 et du lutécium-177.

Tableau C.1. Doses absorbées dans le MALC J2 entier par unité d'activité initiale pour l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177, en considérant différentes périodes biologiques du rituximab.

Émetteur	Dose absorbée par unité d'activité initiale (cGy/Bq)		
	$T_{biol_{min}}$	$T_{biol_{moy}}$	$T_{biol_{max}}$
Yttrium-90	1,77	2,75	3,49
Iode-131	4,17	8,45	13,9
Lutécium-177	4,51	8,78	13,7

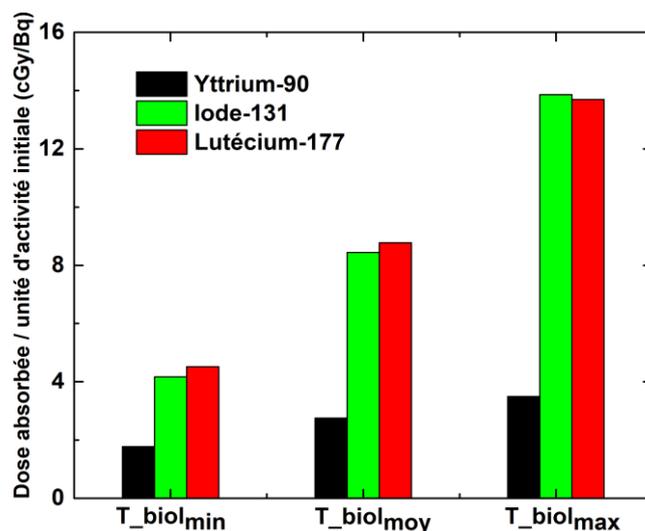


Figure C.2. Doses absorbées dans le MALC J2 entier par unité d'activité initiale pour l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177, en considérant différentes périodes biologiques du rituximab.

