
Interactions particules chargées *matière et dosimétrie*

I. Interaction des particules chargées avec la matière

I.1. Passage des particules chargées dans la matière

Le processus principal par lequel une particule chargée perd son énergie en passant à travers la matière est l'interaction avec les électrons atomiques par la force de Coulomb. Quand le travail nécessaire pour exciter ces électrons, ce processus peut être regardé comme un processus élastique. Le processus d'interaction avec le noyau atomique lui aussi cause une perte d'énergie des particules chargées mais d'une moindre importance. Cependant, ce processus a une grande importance dans la diffusion de ces particules dans un milieu matériel. L'enlèvement direct des électrons est appelé l'ionisation primaire ; les électrons ainsi produits peuvent aussi produire d'autres ionisations ou une ionisation secondaire. Quand la particule incidente devient incapable d'ioniser davantage ; on dit qu'elle a atteint la fin de son parcours ou son range dans le milieu (Belbachire ,2010).

I.2. Interaction des particules chargée légère avec la matière

I.2.1. Les électrons

Les électrons sont des particules légères porteuses d'une charge électrique élémentaire, négative pour les négatons et positive pour les positons (Jimonet, 2007). Il existe deux principaux mécanismes de perte d'énergie par les électrons : les pertes ionisantes ou collisionnelles et les pertes radiatives ou bremsstrahlung. Le principal processus de perte d'énergie lorsque les électrons traversent la matière implique des collisions avec d'autres électrons. Comme ils ont la même masse, les pertes d'énergie peuvent être assez importantes et les changements de direction peuvent également être assez importants. Puisque les électrons ne peuvent pas être distingués, on suppose que l'électron qui quitte la collision avec le plus d'énergie est l'électron incident d'origine. Cela signifie que l'échange d'énergie maximal serait la moitié de l'énergie d'origine. De plus, en raison de la faible masse de l'électron, il peut également interagir avec le champ électrique des noyaux et être décéléré si rapidement qu'une partie de son énergie peut être rayonnée. Ceci est appelé bremsstrahlung et est le principal processus responsable de la production de rayons X lorsqu'un faisceau d'électrons frappe une cible (Dance ,2014). Dans le cas d'une interaction électron-électron, Il en existe deux types : l'ionisation et l'excitation, (Figure I.1).

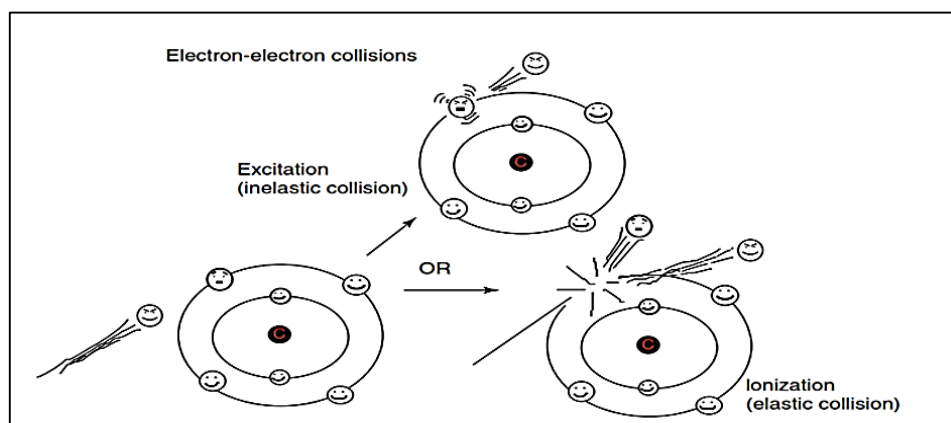


Figure (I.1) : Excitation et ionisation d'un atome (Chang ,2014).

I.2.1.1. Parcours des rayonnements électroniques

Les électrons ont une trajectoire très sinueuse : en effet, on observe généralement une déviation lors de chaque mode d'interaction (ionisation, excitation, freinage). Certains peuvent même subir une déviation de 180° (phénomène de rétrodiffusion). Pour caractériser la trajectoire d'électrons ou de rayonnements électroniques, deux grandeurs peuvent être définies, le parcours et la portée (Figure I.2) (Jimonet, 2007).

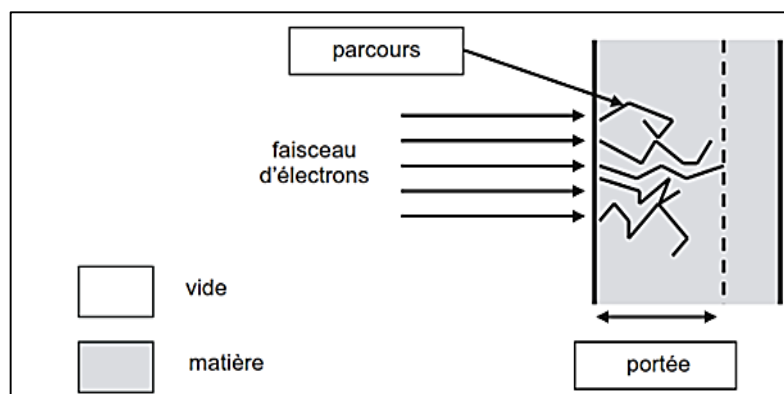


Figure (I.2) : Parcours et portée d'un faisceau d'électrons (Jimonet, 2007).

I.2.2. Les positrons

Tout ce qui a été écrit précédemment s'applique aussi bien aux négatons qu'aux positons. Une particularité importante apparaît cependant dans le cas des positons lorsqu'ils ont perdu la totalité de leur énergie cinétique. Au repos, le positon s'associe à un électron négatif et ces deux particules se dématérialisent. Ce phénomène d'annihilation de la matière s'accompagne de l'émission de deux rayonnements électromagnétiques (Figure I.3). Les lois générales de la conservation de l'énergie et de l'impulsion appliquées à l'annihilation montrent

que ces deux rayonnements X d'énergie 511 keV sont émis dans des directions opposées (angle de 180°) (Jimonet ,2007).

Tout écran utilise pour absorber des positons (β^+) devient donc une source secondaire de rayonnements X monoenergetiques (511 keV) dont le nombre est deux fois plus important que celui des positons absorbes. Dans une optique de radioprotection, il conviendra de tenir compte de ce phénomène (Jimonet ,2007).

