

*Effets des rayonnements
ionisants sur l'ADN*

II.1. Pourquoi l'ADN intéresse t'il les physiciens ... ?

Support de l'information génétique propre à chaque organisme vivant, assurant leur fonctionnement et leur développement, l'ADN est la molécule centrale de la vie, la vérité qui faisant l'ADN un objet d'étude fascinant pour les biologistes. Par ailleurs cette molécule intéresse également les biochimistes et aussi les physiciens depuis Watson et Crick publient sa structure moléculaire en double hélice et par conséquence l'émergence d'une problématique sur la corrélation entre la structure et la fonction biologique de cette molécule.

Il est bien évident que la stabilité ou bien la structure statique de la molécule biologique ADN n'est pas suffisante pour expliquer leur fonctions .pour cela il faut étudier les interactions de la molécule d'ADN avec son environnement (les rayonnements ionisants), dans ce cadre les physiciens ayant une contribution intéressante (Sanrey 2008).

II.2. Notion de la radiobiologie

La radiobiologie est une science étudie les effets physique et biologique des rayonnements sur le vivant à partir de décrire et de comprendre les modes et les mécanismes d'action, les processus d'interactions des rayonnements ionisants au niveau moléculaire, cellulaire et tissulaire. Ses principes appliquées dans l'utilisation thérapeutique des radiations ionisantes mais elle permettra surtout de fixer des limites et de déterminer des normes dans le grand domaine de la radioprotection (Moerschel 2009).

II.3.Systèmes étudiés

II.3.1. Les acides nucléiques

Il existe deux grandes catégories d'acides nucléiques : les acides désoxyribonucléiques (ADN) et les acides ribonucléiques (ARN) (Figure II.1). Les premiers sont essentiellement localisés dans le noyau des cellules et les seconds dans le cytoplasme cellulaire. Les acides nucléiques (ADN et ARN) sont des macromolécules composés de sous-unités appelées nucléotides. Dans notre étude on s'intéresse par le premier type, les acides désoxyribonucléiques (ADN) (Boukabcha 2010).

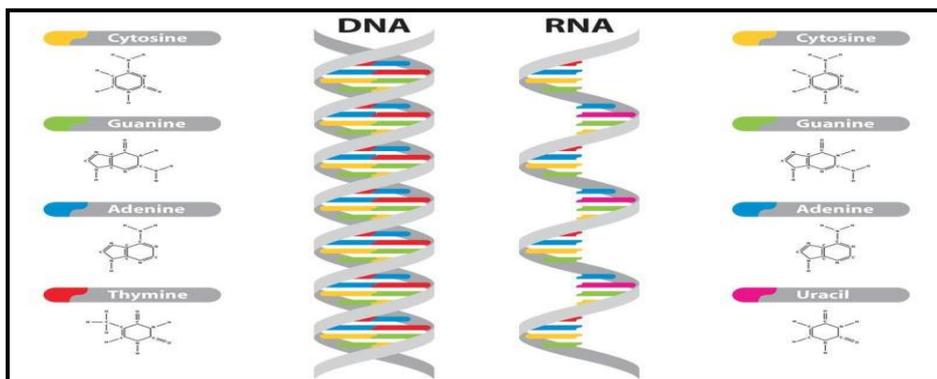


Figure (II.1) : Les types de l'acide nucléiques (<https://fr>).

II.3.1.1. Historique

En 1865 : G. Mendel découvre les principaux mécanismes de transmissions des caractères héréditaires.

En 1871 : F. Miescher découvre la nucléine, substance non protéique riche en phosphore mais dépourvu de soufre.

En 1880 : Le terme de « chromatine » est proposé par A. Flemming.

En 1928 : Les travaux de P. Levee conduisent à l'identification et la caractérisation des quatre nucléotides, unités de base de l'ADN.

En 1944 : O. Avery, C. MacLeod et M. MacCarty démontrent que l'ADN est le support de l'information génétique.

1949 : E. Chargaff observe que la chromatine comporte autant d'adénines que de thymines et de guanines que de cytosines.

En 1953 → Les clichés de diffraction des rayons X de l'ADN obtenus par R. Franklin et M. Wilkins mettent en lumière la structure en double hélice de la biomolécule.

Entre 1953-1966 : J. Watson et F. Crick publient la structure moléculaire de l'ADN telle que nous la connaissons aujourd'hui.

En 1966 : R. Holley et ses collègues « crackent » le code génétique.

En 1990 : Le séquençage du génome humain commence.

En 2001 : La séquence complète du génome humain est publiée (Gines 2006).