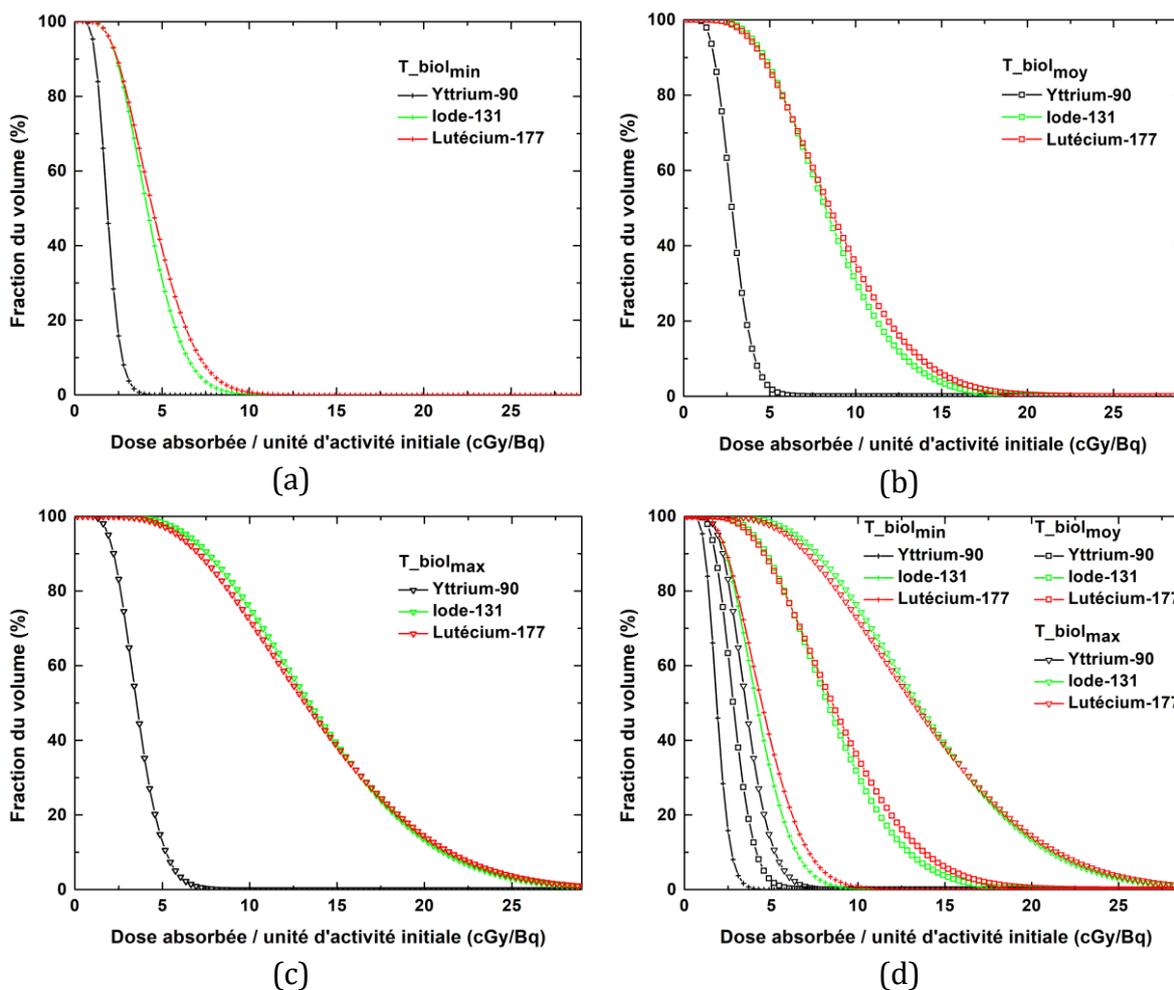


Figure C.3. Comparisons des HDVc par unité d'activité initiale pour le MALC J2 irradié par l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177 fixés sur le rituximab avec différentes périodes biologiques : (a) minimale, (b) moyenne, (c) maximale et (d) comparaison de toutes les périodes effectives.

Tableau C.2. Doses absorbées dans le MALC J10 entier par unité d'activité initiale pour l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177, en considérant différentes périodes biologiques du rituximab.

Émetteur	Dose absorbée par unité d'activité initiale (cGy/Bq)		
	$T_{biol_{min}}$	$T_{biol_{moy}}$	$T_{biol_{max}}$
Yttrium-90	0,09	0,14	0,18
Iode-131	0,12	0,25	0,40
Lutécium-177	0,11	0,21	0,32

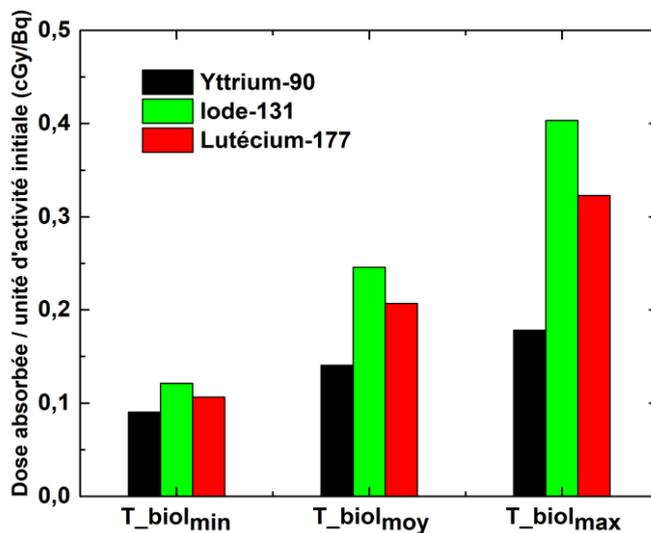


Figure C.4. Doses absorbées dans le MALC J10 entier par unité d'activité initiale pour l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177, en considérant différentes périodes biologiques du rituximab.