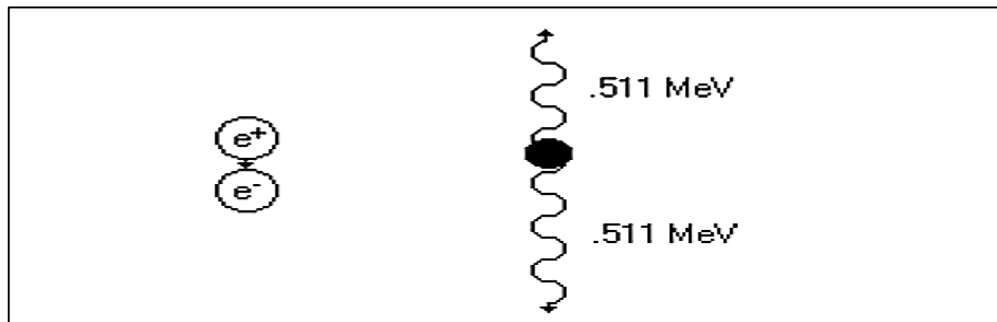


Figure (I.3) : Phénomène d'annihilation de la matière (MURSHED ,2019).

1.3. Interaction des particules chargées lourdes avec la matière

Dans le cas de particules chargées lourdes, c'est-à-dire à partir du proton, de masse m_p , et pour des énergies cinétiques supérieures au MeV, on observe un ralentissement des particules sans déviation (sauf le cas beaucoup moins probable d'interaction avec un noyau du milieu, ce qui a quand même permis à Ernest Rutherford de prouver l'existence du noyau atomique). On conclut que la particule perd progressivement son énergie en la transférant aux électrons du milieu. Ce transfert d'énergie peut se faire par excitation, lorsqu'il est inférieur au potentiel d'ionisation I , ou ionisation des atomes du milieu (LAFORGE ,2005). Ces interactions ralentissent la pénétration de la particule dans la cible. Ils existent plusieurs modes d'interactions des ions avec la matière (Zahra ,2011) :

- Les collisions élastiques (avec les noyaux des atomes de la cible).
- Les collisions inélastiques nucléaires (conduisant à la fragmentation des ions).
- Les collisions inélastiques électroniques (avec les électrons des atomes de la cible).

1.3.1. La physique de transport des protons

Les interactions protons-matière sont à la base du potentiel balistique de ces faisceaux, en particulier par leur caractéristique d'ionisation en fin de parcours et par leur faible diffusion. Les protons incidents sont des particules chargées, relativement lourdes par rapport aux

électrons (la masse du proton est 1836 fois la masse de l'électron). En fonction de leur énergie (parfois représentée par leur vitesse), ils peuvent interagir par différents mécanismes avec le milieu : collisions inélastiques ou élastiques, avec les noyaux, les électrons et, pour certains processus, avec l'ensemble de l'atome (Mazal ,1996).

a) Les interactions inélastiques

Les interactions inélastiques avec les noyaux provoquent, soit une déflexion importante du proton incident, avec production de rayonnement de freinage, soit une réaction nucléaire. Dans ce dernier cas, des réactions (p, n), (p, d), la production de noyaux instables et d'autres processus conduisent à la disparition du proton incident, à la production de neutrons et de noyaux de recul, ainsi qu'à l'activation du milieu ralentisseur. Ces interactions sont à l'origine des mesures particulières de radioprotection. La proportion des réactions nucléaires lors du passage d'un faisceau de protons dans la matière peut être estimée en mesurant la diminution de la fluence des protons (nombre de particules qui traversent par unité de surface) à différentes profondeurs dans le milieu, avant leur arrêt définitif en fin de parcours (Mazal ,1996).

Les interactions inélastiques avec les électrons représentent le processus principal de la perte d'énergie du proton le long de sa trajectoire et provoquent l'excitation ou l'ionisation de l'atome, ainsi qu'une faible déflexion du proton incident. Cependant, l'énergie transférée à chaque interaction est faible (Mazal ,1996).

b) Les interactions élastiques

Les interactions élastiques avec les noyaux provoquent une déviation du proton incident, avec un faible transfert d'énergie vers le noyau cible. Seulement quelques particules subissent des déviations uniques à fort angle de déviation. En revanche, la multiplicité du phénomène de déviation à petits angles le long du parcours du proton est responsable de la diffusion multiple coulombienne (Mazal ,1996). Les trois principaux mécanismes d'interaction des protons avec la matière sont représentés Schématiquement sur la figure (I.4).

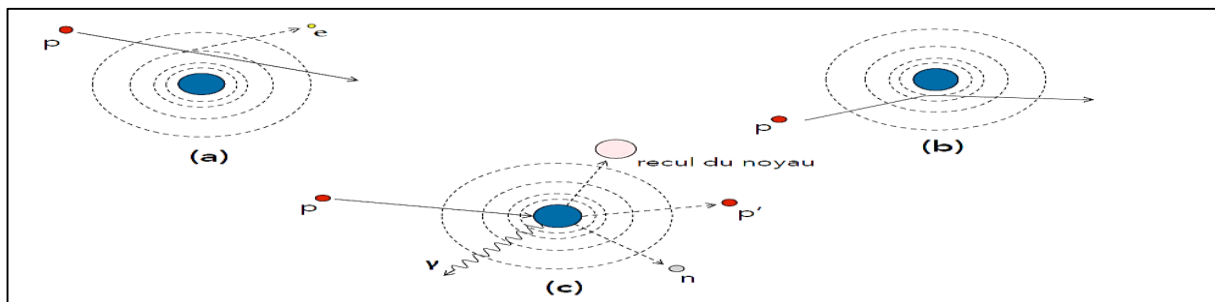


Figure (I.4) : Représentation graphique des trois principales interactions entre les protons et la matière : (a) Interaction coulombienne avec le nuage électronique, (b) Interaction coulombienne avec le noyau et (c) Interaction nucléaire (Lalonde ,2019)

I.4. Grandeurs caractérisant les interactions protons - matière

A. Grandeurs physiques

a) Fluence

Une quantité importante utilisée pour décrire le nombre de particules à un point donné d'un champ de rayonnement ionisant est la fluence des particules Φ , la fluence radiative Φ de ce faisceau est le nombre de particules incidentes dN divisé par unité de surface dS (Figure I.5), La formule peut s'appliquer à un nombre des particules chargées ou de photons (TALAL ,2017):

$$\Phi = \frac{dN}{dS} \quad [\text{cm}^{-2}] \quad (\text{I.1})$$

Cette quantité est exprimée en unités de cm^{-2} .