II.3.1.2. Acide désoxyribonucléique

« ADN » c'est l'acronyme de « Acide Désoxyribonucléique », est une macromolécule ubiquitaire, propre à tous les organismes vivants, elle est le support de l'information génétique, autrement dit responsable à la forme et aux fonctions internes des organismes. La continuité de chaque espèce vivante est assurée par la structure statique et la fidélité de transmission de l'information génétique portée par l'ADN, par ailleurs ce dernier peut se modifier au cours du

temps, à cause des agents endogènes et d'autres exogènes et par conséquent l'évolution des espèces (Gines2006) (Le Bihan 2009).

A. Définition

L'ADN est un polymère extrêmement complexe, soit du point de vue morphologique ou physiologique, l'ADN présente une structure en double hélice d'un diamètre de 2 nm, d'un pas de 3,4 nm comprend 10 paires de bases azotées (Figure II.2). Toutes les cellules somatiques d'un organisme ont un ADN de même composition et la composition en bases de l'ADN est caractéristique de chaque espèce (Boissière 2004).

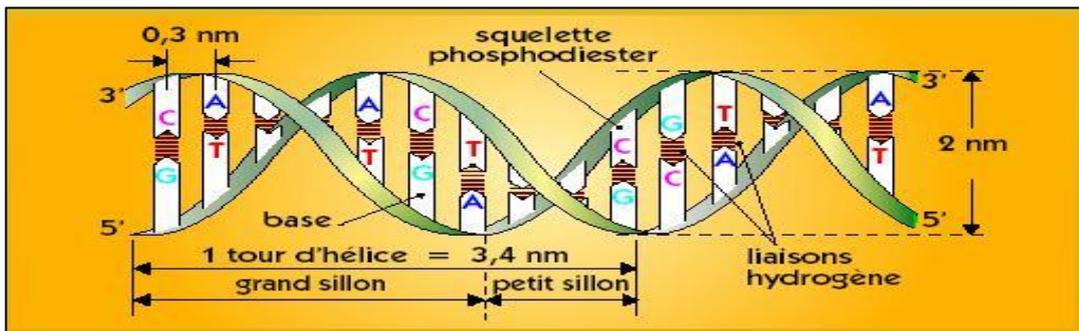


Figure (II.2) : la structure de double hélice de l'ADN (Chennouf 2011).

B-L'ADN est organisé en chromosome

Dans les noyaux, La double hélice n'existe jamais libre, elle est enroulée autour des molécules s'appelées «histones», petites protéines en quantité à peu près égale à celle de l'ADN, cet ensemble constituant les nucléosomes. Ce complexe ADN-protéines (les nucléosomes) compactés sous forme de fibres appelées aussi chromatine. Ce dernier est condensé en chromosomes Figure (II.3) (TRAN 2012).

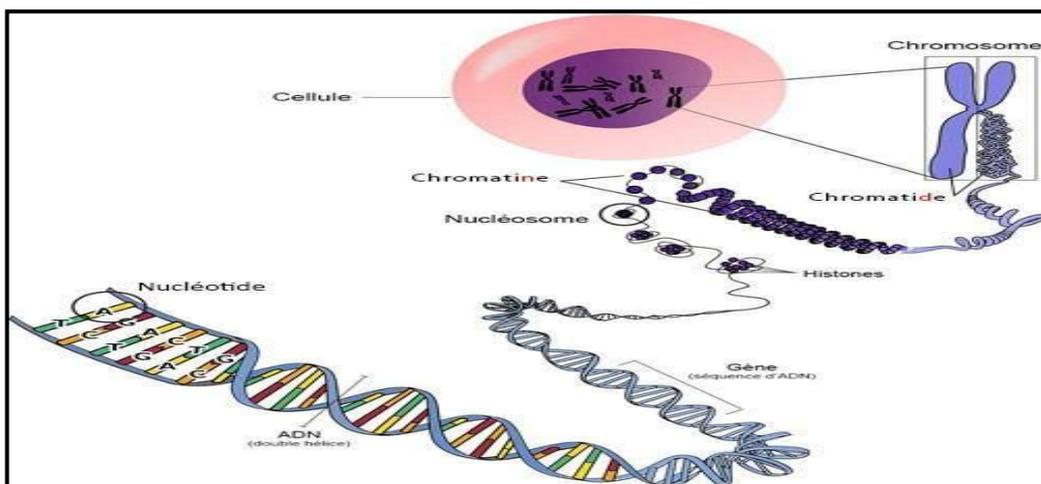


Figure (II.3) : Représentation d'une molécule de l'ADN montrant la double hélice et illustration de la constitution d'un chromosome (Leite 2018).