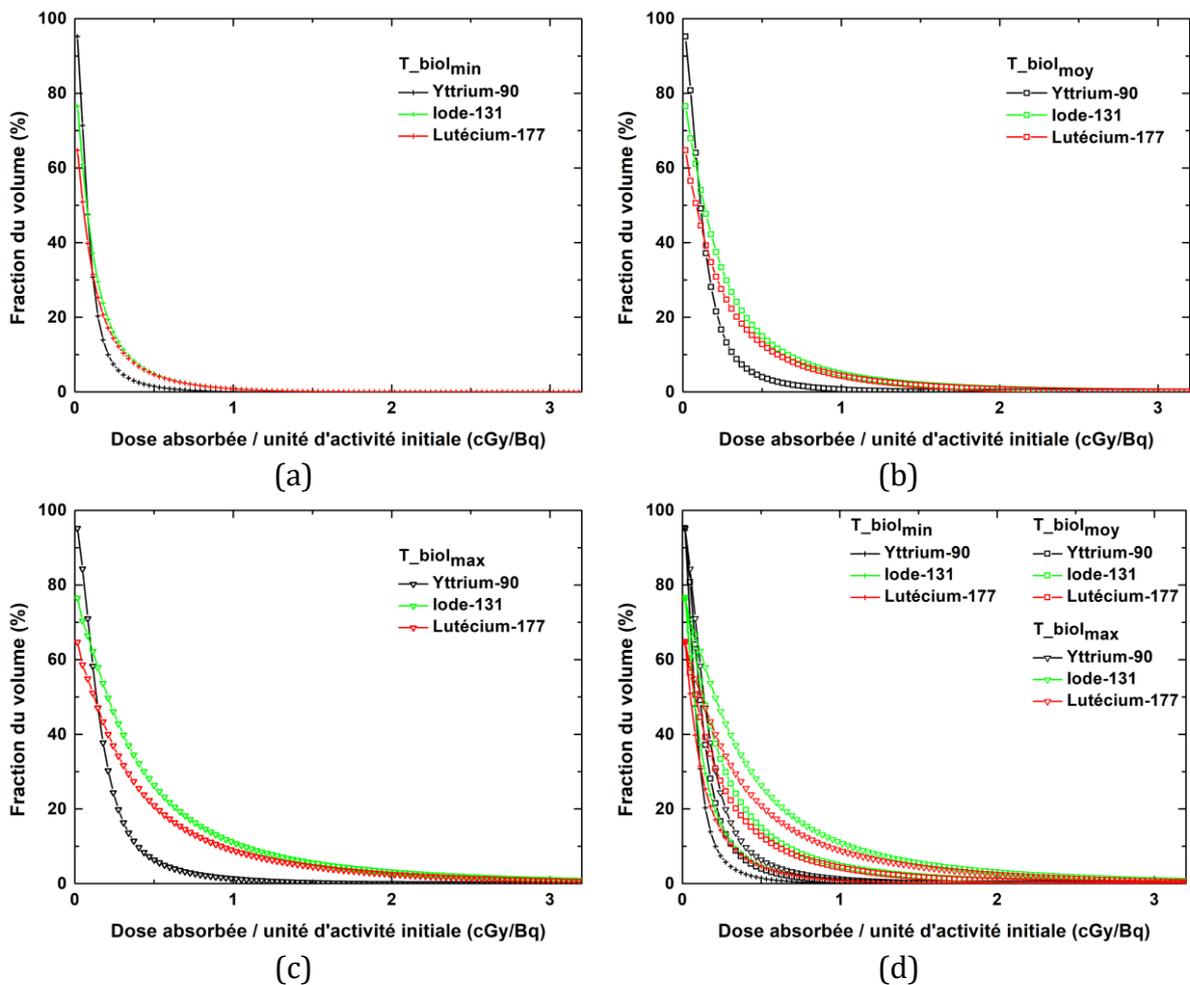


Figure C.5. Comparaisons des HDVc par unité d'activité initiale pour le MALC J10 irradié par l'yttrium-90, l'iode-131 et le lutécium-177 fixés sur le rituximab avec différentes périodes biologiques : (a) minimale, (b) moyenne, (c) maximale et (d) comparaison de toutes les périodes effectives.