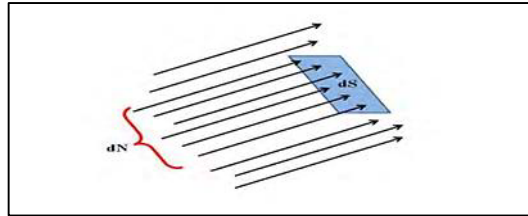


Figure (I.5) : Fluence radiative de faisceau (TALAL ,2017).

Le variant temps de la fluence est appelé le taux de fluence, la densité de flux ou simplement, le flux.

b) Le pouvoir d'arrêt

L'énergie perdue par les particules chargées en traversant la matière est généralement décrite à l'aide d'une quantité appelée pouvoir d'arrêt, S . Celle-ci est définie comme :

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad (\text{I.2})$$

Où dE est la perte d'énergie cinétique de la particule lorsqu'elle parcourt une distance dx (Dance ,2014), Pour que le pouvoir d'arrêt soit indépendant de la densité du milieu traversé, il est généralement exprimé sous l'expression (Batin ,2008) :

$$\frac{S}{\rho} = -\left(\frac{1}{\rho}\right)\left(\frac{dE}{dx}\right) \quad (\text{I.3})$$

Cette quantité est exprimé en $\text{MeV}/(\text{g}/\text{cm}^2)$. On parle alors de pouvoir d'arrêt massique.

La pouvoir d'arrêt peut être exprimé comme la somme de le pouvoir d'arrêt de collision(S_c) et de le pouvoir d'arrêt radiative(S_r), se référant aux pertes d'énergie collisionnelles et radiative susmentionnées (De Smet ,2016). Le pouvoir d'arrêt par collision (S_c) contribue directement à la dose, car l'énergie est déposée localement. Mais, le Pouvoir d'arrêt radiatif (S_r), ne contribue généralement pas à la dose, car cette énergie est rayonnée (Chang ,2014).

c) Transfert d'énergie linéique (TEL)

Pour mesurer le ralentissement des particules chargées, on utilise une grandeur appelée Transfert d'Energie Linéique (TEL) qui représente la perte d'énergie E_Δ due aux collisions électroniques des particules chargées incidentes traversant une distance dx , moins la somme des énergies cinétiques des électrons δ (Batin ,2008).

Il faut noter que pour les particules chargées lourdes dans la gamme d'énergie thérapeutique, le pouvoir d'arrêt est approximativement égal au TEL, car les pertes radiatives sont complètement négligeables (De Smet ,2016).

Le TEL est lié au pouvoir d'arrêt des particules chargées obtenu par la formule de Bethe (VOGIN ,2010) :

$$S = \frac{dE}{dx} = 4\pi r_0 \cdot mc^2 \cdot \left[\frac{\rho N_0 Z}{A} \right] \cdot \left[\frac{Z^2}{\beta^2} \right] \cdot \left\{ \ln \left[\frac{2mc^2 \beta^2}{I (1-\beta^2)} \right] \right\} \quad (I.4)$$

Où :

$\beta = v / c$ (vélocité de la particule)

v vitesse de la particule

S pouvoir d'arrêt

E énergie cinétique de la particule

x longueur du parcours (de la trace)

r_0 rayon de la particule

Z numéro atomique (charge) de la particule

N_0 nombre d'Avogadro

C vitesse de la lumière

Z numéro atomique du matériau , A nombre de masse du matériau & ρ densité du matériau I potentiel d'excitation moyen du matériau.

d) Parcours des protons

On définit deux types de parcours :

- **Le parcours CSDA (Continuous-Slowing-Down Approximation)** : qui consiste à dire que le dépôt d'énergie d'une particule est continu, appelé aussi parcours moyen. C'est la distance moyenne parcourue par une particule chargée d'énergie E dans un matériau donné avant de s'arrêter (vidal ,2011) :

$$R_{CSDA} = \int_0^E \frac{1}{S(E)} dE \quad (I.5)$$

$S(E)$ étant le pouvoir de ralentissement, ou d'arrêt, des protons d'énergie E , et E et 0 , respectivement les énergies initiale et finale. Cette dernière est égale à 0 car la particule s'arrête (vidal ,2011).

➤ **Le parcours projeté** : qui est en fait la projection du parcours CSDA.

$$R_{proj} = \frac{1}{N_0} \int_0^\infty x \left[\frac{dN(x)}{dx} \right] dx \quad (I.6)$$

N_0 étant le nombre de particules incidentes moins le nombre de particules ayant subi de fortes pertes d'énergie.

Dans la gamme d'énergie d'intérêt en protonthérapie, ces deux parcours sont les mêmes à 0,14% près pour des protons d'énergie 100 MeV, puisque les particules lourdes diffusent très peu et donc suivent presque une ligne droite (vidal ,2011).

B. Paramètres de la caractérisation dosimétrique

a) Définition de la dose

Considérant comme ci-dessus un faisceau traversant une masse dm , la dose absorbée est définie comme la valeur attendue de l'énergie moyenne cédée par le rayonnement ionisant à un élément de masse dm infiniment petit au voisinage de ce point. La dose absorbée s'applique à tout type de particules.

$$D = \frac{dE}{dm} \quad [Gy] \quad (I.7)$$

Son intérêt premier est de quantifier l'énergie déposée dans un tissu biologique et prévoir les effets déterministes et effets stochastiques d'une irradiation (TALAL ,2017).