II.3.1.3.-Structure et Composition chimique

L'ADN est constitué de quatre nucléotides qui sont répétés de façon non aléatoire, donnant ainsi la séquence nucléotidique, pour cela on parle souvent de poly nucléotide pour caractériser un brin d'ADN. Les nucléotides sont constitués de trois éléments liés covalentes entre elles Figure (II.4) :

- Un groupement phosphate (en orange dans la Figure (II.4)), il est responsable de la charge négative de l'ADN.
- Un sucre ou désoxyribose (en bleu dans la Figure (II.4)).
- Une base nucléique (en vert dans la Figure (II.4)) (Le Bihan 2009).

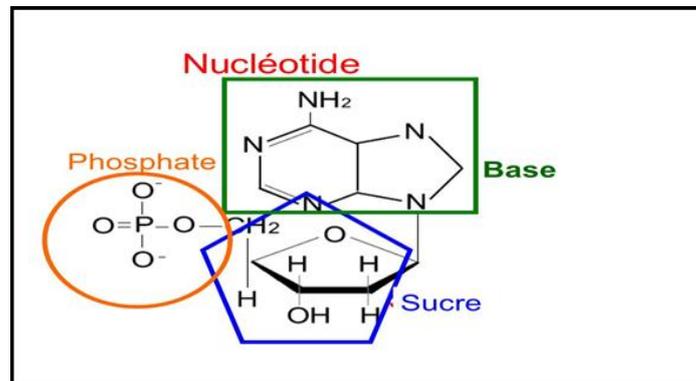


Figure (II.4) : Représentation schématique de la composition chimique d'un nucléotide (<https://slideplayer.fr>)

La composition de l'ADN en bases nucléiques est de nombre de quatre, deux bases puriques, l'adénine (A) et la guanine (G), et deux bases pyrimidiques, la cytosine (C) et la Thymine (T) comme le montre la Figure (II.5) (Le Bihan 2009).

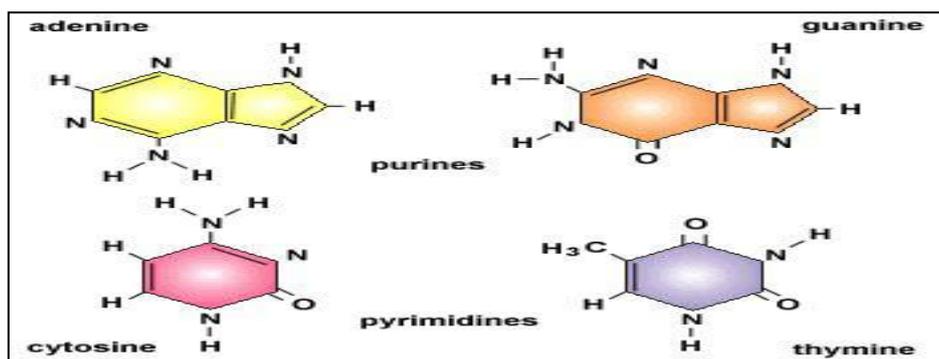


Figure (II.5) : Les bases nucléiques de l'ADN (<https://socratic.org>).

II.3.1.4. Propriétés essentielles des chaînes d'ADN

La molécule de l'ADN est formée de deux chaînes (brins) de nucléotides qu'ont trois propriétés essentielles (Chennouf 2011) :

- Les deux chaînes de l'ADN présentent dans l'espace une configuration hélicoïdale : Elles s'enroulent autour d'un axe en formant une double hélice droite (Figure II.2), (Figure II.6).
- Elles sont antiparallèles : les deux brins de nucléotides sont parallèles mais dans des directions opposées (de 5' vers 3') (Figure II.2).
- Elles sont complémentaires : les bases des deux brins ne pouvant pas s'apparier n'importe comment, les deux bases C et T, dites bases pyrimidiques, forment de petite brique alors que les deux bases A et G, dites bases puriques, forment de grandes briques. On ne peut associer qu'une petite brique - une pyrimidine - avec une grande brique - une purine : l'association de deux purines prendrait trop de place et deux pyrimidines seraient trop éloignées pour former un barreau - une liaison stable -. Les couples autorisés sont A-T et C-G (Les Pb constituant chaque barreau ont la même taille, une pyrimidine associée à une purine) (Figure II.6).

