



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **15 septembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame TESSARO Verónica**

Titre de la thèse : « *Dépôt d'énergie de rayonnement ionisant dans des systèmes d'intérêt biologique. Etude de la structure des traces des hadrons et application en dosimétrie pour l'hadronthérapie* »



Résumé

Les rayonnements (radiations) ionisants s'emploient actuellement pour le traitement de différentes maladies, parmi lesquelles le cancer, qui présente une haute incidence dans le monde entier. La radiothérapie emploie des faisceaux externes de radiations ionisantes dans le but d'éliminer les cellules cancéreuses tout en réduisant au minimum les dommages aux tissus sains. On appelle "Radiothérapie conventionnelle", la radiothérapie qui utilise des faisceaux de photons ou d'électrons. Par ailleurs, l'Hadronthérapie utilise des faisceaux de hadrons rapides (particules composées de quarks) tels que des protons, des neutrons ou des ions légers. Les faisceaux d'ions rapides ont un profil de dose complètement différent de celui des photons et des électrons. En effet, il se caractérise par la présence d'un "plateau" où la dose déposée se maintient pratiquement constante jusqu'à une profondeur bien définie, appelé le "Pic de Bragg" : en aval de ce pic, la dose tombe rapidement à zéro dans le cas des protons, ou à des valeurs infimes pour les particules alpha ou ions carbone. Cette particularité, associée à la faible diffusion latérale, permet d'obtenir une balistique très précise. Ces caractéristiques associées aux propriétés radiobiologiques et physiques du rayonnement utilisé, constituent le principal avantage de l'hadronthérapie par rapport à la radiothérapie conventionnelle pour certains traitements déterminés.

Il existe de nombreux centres dans le monde qui utilisent des faisceaux de protons et d'ions légers, aux États-Unis, en Europe, en Asie et en Afrique. Plus particulièrement, la France a été un pays précurseur de l'Hadronthérapie par faisceaux de protons. En effet, de nombreuses équipes de recherche françaises participent à son développement et son implantation via des projets nationaux et internationaux. Par ailleurs, en Argentine, le Centre Argentin de Protonthérapie, en cours de construction, disposera de technologies d'avant-garde en protonthérapie et radiochirurgie ainsi qu'en imagerie de diagnostique. Ce centre disposera à la fois d'un secteur spécialisé en recherche fondamentale et appliquée et d'un secteur dédié au développement technologique.

Afin d'obtenir une prévision correcte des résultats cliniques en radiothérapie, il est nécessaire d'avoir une connaissance précise de la dose absorbée par le tissu biologique. Des erreurs de calcul représentent des risques sérieux pour la santé du patient. En accord avec les recommandations du ICRU et d'autres protocoles internationaux de l'Agence internationale de l'Energie Atomique (IAEA), les imprécisions en dosimétrie

clinique ne doivent pas excéder 3%. La détermination de la dose selon des protocoles de références est très importante dans le domaine clinique afin de garantir une dose physique (énergie absorbée par unité de masse) précise et uniforme. Les appareils utilisés (dosimètre) sont calibrés dans des laboratoires de catégories primaires ou secondaires. Ensuite, ceux-ci sont transférés aux cliniques de radiothérapie possédant des faisceaux de même qualité (type de particule et énergie). Actuellement, les laboratoires d'étalonnage nationaux ou internationaux ne produisent pas de faisceaux de calibrage de protons et d'ions pour l'Hadronthérapie. Etant donnée cette limitation, des méthodes alternatives ont été développées comme le étalonnage des dosimètres en conditions de référence en utilisant des faisceaux de photons et en appliquant ensuite un facteur correctif prenant en compte les différences entre les faisceaux.

Conformément au formalisme prévu par le protocole utilisé actuellement dans les cliniques d'hadronthérapie (TRS-398 IAEA 2000), la dosimétrie de référence doit se réaliser dans de l'eau liquide en utilisant des chambres d'ionisations avec de l'air à l'intérieur et un électromètre pour recueillir des électrons. Pour convertir en dose dans l'eau liquide, la mesure du courant par l'électromètre, on applique de facteurs de conversion qui dépendent des propriétés physiques de l'interaction de la radiation avec les molécules du milieu. Les facteurs les plus pertinents sont le *quotient de pouvoir d'arrêt eau/air* et la *valeur W*, car ils peuvent être liés à la dose par modélisation. Par conséquent, une incertitude sur leur valeur se traduit en incertitude sur la dose estimée. La IAEA estime qu'une incertitude générale de la dose d'environ 2 % pour les faisceaux de protons et de 3% pour les faisceaux d'ions carbone, sont élevées en comparaison avec l'incertitude de 1 % pour les faisceaux de photons.

L'objectif principal de cette thèse est d'étudier les paramètres physiques dont la mésestimation conduit à des incertitudes de dosimétrie de référence en Hadronthérapie.