La dose absorbée dans les tissus (ou eau), donnée par l'équation (I.8) est égale au produit du pouvoir d'arrêt massique des tissus (ou eau) pour les protons et de la fluence Φ (vidal ,2011):

$$D = \Phi * \frac{dE}{dx} * \frac{1}{\rho} \quad (I.8)$$

b) Dose équivalente (biologique)

Différents modes de rayonnement entraînent différents effets sur les tissus biologiques. Dans le but de tenir compte de ces différences, la dose absorbée est multipliée par un facteur de pondération W_r qui dépend de la nature du rayonnement. Le résultat s'appelle la dose équivalente (Ben Lakhdar, 2018) :

$$H = D * W_r \quad (I.9)$$

L'unité de mesure est le sievert (Sv). Les valeurs de W_r dépendent de la nature du rayonnement utilisé, dans le cas des protons d'énergie supérieure à 20 MEV, $W_r = 5$ (Ben Lakhdar, 2018).

Dans les applications où le rayonnement est directement transmis à un humain dans le but spécifique d'endommager les tissus, le traitement, la dose équivalente est définie comme suit :

$$H = RBE * D \quad (I.10)$$

Où RBE représente l'efficacité biologique relative, par rapport aux traitements par photons. Une hypothèse importante dans cette équation est que les effets stochastiques d'un type donné de rayonnement peuvent être ajustés au rayonnement de référence. L'EBR pour les photons est donc 1 par définition et pour les protons, il a été conclu qu'il était en moyenne de 1,1. Cela signifie que pour atteindre la dose par défaut de 2 Gy par séance ou fraction de traitement, les faisceaux de protons délivrent en fait une dose physique de 1,82 Gy (Huisman, 2017).

c) Dose efficace (E)

C'est un indicateur des risques des effets aléatoires, non directement mesurable. Il permet de rapporter une exposition locale à un effet théorique sur l'ensemble de l'organisme en faisant intervenir les facteurs de pondération liés à la radiosensibilité tissulaire W_t , (Tableau I.1). La dose efficace est obtenue en multipliant la dose équivalente délivrée à chaque organe, simultanément ou successivement, par le facteur de pondération correspondant puis en faisant la somme de l'ensemble (Foehrenbach, 2014).

$$E = \sum D_{bio} * W_{tissu} \quad (I.11)$$

Elle s'exprime en sievert (Sv) ou millisievert (mSv) et réalise donc une véritable intégration de la dose pour l'ensemble de l'organisme, pour chaque exposition [Foehrenbach 2014].

<i>Tissu ou organe</i>	<i>Wt</i>	<i>ΣWt</i>
Colon, estomac, moelle osseuse , poumon ,sein**,autres tissus ou organes***(ensemble).	0,12	0,72
Gonades	0,08	0,08
Foie, œsophage, thyroïde, vessie	0,04	0,16
Cerveau, glandes salivaires, peau, surfaces osseuse	0,01	0,04
Total		1

Tableau (I.1) : Facteurs de pondération tissulaire (Foehrenbach ,2014).

d) Pic de Bragg

Les courbes représentant la perte d'énergie par unité de longueur des particules (les protons) sont appelées courbes de Bragg. Au fur et à mesure du ralentissement de la particule, l'ionisation spécifique augmente lentement dans un premier temps, puis plus rapidement. En effet, plus la vitesse des particules incidentes diminue, plus la durée de leur interaction avec les électrons croît et donc le nombre d'ionisations augmente (Batin ,2008).

Pour des protons d'énergie cinétique inférieure à 400 MeV, la majeure partie du dépôt de dose se fait par des collisions électroniques. La courbe de TEL est alors directement liée au pouvoir d'arrêt électronique. Le pouvoir d'arrêt électronique varie en $1/v_p^2$ et donc inversement avec l'énergie de la particule, ce qui se traduit par un très fort dépôt de dose en fin de parcours ou pic de Bragg (Batin ,2008).

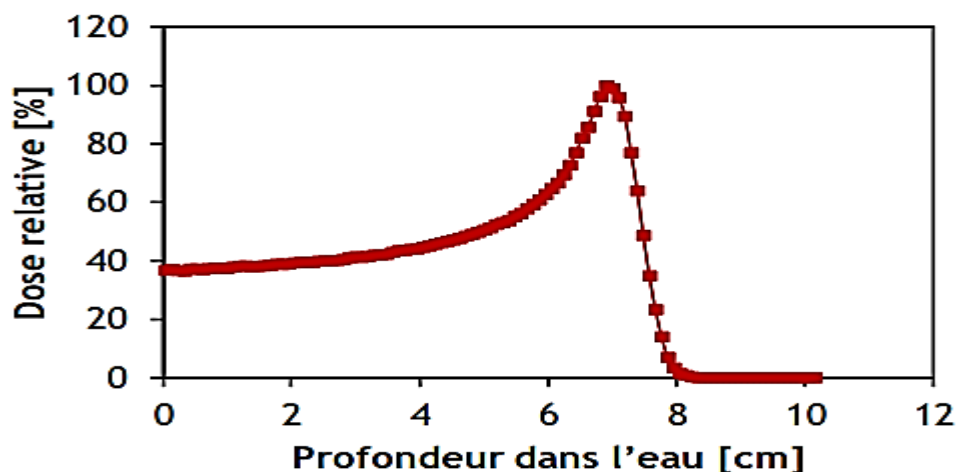


Figure (I.6) : Distribution de dose en profondeur d'un pic de Bragg natif dans l'eau correspondant à des Protons d'une énergie de 95 MeV. Le parcours équivalent est de 7,1 cm (Bonfrate ,2017).

e) Modulation de pic de Bragg

Le pic de Bragg est très fin comme expliqué ci-dessus, sa largeur atteignant seulement quelques mm entre les deux 95% de la dose maximale. Afin d'être utilisable pour le traitement

de tumeurs, ce pic doit être élargi en profondeur, pour que le volume cible soit irradié de façon homogène à $\pm 7\%$ ou $\pm 5\%$ de la dose prescrite (vidal,2011). Le rôle du modulateur est d'étaler le pic de Bragg natif pour former le Spread-Out Bragg Peak (SOBP), caractérisé par sa largeur de modulation qui correspond à l'épaisseur de la tumeur. La dose thérapeutique délivrée au volume tumoral est ainsi uniforme en profondeur (Figure I.7). La formation du SOBP est réalisée avec N pics de Bragg natifs (soit N secteurs du modulateur) de plus en plus décalés vers les profondeurs proximales ; selon la largeur de modulation requise, certains secteurs n'ont pas besoin d'être irradiés (Bonfrate, 2017).