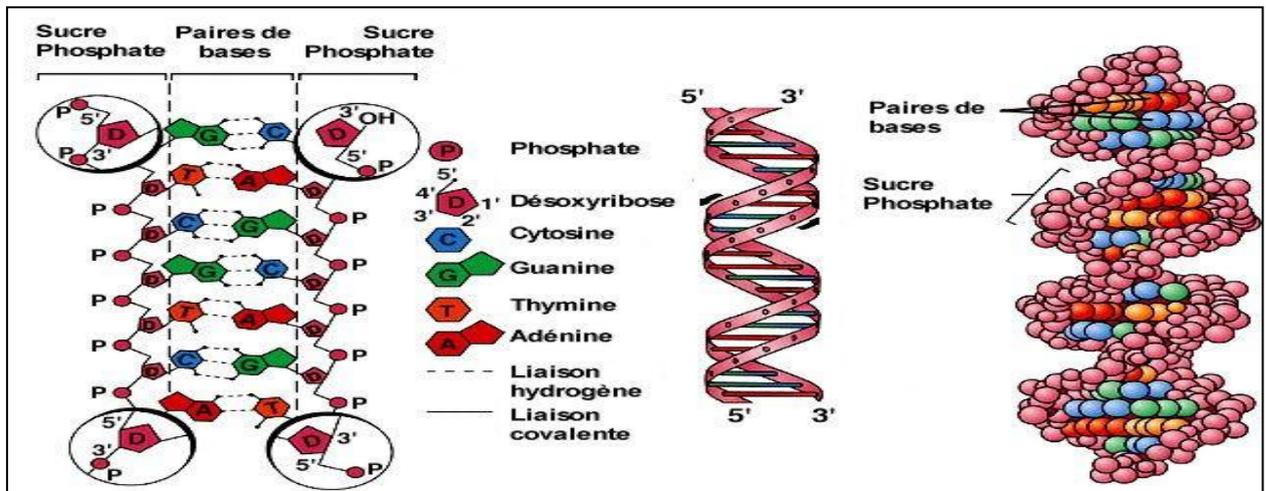


Figure (II.6) : Structure en double hélice de l'ADN (<https://babel.cegep-ste-foy.qc.ca>).

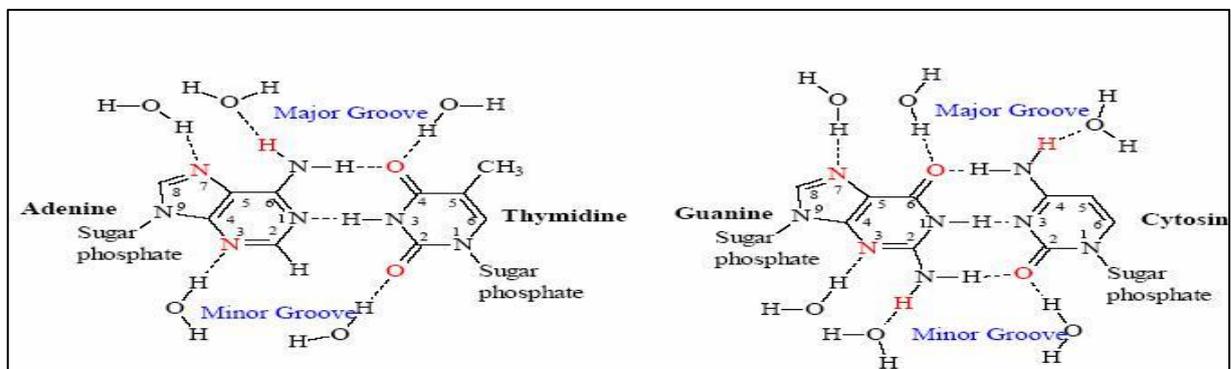


Figure (II.7) : Les liaisons hydrogène (H) entre les Pb (Chennouf 2011).

II.3.1.5. Polymorphisme

La double-hélice d'ADN peut adopter trois conformations principales et stables (A, B, Z) comme représente *Figure (II.8)*. Chaque conformation possède leurs caractéristiques, parmi eux, nous allons citer (Chennouf 2011) (Chandor-Proust 2008) :

La forme A, plus compacte, possède une hélice de type droite, d'un diamètre de 26 Å et d'un pas de 28 Å comprend 11 paires de bases azotées. Le Degré d'inclinaison des bases par rapport au plan perpendiculaire à l'axe est 20°.