# Production scientifique

## Publications

Bordes J., Incerti S., Lampe N., Bardiès M., Bordage M.C. 2017. Low-energy electron dose-point kernel simulations using new physics models implemented in Geant4-DNA. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **398** 13-20.

Bordage M.C., Bordes J., Edel S., Terrissol M., Franceries X., Bardiès M., Lampe N., Incerti S. 2016. Implementation of new physics models for low energy electrons in liquid water in Geant4-DNA. *Phys. Med.* **32** 1833-40.

## Conférences

Bordes J., Incerti S., Rossi C., Bordenave J., Bezombes C., Bardiès M., Bordage M.C. 2017. Monte-Carlo modelling of energy deposition within a realistic 3D model of follicular lymphoma. *EANM*, Vienne, Autriche.

Bordes J., Incerti S., Bardiès M., Bordage M.C. 2016. Monte Carlo simulation of electron dose-point kernels using new Geant4-DNA low-energy cross-section models for liquid water. *SFPM Workshop: Radiotherapy Modelling*, Luz-Saint-Sauveur, France.

Bordes J., Incerti S., Bordage M.C. 2016. Simulation of electron dose-point kernels & S-values using new Geant4-DNA low-energy cross-section models for liquid water. *Geant4-DNA Collaboration Meeting*, Toulouse, France.

Bordes J., Incerti S., Bordage M.C. 2015. Activities at CRCT - Implementation of CPA100 cross-sections in Geant4-DNA. *Geant4-DNA Collaboration Meeting*, Toulouse, France.

Bordes J., Bordage M.C., Bardiès M., Incerti S. 2015. Integration and verification of a new set of physical models into Geant4-DNA for low energy electron transport. *LARD*, Gradignan, France.

Barberet P., Incerti S., Lacroix R., Bordes J., Muggiolu G., Simon M., Devès G., Sez nec H. 2015. Ionizing effects at the cellular scale: modelling realistic geometries. *Workshop Cancer & Technologies pour la Santé*, Toulouse, France.



## Abstract

During this PhD thesis, new developments have been brought to Geant4-DNA step-by-step Monte Carlo code. They were used to study low-energy electron interactions in liquid water – the major component of living organisms. The accuracy of results obtained through Monte Carlo code is limited by the validity of their cross sections. CPA100 is another step-by-step Monte Carlo code. It is equipped with ionization, electronic excitation and elastic scattering cross sections. However, these cross sections are calculated according to methods independent of those used for Geant4-DNA cross section calculations, which consisted of two original physics models: “option 2” and its improvement, “option 4”. Moreover, in some cases CPA100 cross sections are in better agreement with experimental data.

Therefore, the first objective of this research was to implement CPA100 cross sections into Geant4-DNA in order to give users the choice of alternative physics models, known as Geant4-DNA-CPA100. They have been available to users since July 2017.

The verification of the correct implementation of these physics models within Geant4-DNA involved a comparison of different fundamental quantities between Geant4-DNA-CPA100 and CPA100 and extremely similar results were obtained. For instance, a very good agreement was highlighted between the calculations of the track length and the number of interactions.

Consequently, the impact of cross sections was assessed using the original Geant4-DNA physics models (“option 2” and “option 4”), the alternative Geant4-DNA-CPA100 physics models and PENELOPE code for calculations of useful quantities in nuclear medicine, such as dose-point kernels (DPKs for monoenergetic electrons) and S values (for monoenergetic electrons and Auger electron emitters). With regards to DPK calculations, Geant4-DNA with “option 2” and “option 4” physics models were in close agreement, showing a systematic difference with Geant4-DNA-CPA100, which in turn were close to those calculated with PENELOPE code. For S value calculations, however, Geant4-DNA results were in good agreement with Geant4-DNA-CPA100.