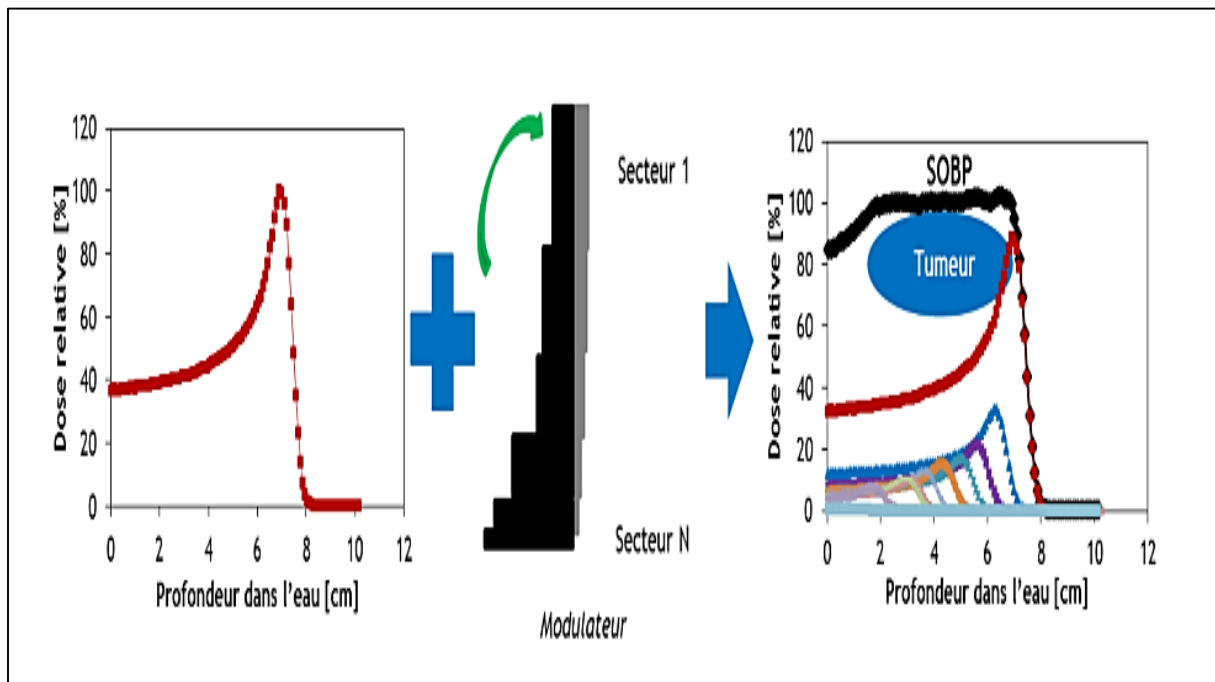


Figure (I.7) : Formation du Spread-Out Bragg Peak (SOBP) adapté à l'épaisseur de la tumeur à l'aide du modulateur. La partie noire du modulateur est composée d'un matériau léger (Z faible) et la partie grise est composée d'un matériau lourd (Z élevé). La flèche verte désigne le mouvement de rotation du modulateur (Bonfrate ,2017).

f) Pénombre latérale

Le choix d'un type de rayonnement pour traiter une tumeur s'effectue en tenant compte des propriétés de dépôt d'énergie du faisceau incident dans la matière selon la profondeur de cible traversée, le rendement en profondeur. Ce rendement en profondeur est une combinaison du dépôt d'énergie direct du rayonnement incident dans la cible, et du dépôt d'énergie du rayonnement diffusé dans les volumes voisins. Il faut également tenir compte de la pénombre latérale qui représente la distance de transition entre l'isodose 20 % et l'isodose 80 % de la dose nominale à déposer (Figure I.8) (RICOL ,2009).

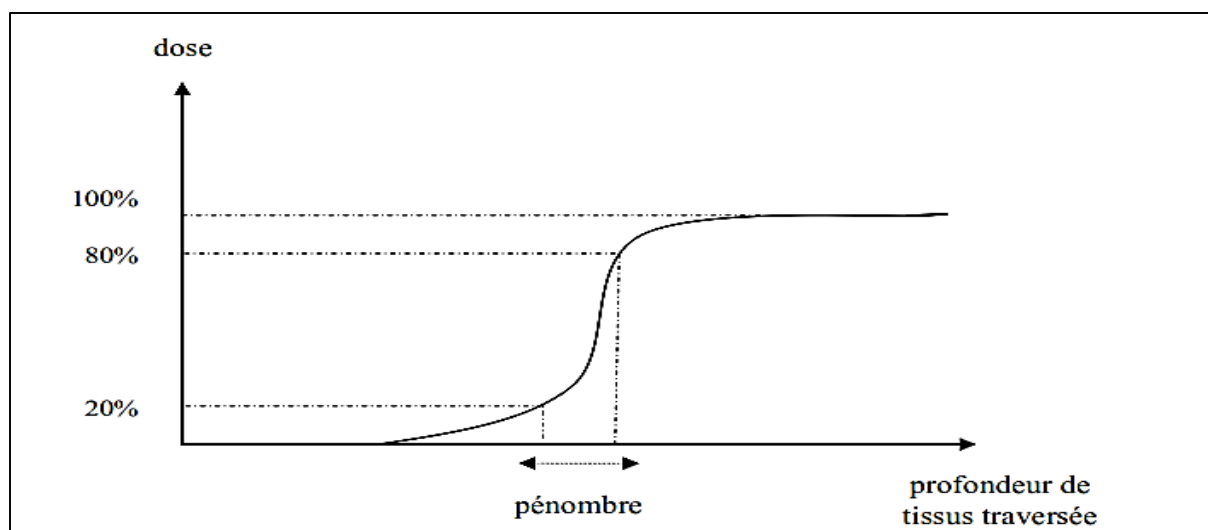


Figure (I.8) : Illustration de la définition de la pénombre en radiothérapie (RICOL ,2009).