La forme B est une hélice de type droite, d'un diamètre de 20 Å. Le Pas de l'hélice est de 34 Å et nombre de paires par pas est 10, l'angle d'inclinaison des bases par rapport au plan perpendiculaire à l'axe de l'hélice est 6°

La forme Z (en Zigzag), cette conformation est observée sur les portions d'ADN riches en cytosine et en guanine, leur hélice est gauche, sa diamètre est 18 Å, d'un pas de 45 Å comprend 12 Pb azotées. Le Degré d'inclinaison des bases par rapport au plan perpendiculaire à l'axe est 7°.

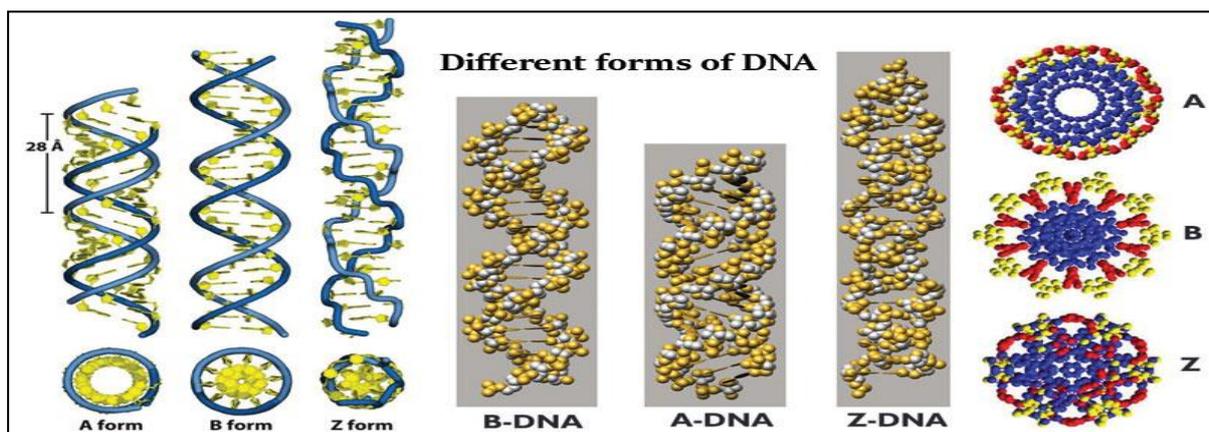


Figure (II.8) : Conformations canoniques de l'ADN (<https://microbenotes.com>).

II.3.2. Les acides aminés

Le but de notre étude est d'obtenir des informations sur l'effet des rayons X sur l'ADN et complexe ADN-acide aminé. Il est donc nécessaire d'irradier la molécule d'ADN avec son environnement chimique, afin d'obtenir des données pertinentes d'un point de vue biologique. Cet environnement est représenté en grande partie par de l'eau, mais d'autres molécules sont présentes, comme les protéines, dont les constituants de base sont les acides aminés (Leite 2018).

II.3.2.1. Définition et structure

Un acide aminé, est une molécule organique constituant l'unité de structure des protéines. Chaque molécule d'acide aminé constitue d'un groupe acide du type carboxylique (COOH), une fonction aminée (NH₂) et une chaîne latérale (un radical) (Figure II .9), qui

varie d'un acide aminé à un autre. Ils peuvent exister sous forme libre ou s'enchaîner les uns aux autres, chaque groupe carboxyle d'un acide aminé est lié à la fonction aminée du suivant par une liaison dite peptidique pour former des chaînes appelées peptides (Figure II.10). Plusieurs centaines de ces peptides peuvent s'enchaîner à leur tour par des liaisons peptidiques pour former une molécule de protéine (Boukabcha 2010).

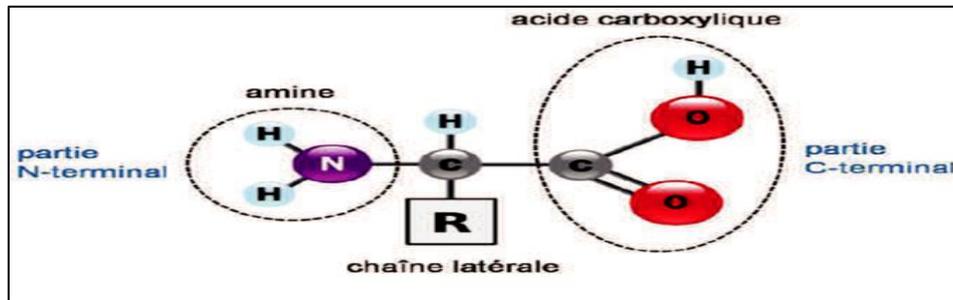
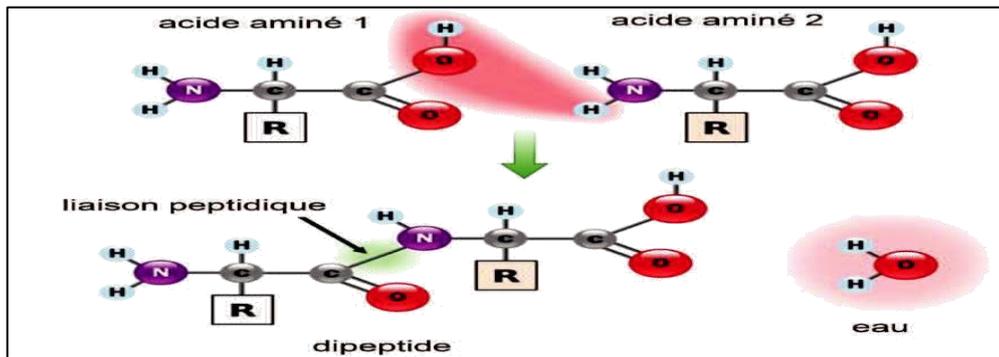