Pour aborder cette tâche complexe, il est nécessaire d'étudier la trace des ions dans des milieux d'intérêt en appliquant des méthodes qui prennent en compte la nature aléatoire de l'interaction radiation-matière, telles que les simulations Monte Carlo. Le calcul de ces paramètres nécessite une connaissance profonde et détaillée des sections efficaces de toutes les interactions inélastiques des particules chargées avec la matière. Les différents modèles théoriques qui décrivent les processus d'ionisation direct (simple et multiple) et d'excitation électronique sont présentés aux chapitres 2 et 3 pour, respectivement, l'impact d'électrons et d'ions. Les milieux d'intérêt pour cette Thèse sont: l'eau à l'état liquide et gazeux, ainsi que le diazote et le dioxygène, car ils sont les principaux composants de l'air. Aussi bien pour les ions que pour les électrons, l'ionisation est le processus inélastique dominant aux énergies d'impacts considérées ici. Dans le cas d'impact d'électrons, nous avons utilisé le modèle développé par Kim et Rudd pour calculer la section efficace d'ionisation, connu comme le modèle Binary-Encounter-Bethe (BEB) (Kim, Rudd (1994) étant donné qu'il s'agit d'un modèle très simple et largement utilisé (Incerti et al. (2018)). On a proposé une extension de ce modèle à des énergies relativistes, le modèle RBEB (Kim et al. (2000)), et étudié une approximation d'énergie cinétique du projectile comme proposé par Plante, Cucinotta (2008). Nous avons observé un très bon accord entre le modèle théorique relativiste et l'approximation. Ces courbes se séparent des courbes non relativistes à partir des 20 keV comme on pouvait s'y attendre. Dans le cas des sections efficaces d'excitations électroniques il y a très peu de modèles théoriques décrits dans la littérature et encore moins de données expérimentales. Nous avons appliqué le modèle semi-empirique de Green et Stolarsky pour tous les milieux et nous l'avons comparé avec d'autres pour l'eau liquide et la vapeur, en extrapolant aux énergies d'impact plus hautes via une étude de comportement asymptotique. Au chapitre 2 nous analysons aussi l'émission multiélectronique résultante du processus d'émission Auger, comme conséquence de l'ionisation directe d'un électron de l'orbitale K des atomes qui composent les molécules à l'étude.

Dans le chapitre 3, nous étudions les sections efficaces pour l'impact de protons et d'ions carbone. Dans le cas d'une ionisation simple, nous utilisons deux modèles: celui développé par Rudd et al. (1992) pour l'impact des protons et le modèle mécanique quantique d'onde distordue CDW-EIS (Rivarola et al. (2013); Stolterfoht et al. (1997)). Ce dernier est un modèle à deux centres coulombiens (l'ion et la molécule ionisée), qui permet d'étudier les sections efficaces simplement différentielles comme l'autre modèle, mais aussi les sections efficaces doublement différentielles en fonction de l'angle et de l'énergie de l'électron émis. Nous l'avons également étendu au domaine relativiste, manifeste au-delà de 50 MeV/u, via la correction de l'énergie cinétique. Ainsi, le modèle peut s'appliquer à l'Hadronthérapie jusqu'à 250 MeV pour les protons et

400 MeV/u pour les ions carbone). Dans le cas de l'excitation électronique, il n'existe pas de données expérimentales ni de modèles théoriques développés pour le cas d'impact d'ions rapides sur l'eau ou sur l'air. Dans ce cas, nous avons utilisé les sections efficaces élaborées grâce à des données expérimentales obtenues par l'impact de photons et d'électrons, après un recalage sur la vitesse des ions incidents. Cette application est valable dans le cas des énergies intermédiaires et hautes. Finalement, les sections efficaces d'excitations électroniques apparaissent comme une source importante d'incertitude, en particulier, pour les ions de la zone distale des tumeurs.

Dans le cas d'impact de protons et d'ions légers, les processus d'ionisation multiples directes et post-collisionnels (émission d'électrons suite au processus Auger, Coster-Kronig ou shake-off) doivent être considérés. Dans le chapitre 3 sont présentés deux modèles théoriques simples développés dans le cadre du Modèle d'Électron Indépendant. Nous avons utilisé une statistique multinomiale avec des probabilités d'ionisation simple modélisées par des fonctions exponentielles décroissantes. Ces dernières sont des fonctions du paramètre d'impact de l'ion et leurs paramètres sont ajustés pour retrouver les sections efficaces d'ionisation simple calculées théoriquement pour chaque orbital atomique ou moléculaire. Nous l'avons d'abord appliqué à l'atome de néon (10 électrons). En effet, comme le néon, la molécule d'eau est fortement monocentrique et contient 10 électrons [Galassi PRA 2007, Galassi soumis 2022]. La deuxième modélisation concerne le monoxyde de carbone et le diazote, pour lesquels les états moléculaires sont considérés pour l'ionisation multiple [Tessaro SHIM 2018]. Les résultats obtenus pour double ionisation sont en accord avec les données expérimentales.