1.5. Les effets biologiques des rayonnements

Lors de leur passage dans le milieu, les rayonnements ionisants interagissent avec les molécules du milieu irradié et transfèrent de l'énergie à la matière vivante sous forme d'excitations et d'ionisations, ce qui, à la suite d'une longue série de phénomènes, entraîne des conséquences biologiques. Les rayonnements ionisants agissent soit par action directe sur les molécules (événements peu fréquents), soit par lésions indirectes des molécules par l'intermédiaire de la radiolyse de l'eau (création de radicaux libres qui vont attaquer ensuite ces molécules) (BOUKERDJA ,2007). L'effet indirect est largement majoritaire dans les conditions habituelles car les milieux biologiques sont à 70% constitués d'eau ; la probabilité que les rayonnements ionisants interagissent avec l'eau plutôt qu'avec des macromolécules (comme les molécules d'ADN) est donc beaucoup plus importante (Calugaru ,2011).

1.5.1. Les étapes physico-chimiques et chimie de la radiolyse de l'eau

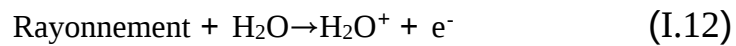
On sait actuellement que l'effet principal de la radiolyse de l'eau liquide est sa décomposition en produits radicalaires (OH , e^-_{aq} , H , HO_2 , O_2^-), et moléculaire (H_2 , H_2O_2). Mais cette décomposition comporte plusieurs étapes que nous décrivons brièvement ici (BOUKERDJA ,2007).

a) Réactions physico-chimiques et formation de radicaux libres

Les radicaux libres proviennent essentiellement de l'interaction des rayonnements ionisants avec les électrons des molécules d'eau, et ce en raison de la teneur extrêmement élevée

en eau des organismes vivants. Un radical libre porte sur sa couche électronique externe un ou plusieurs électrons célibataires (non apparié à un électron de spin opposé). Cette configuration confère à l'entité radicalaire une très haute réactivité chimique, les radicaux libres tendent à capturer un électron pour compléter leur couche électronique (BOUKERDJA ,2007).

Le phénomène physique initial est l'ionisation de la molécule d'eau sous l'action du rayonnement incident (BOUKERDJA ,2007) :



Le radical cation H_2O^+ instable, se dissocie ($\approx 10^{-1}\text{s}$) par une réaction de transfert d'hydrogène (BOUKERDJA ,2007) :



Le radical hydroxyle OH ainsi formé est un agent oxydant puissant doté d'une grande réactivité chimique (BOUKERDJA ,2007).

Les électrons arrachés aux molécules d'eau dans la réaction (I.12) perdent progressivement leur énergie cinétique : ils peuvent parcourir 10 à 15 nm avant de se thermaliser. Lorsqu'ils sont suffisamment ralentis, ils peuvent être piégés par les molécules d'eau et ainsi s'hydrater ($\approx 2-6 \times 10^{-13} \text{ s}$) (BOUKERDJA ,2007) :



Les électrons hydratés (e^-_{aq}) sont des réducteurs puissants. Au cours de leur thermalisation, les électrons secondaires peuvent aussi se recombiner sur l'ion positif parent qu'ils neutralisent en donnant une molécule d'eau excitée (H_2O^*) (BOUKERDJA ,2007).

Par ailleurs, la molécule d'eau peut être excitée directement par le rayonnement incident (BOUKERDJA ,2007) :



La molécule excitée peut se désexciter selon plusieurs voies. Le processus de dissociation homolytique (BOUKERDJA ,2007):



b) Etape chimique et formation des produits radicalaires et moléculaires

Au cours de l'étape chimique ($\approx 10^{-12} - 10^{-6}$ s), la concentration des espèces radiolytiques décroît dans les zones d'hétérogénéité (ou grappes) où elles ont été produites, le long des trajectoires des particules ionisantes et ce par trois processus simultanés (BOUKERDJA ,2007):

- Par des réactions de recombinaison favorisées au début par la forte concentration locale des espèces radiolytiques. Ces réactions conduisent à une formation d'eau (H_2O ou OH^-) et à l'apparition des produits moléculaires (BOUKERDJA ,2007) :



- Par diffusion jusqu'à homogénéisation dans l'ensemble du milieu irradié. On admet que les grappes ont disparu 10^{-7} à 10^{-6} s après le passage du rayonnement (BOUKERDJA ,2007).

Le résultat global des étapes précédentes est l'apparition de produits radicalaires et moléculaires (e^-_{aq} , H , H_2 , OH , H_2O_2 , HO_2/O_2^- , H^+ , OH^- , etc.) distribués de façon homogène dans le milieu irradié . Ces radicaux vont diffuser sur de courtes distances. Sur ce parcours, ils vont pouvoir induire une action chimique sur les molécules voisines et, éventuellement la molécule d'ADN, se traduisant par une altération de celle-ci, une rupture de chaîne par exemple. En fait, la durée de vie de ces radicaux est très faible (10^{-6} s), leurs distances de diffusion sont donc courtes. Ce ne sont donc que les radicaux produits à faible distance de la double hélice d'ADN qui pourront altérer celle-ci (BOUKERDJA ,2007).

I.5.2. Effet oxygène

Le dernier aspect à aborder concerne l'oxygénation des cellules. Comme nous le disions plutôt, 70% des dégâts causés aux cellules se font de manière indirecte, grâce aux radicaux libres créés par radiolyse des molécules d'eau présentes dans la cellule. Certaines tumeurs peuvent avoir une mauvaise irrigation sanguine. Cette hypoxie (manque d'oxygène) réduit les possibilités de dégâts indirects, rendant ces tumeurs radio-résistantes. Afin de quantifier cet effet, un facteur d'oxygénation ou Oxygen Enhancement Ratio (OER) est calculé comme suit (Dudouet ,2014) :

$$\text{OER} = D_{\text{hypoxie}} / D_{\text{aérobie}} \quad (\text{I.24})$$

Où D_{hypoxie} et $D_{\text{aérobie}}$ sont les doses à délivrer en absence (hypoxie) et en présence (aérobie) d'oxygène. Plus le facteur d'OER est élevé, moins l'irradiation est efficace.