Finally, in the context of radioimmunotherapy, energy depositions were mapped. Such simulations are usually performed assuming spherical tumor geometries and uniform monoclonal antibody distributions. Realistic data was extracted from an innovative 3D follicular lymphoma model incubated with antibodies. Energy depositions were calculated for Auger electron ( $^{111}\text{In}$  and  $^{125}\text{I}$ ) and  $\beta^-$  particle ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$  and  $^{177}\text{Lu}$ ) emitters. It was demonstrated that  $\beta^-$  particle emitters delivered more energy and irradiated greater volume than Auger electron emitters. The most effective  $\beta^-$  particle emitter depends on the size of the model that is used.

**Keywords:** Monte Carlo modeling, electronic cross sections, dose-point kernels, S values, molecular radiotherapy.

## Résumé

Ce travail de thèse nous a mené à apporter de nouveaux développements au code Monte-Carlo de simulation détaillée Geant4-DNA pour étudier les interactions des électrons de basse énergie dans l'eau liquide, principal constituant des organismes biologiques. La précision des résultats obtenus avec les codes Monte-Carlo repose sur le réalisme de leurs modèles physiques : les sections efficaces. CPA100 est un autre code Monte-Carlo de structure de trace. Il dispose de sections efficaces d'ionisation, d'excitation électronique et de diffusion élastique dont les méthodes de calculs sont indépendantes de celles utilisées pour les sections efficaces de Geant4-DNA (modèles physique « option 2 » et son amélioration « option 4 »). De plus, les sections efficaces de CPA100 sont en meilleur accord avec certaines données expérimentales.

Nous avons implémenté les sections efficaces de CPA100 dans Geant4-DNA pour offrir aux utilisateurs l'opportunité d'utiliser des modèles physiques alternatifs désignés Geant4-DNA-CPA100. Ils sont disponibles en libre accès dans la plateforme Geant4 depuis juillet 2017.

La vérification de l'implémentation correcte de ces modèles physiques dans Geant4-DNA a consisté à comparer la simulation de plusieurs grandeurs fondamentales obtenues avec Geant4-DNA-CPA100 et CPA100 et des résultats très similaires ont été obtenus. Par exemple, un excellent accord entre les longueurs de trajectoire et les nombres d'interactions a été mis en évidence.

Puis, nous avons évalué l'impact des sections efficaces en utilisant les modèles physiques originaux de Geant4-DNA (« option 2 » et « option 4 »), Geant4-DNA-CPA100 et le code PENELOPE, pour obtenir des grandeurs d'intérêt pour des calculs dosimétriques : les « dose-point kernels » (DPK, pour des électrons monoénergétiques) et les facteurs S (pour des électrons monoénergétiques et des émetteurs d'électrons Auger). Les calculs de DPK de Geant4-DNA avec les modèles physiques « option 2 » et « option 4 » sont similaires et une différence systématique a été mise en évidence avec Geant4-DNA-CPA100. Les DPK calculés par ce dernier ont montré un bon accord avec le code PENELOPE. Les facteurs S obtenus avec Geant4-DNA « option 2 » sont globalement proches de Geant4-DNA-CPA100.

Enfin, nous avons cartographié les dépôts d'énergie dans un contexte de radioimmunothérapie. De telles simulations sont habituellement réalisées en considérant des tumeurs sphériques et des biodistributions uniformes d'anticorps monoclonaux. Nous avons extrait des données plus réalistes d'un modèle 3D innovant de lymphome folliculaire, incubé avec des anticorps. Les dépôts d'énergie ont été calculés pour différents émetteurs d'électrons Auger ( $^{111}\text{In}$  et  $^{125}\text{I}$ ) et de particules  $\beta^-$  ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$  et  $^{177}\text{Lu}$ ). Ces calculs ont montré que les émetteurs de particules  $\beta^-$  délivrent plus d'énergie et irradient une plus grande fraction du volume que les émetteurs d'électrons Auger. L'émetteur de particule  $\beta^-$  le plus efficace dépend de la taille du modèle qui est utilisé.

**Mots-clés :** modélisation Monte-Carlo, sections efficaces électroniques, dose-point kernels, facteurs S, radiothérapie interne vectorisée.