Figure (II.9) : Structure d'un acide aminé (Leite 2018).



Figure(II.10) : Représentation de la formation de la liaison peptidique. La formation de Cette liaison produit une molécule d'eau, en solution (Leite 2018).

II.3.2.2. Classification des acides aminés

Dans l'état naturel, il existe seulement 20 acides aminés (Figure II.11) qui sont indispensables pour former toutes les protéines humaines. On distingue trois classes d'acides aminés (Cousin 2014):

- Les acides aminés essentiels ou indispensables : proviennent d'une source exogène alimentaire (L'alimentation est la seule source d'apport) et ne peuvent être synthétisés de novo par l'organisme par manque d'enzyme de synthèse. Ils sont au nombre de huit : l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane et la valine.
- Les acides aminés non-essentiels : sont des acides aminés dues d'une source endogène avec la synthèse de novo des protéines, autrement dit sont des acides aminés synthétisés dans l'organisme et dont l'apport ne dépend pas uniquement de

l'alimentation. Il s'agit de : l'alanine, l'arginine, l'asparagine, l'aspartate, la cystéine, la glutamine, le glutamate, la glycine, l'histidine, la proline, la sérine, et la tyrosine.

- Deux acides aminés, l'histidine et l'arginine, sont dits semi-essentiels car seuls les nourrissons ont besoin d'un apport exogène (on les trouve dans le lait maternel).