I.5.3. Lésions de l'ADN

Les effets des rayonnements sont principalement attribués aux dommages à l'ADN au niveau du noyau cellulaire. L'ADN représente environ 5% du volume du noyau cellulaire et sa taille est d'environ 10 μm de diamètre. Les radiations produisent des ruptures d'ADN simple brin (CSB) et des cassures double brin (CDB). Les CDB sont liés au nombre d'événements létaux et à l'inactivation cellulaire. Deux effets principaux peuvent endommager l'ADN : les effets directs et indirects. Un effet direct est une rupture de l'ADN due à la particule incidente, tandis qu'un effet indirect est une rupture de l'ADN due aux radicaux libres produits par la particule incidente dans l'environnement cellulaire. Les irradiations photoniques produisent principalement des effets indirects, tandis que l'opposé est observé pour les ions (Grevillot ,2012).

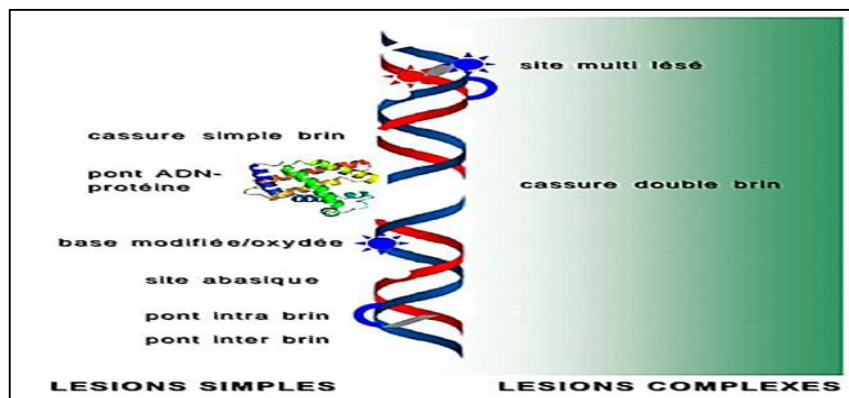


Figure (I.9) : Spectre des dommages de l'ADN radio induits (Grevillot ,2012).

I.5.4. Effet cellulaire

Nous avons vu dans ce qui précède que les radiations ionisantes engendrent une grande diversité de lésions dans l'ensemble des compartiments subcellulaires, celles qui affectent l'ADN étant les plus importantes. La réponse des cellules à ces dommages se traduit par (Calugaru ,2011) :

- l'apparition d'un stress oxydatif et une chute du potentiel redox mitochondrial ;
- l'activation de voies de signalisation modifiant l'expression des gènes ou la phosphorylation d'un grand nombre de protéines ;
- une altération du cycle cellulaire ;
- des mutations et des aberrations chromosomiques, souvent une aneuploïdie ;
- une modification du phénotype ;
- la mort cellulaire (mort clonogénique) ou perte de la capacité proliférative, qui constitue l'effet recherché pour la stérilisation des tumeurs en radiothérapie.

Les lésions cellulaires sont la conséquence principale des lésions de l'ADN du noyau. Ces lésions cellulaires vont largement dépendre des capacités et des modalités de la réparation de l'ADN lésé (Ben Lakhdar ,2018).

- **Réparation complète** : Ces lésions peuvent être réparées complètement, permettant une compensation du génome de la cellule irradiée, et la poursuite normale de la vie et de la division cellulaire (Ben Lakhdar ,2018).
- **Réparation fautive** : Malgré les performances des enzymes de réparation de l'ADN, celles-ci peuvent laisser persister des erreurs en reconstituant un ADN « fautif ». Certaines de ces altérations (correspondant à des mutations) n'empêchent pas la cellule de vivre et de se multiplier. Dans leur grande majorité, ces mutations sont récessives et, portant sur un seul Chromosome, n'ont aucun impact biologique (Ben Lakhdar ,2018).
- **Mort cellulaire** : En radiothérapie, c'est la mort cellulaire tumorale qui est le but recherché (tout en évitant la mort des cellules normales). En effet, la différence de comportement entre une cellule normale, qui répare, et une cellule cancéreuse, qui ne répare pas ou répare mal les radiolésions, permet d'utiliser les radiations ionisantes de façon indirectement sélective, en entraînant la mort des cellules et le maintien des cellules normales. Ce phénomène est appelé effet différentiel. Différents types de mort cellulaire sont décrits après irradiation :

- ✓ La mort immédiate est rare et se produit après une irradiation à très haute dose (plusieurs centaines de Gy), ou si les lésions de l'ADN sont létales d'emblée, ou par l'intermédiaire du phénomène d'apoptose.
- ✓ L'apoptose est une mort cellulaire programmée, qui fait partie du processus normal du développement cellulaire. L'apoptose radio-induits nécessite un fonctionnement normal du gène (Ben Lakhdar ,2018).