Dans le chapitre 4, sont décrits en détail les codes de transport Monte Carlo MDM (Tessaro et al. (2019); Poignant, et al. (2020)) et MDM-Ion MDM-Ion (Tessaro et al. p(2021)) utilisés et optimisés pour le calcul des paramètres physiques étudiés dans cette Thèse. Le code MDM considère des électrons et des photons comme projectiles pour une diverse gamme d'éléments: H_2O , SiO_2 , Au. Ce code a la capacité de simuler événement par événement l'histoire de la particule initiale incidente et des électrons générés dans les différents processus lors de l'interaction avec le milieu. Nous avons étendu ce code dans le cadre de cette Thèse afin d'étudier d'autres cibles d'intérêt pour le domaine médical, comme l'eau gazeuse et les molécules qui composent l'air, le diazote et le dioxygène), à partir des sections efficaces étudiées au chapitre 2. Nous avons également étendu ce code (MDM-Ion) pour des impacts d'ions, tel que les protons et les ions carbone, à partir des sections efficaces décrites au chapitre 3. Ceci permet de simuler des traces d'ions dans le domaine des moyennes et hautes énergies.

Le chapitre 5 présente l'étude des paramètres physiques pertinents dans la dosimétrie de référence (les pouvoirs d'arrêt et les valeurs W), pour des impacts d'électrons et d'ions. Nous avons calculé les pouvoirs d'arrêt massiques selon deux méthodes: d'une part via l'Approximation du Ralentissement Continu (Continuous Slowing Down Approximation CSDA). D'autre part, via la version MDM-Ion de la simulation Monte-Carlo. Les résultats obtenus montrent un bon accord entre les deux méthodes de calcul utilisées et les valeurs recommandées par NIST, ICRU REPORT 37 (1984); ICRU REPORT 49 (2015) et ICRU REPORT 90 (2016) pour la dosimétrie clinique.

La valeur W est le ratio moyen entre le nombre d'ionisations créées par un projectile (électron ou ion) jusqu'à arrêt de ce dernier et l'énergie de ce projectile. Il a été observé expérimentalement que cette valeur présente un comportement asymptotique constant à hautes énergies (IAEA TRS-398 (2000)). Cependant, ces données expérimentales sont très limitées en particulier pour le cas d'impact de protons et d'ions lourds. Les protocoles internationaux recommandent des valeurs constantes, indépendamment de la qualité du faisceau (charge et énergie). Cependant, ces recommandations sont basées sur un nombre restreint de valeurs expérimentales mesurées en gaz noble par collision d'électrons et d'ions légers. C'est pour cela qu'il est nécessaire d'étudier plus en détails et en profondeur son comportement dans tout la gamme d'énergie.

Dans le chapitre 5 nous avons calculé les valeurs W pour des électrons incidents. Pour les ions incidents, nous avons calculé le w différentiel (w) correspondant au dérivé du nombre d'ionisations par rapport à l'énergie perdue par le projectile. Pour les hautes énergies, W et w présentent une valeur constante. Les résultats obtenus par Monte Carlo pour les deux projectiles, électrons et protons, sont en accord dans ce domaine avec la méthode CSDA. Nous avons constaté que W et w sont très sensibles aux sections efficaces et notamment aux sections efficaces d'excitation. De plus, nous avons constaté un écart

atteignant 4% si l'on prend en compte ou non l'émission Auger. D'autre part, l'approximation relativiste ne modifie pas considérablement ce paramètre comme il était attendu, du fait que le rapport entre les sections efficaces d'ionisations et d'excitations ne sont pas affectées par l'extension relativiste. Les résultats obtenus pour l'eau sont proches et ils ont le même comportement asymptotique que les résultats obtenus grâce aux autres codes de simulation largement utilisés dans la littérature en dosimétrie, microdosimétrie et des recherches en radiobiologie. Les valeurs obtenues pour l'air, comme combinaison de diazote et de dioxygène, par la simulation Monte Carlo diffèrent des valeurs recommandées dans les protocoles de dosimétrie de 6% approximativement. Cette différence est élevée au regard des critères d'incertitude sur le calcul de la dose. A l'avenir, il serait pertinent d'introduire d'autres paramètres qui peuvent avoir un impact sur le protocole de calibration dosimétrique, par exemple la géométrie des chambres d'ionisations, la tension de polarisation, le débit de dose, etc.

Notons enfin que dans le domaine d'énergie étudié ici, le paramètre charge de l'ion incident n'a pas d'impact. Ceci était attendu pour les hautes énergies, en revanche, des études complémentaires seraient nécessaires à basses énergies, domaine pertinent dans la zone distale des tumeurs.