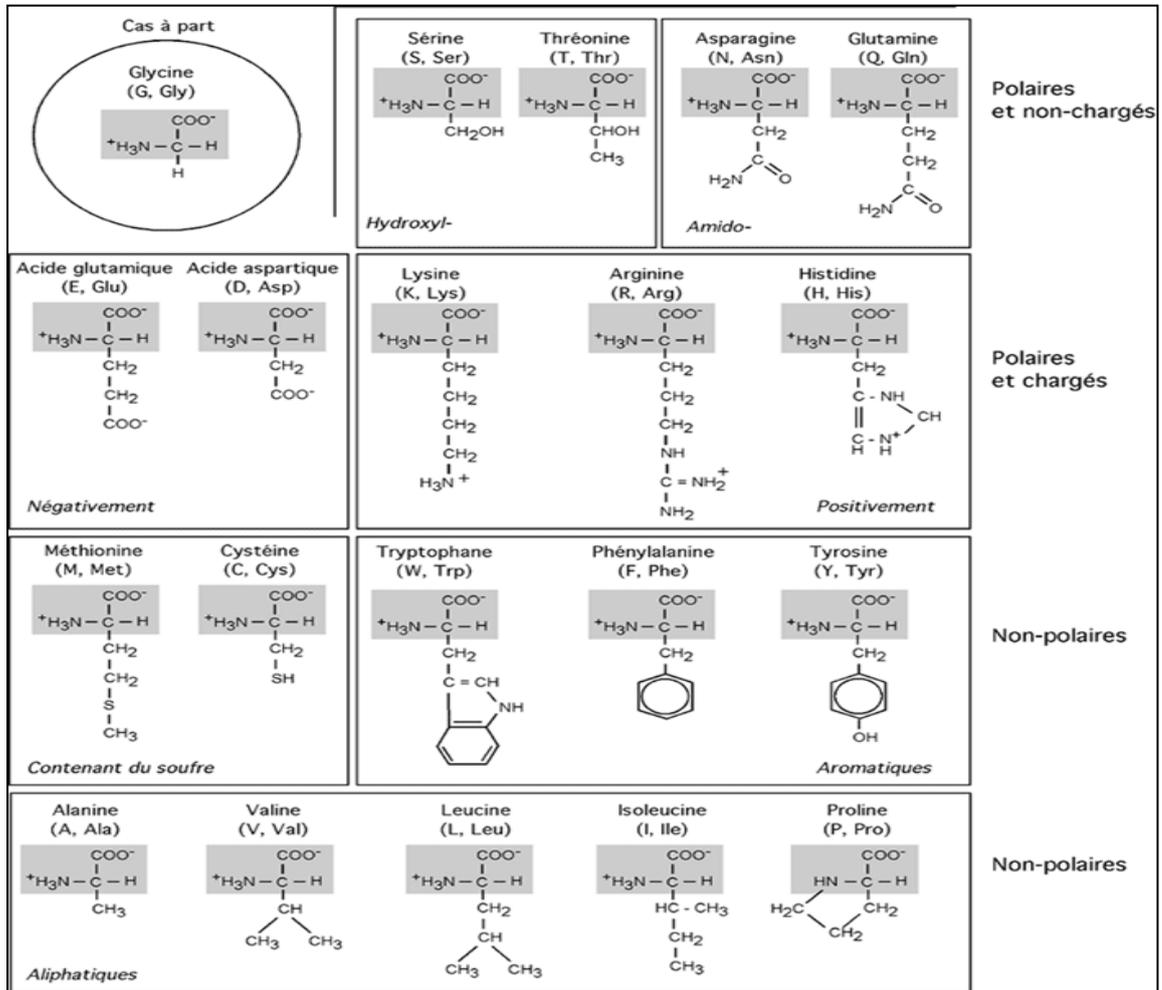


Figure (II.11) : Les vingt acides aminés usuels

(<http://biochimiedesproteines.espaceweb.usherbrooke.ca>).

II.4. Type des dommages radio-induit

Les dommages radio-induits de la molécule d'ADN peut les classer sous les termes: effets direct et effets indirect, les premiers dues au rayonnement ionisant lui-même et les second préminent de les radicaux libres produits par la radiolyse de l'eau .Des expériences ont permis de montrer que les radicaux libres sont responsables avec un portion de 60-70% des dommages d'ADN produits lors d'une irradiation et les restes dues au effets direct (30- 40%) celle-ci peut également inclure des effets indirect, car lorsque les molécules d'eau, qui entourent d'une manière proximale la double hélice d'ADN, sont ionisées, les radicaux libres générées vont produire des dommages sur l'ADN quasi instantanément. Ces dommages sont (Vaurijoux 2016):

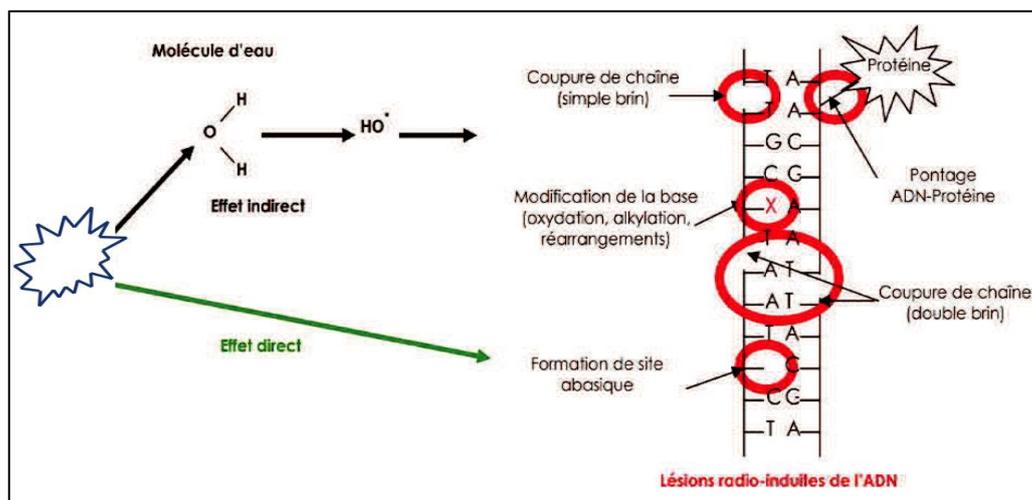


Figure (II.12) : Représentation schématique des effets directs et indirects des rayonnements ionisant sur l'ADN, ainsi que les différents dommages radio-induits produits (Leite 2018).