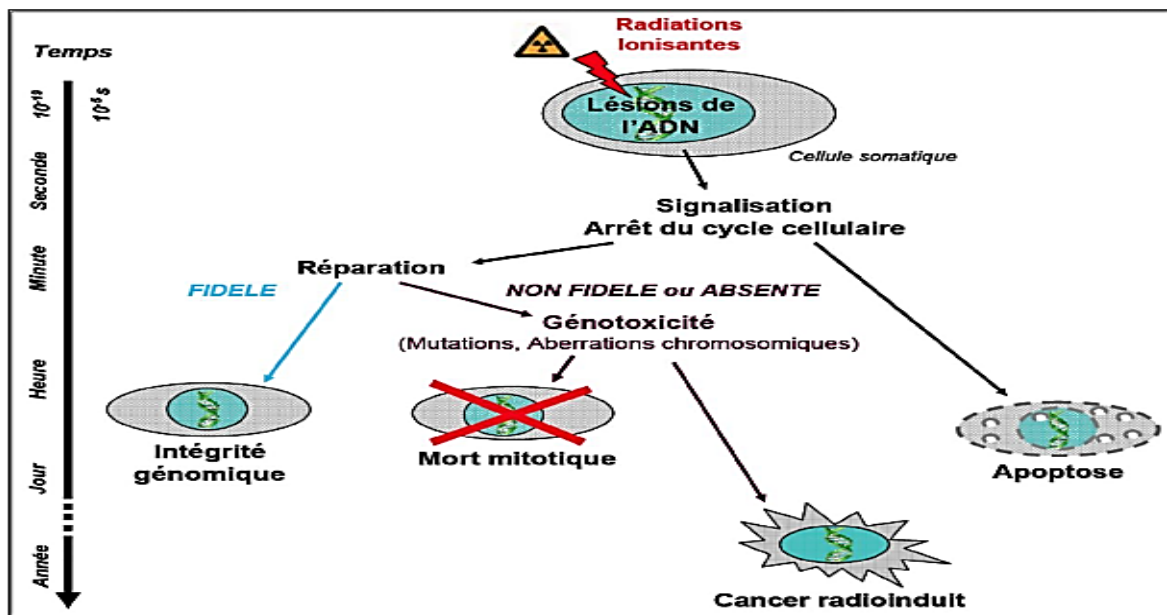


Figure (I.10) : Schéma de l'effet des RI sur les cellules. Si la nature et le taux des dommages sont compatibles avec une réparation fidèle, la cellule peut restaurer l'intégrité de son génome. Lorsque la nature et le taux de dommages radio-induits dépassent les capacités de réparation, la cellule s'oriente vers la mort cellulaire (apoptose, mort mitotique). Une réparation infidèle peut permettre la survie mais être à l'origine de mutations ou de remaniements pouvant évoluer à long terme vers des cancers radioinduits (Ben Lakhdar ,2018).

Chapitre II

Protonthérapie et simulation Monte-Carlo

II.1. Présentation de la radiothérapie

II.1.1. Bref historique

Le principe de la radiothérapie est d'irradier les cellules malades du patient, à l'aide d'une énergie contrôlée. Elle est née par hasard le 8 novembre 1895 des travaux de Wilhelm Conrad Roentgen, qui a mis en évidence un nouveau type de rayon invisible (les rayons X) dont les propriétés destructrices envers les cellules biologiques ont par la suite été découvertes dans plusieurs expériences du début du siècle dernier (Baussé, 2011).

La destruction des cellules est réalisée en contrôlant l'énergie du faisceau de traitement (actuellement de quelques MeV à plusieurs centaines de MeV), qui a pour effet notoire de rompre la double hélice d'ADN d'une cellule, entraînant sa mort. Bien évidemment, si ces « bombardements » d'énergie peuvent détruire les cellules malades (et dans la plupart des cas cancéreuses), elles sont également dangereuses pour les cellules saines, dont la destruction peut entraîner de graves effets secondaires pour le patient (Baussé, 2011).

De ce fait, la radiothérapie est en constante évolution, le but recherché étant d'améliorer la destruction des cellules ciblées, tout en protégeant au mieux les cellules saines. En parallèle de ces améliorations, l'informatique a elle aussi progressé, permettant à la radiothérapie de bénéficier de la puissance de calcul des machines pour réaliser des opérations de plus en plus complexes pour l'être humain (Baussé, 2011).

II.1.2. Les hadrons

L'étymologie du mot « hadron » est « hadros » qui signifie « fort » en grec. En effet un hadron est un composé de particules subatomiques régi par l'interaction forte. Les protons et les neutrons sont des hadrons, par extension, les noyaux atomiques sont aussi des hadrons car composés de neutrons et de protons (RICOL, 2009).

La thérapie utilisant des hadrons pour irradier les tumeurs cancéreuses est appelée hadronthérapie. Elle est indiquée pour des cancers radio-résistants (sur lesquels les rayons utilisés en radiothérapie classique n'ont pas ou peu d'effet) et/ou inopérables car situés trop près d'organes à risques (par exemple la zone du cerveau proche des nerfs optiques). Aux énergies utilisées en hadronthérapie les hadrons déposent de l'énergie dans la matière principalement par interaction électromagnétique. Ils présentent une courbe de perte d'énergie en profondeur caractérisée par un pic en fin de parcours : le pic de Bragg (RICOL, 2009).

II.2. De la radiothérapie conventionnelle à l'utilisation d'un faisceau de protons

Peu de temps après leur découverte par W.C. Roentgen en 1895, les rayons X ont été utilisés pour traiter des tissus cancéreux. La première irradiation thérapeutique a été rapportée par le professeur Léopold Freund à Vienne en 1896 et concernait le traitement d'une tumeur cutanée d'un enfant de quatre ans. Deux tendances sont visibles dans le développement historique de la radiothérapie : les résultats cliniques sont améliorés par une meilleure conformation des radiations délivrées au volume cible et par une augmentation de l'efficacité biologique des radiations (Batin ,2008). Afin de dépasser les limites de la décroissance exponentielle de la distribution de dose en profondeur des rayonnements électromagnétiques et de réduire la diffusion latérale du faisceau, plusieurs techniques ont été développées. Le développement des tubes à rayons X, l'utilisation de source de ^{60}Co très intenses et finalement l'invention d'accélérateurs haute tension par Robert Van de Graaff (1932) ont permis d'accroître la précision dans les traitements en radiothérapie. Puis, afin de s'affranchir le plus possible du profil de dépôt de dose exponentiel décroissant des rayons X ou γ dans la matière, d'autres innovations ont vu le jour. Les technologies utilisées aujourd'hui permettent des irradiations suivant de multiples incidences (CyberKnife) ou avec des intensités variables (IMRT), toujours dans le but de maximiser le rapport entre la dose déposée à la tumeur et celle déposée sur les tissus sains. En parallèle, les avancées technologiques en matière d'accélérateurs de particules ont amené à étudier différents types de radiations et plus précisément les hadrons (Peucelle ,2016).

II.2.1. Les avantages physiques des protons

II.2.1.1. Distribution de la dose en profondeur des photons

Dans la gamme d'énergie utilisée en radiothérapie conventionnelle, les photons génèrent des électrons secondaires lorsqu'ils traversent des matériaux. Ces électrons, à leur tour, produisent de multiples événements d'ionisation et endommagent les cellules, ce qui présente un intérêt pour la radiothérapie. Comme la plupart des dommages sont causés par les électrons secondaires, les photons sont des rayonnements ionisants indirects. De plus en plus d'électrons sont produits jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint, générant une augmentation du dépôt de dose sur les premiers centimètres de matière. Cependant, les photons sont atténués selon une loi exponentielle décrite par Béer et Lambert (Béer, 1852 ; Lambert, 1760). Le coefficient