II.4.1. Les cassures de brins d'ADN

II.4.1.1. Les cassures simples brins (CSB)

La plupart des ruptures simples chaînes de l'AND(CSB) radio-induits sont produits par les radicaux OH^{\bullet} qui attaquent la liaison base-désoxyribose. Cette attaque est suivie de réarrangements qui aboutissent à la rupture de la liaison phosphodiester (Huguet 2010).

II.4.1.2. Les cassures doubles brins(CDB)

Dans la majorité des cas, la cassure double-brin ou la rupture des deux chaînes d'ADN à des sites distants de quelques nucléotides est formée par les radicaux produits lors du dépôt d'énergie par une particule. Une CDB est dite homologue si elle se produit au niveau de la même paire de bases, hétérologue dans le cas contraire. Les CDB hétérologues sont les plus fréquentes .La possibilité de formation d'une CDB dans l'AND par conjonction de CSB produites le long de deux trajectoires d'électrons distinctes est inférieure à 10^{-8} (Huguet 2010).

II.4.2. Les altérations des bases des nucléotides

Les radiations ionisantes interagissent avec les bases de l'ADN et peuvent former des bases oxydées. Ces modifications de bases résultent essentiellement de l'attaque par les radicaux hydroxyles. Les bases pyrimidiques sont plus radio-sensibles que les bases puriques. Les radicaux hydroxyles agissent au niveau du cycle aromatique des pyrimidines (thymine et cytosine). Les radiations ionisantes sont aussi susceptibles de créer des sites abasiques résultant de l'élimination radio-induite d'une base normale (Nosel 2013).

II.4.3. La destruction des sucres

L'altération du 2-désoxyribose par les radicaux hydroxyles peut provoquer la libération de sucre avec une formation de cassures simple brin. L'attaque du désoxyribose en réponse aux

radiations ionisantes, reste un phénomène rare (0.2 à 0.3 altérations pour 10 cassures simples brins radio induites) On peut mesurer le nombre d'altérations du désoxyribose par méthodes chromatographiques (Nosel 2013).

II.4.4. Les pontages et formation de dimères

Les autres lésions possibles sont :

- Les pontages dans l'hélice : pontages intra chaînes (liaison entre 2 parties d'une même chaîne) ; pontages inter chaînes (liaison entre les 2 chaînes) ; pontages entre molécules d'ADN et protéines. Ces derniers se forment par liaison covalente de protéines à l'ADN. C'est le cas par exemple des histones.
- La formation de dimères : deux bases adjacentes d'une même chaîne se lient par des liaisons de covalence. Ce type de lésion peut interrompre la réplication de l'ADN à leur niveau (Pham 2014) (Huguet 2010).

II.4.5. Les dommages multiples localisés

Lorsqu'un rayonnement ionisant traverse une molécule d'ADN, une combinaison de deux ou plusieurs dommages sur une courte distance (1-4 nm) forme un site à dommages multiples (ou MDS pour Multiple Damaged Site). Les lésions impliquées dans ces dommages complexes peuvent être des bases oxydées, des sites abasiques et des cassures simples brin, le type de lésions retrouvées dans les MDS dépendant fortement de l'environnement (Gillard 2005).

II.5. L'DNA au laboratoire

II.5.1. Les plasmides

Dans la recherche en radiobiologie on utilise souvent les plasmides. Le terme de plasmide a été créé en 1952 par Lederberg pour désigner tout élément génétique cytoplasmique. Les plasmides sont des molécules d'ADN extra chromosomiques capables de se répliquer et de contrôler leur réplication de façon autonome. Ces molécules sont généralement circulaires, parfois linéaires. Le nombre de copie par cellule est fixe pour un plasmide donné mais peut varier d'un à plusieurs centaines en fonction du type de plasmide. Leur taille est également extrêmement variable. Les plus petits ne sont composés que de quelques centaines de paires de bases et ne codent aucune protéine. A l'inverse, les mégaplasmides ont des tailles de génomes comparables à celles des chromosomes bactériens. Parmi eux, se trouvent les grands plasmides symbiotiques tels le pNGR234b (2,4 Mpb) (Breton 2009).

II.5.2. Les plasmides bactériens

II.5.2.1. Les bactéries

Les bactéries sont des êtres unicellulaires qui possèdent les éléments essentiels à la vie cellulaire. Leur taille varie de 1 à 10 microns (μm). Elles ne sont donc visibles qu'au microscope optique ($\times 10^3$) ou au microscope électronique ($\times 10^6$). Elles peuvent être désintégrées par divers procédés physiques et chimiques, ce qui permet d'étudier les constituants bactériens ainsi libérés (Service de bactériologie 2003).

II.5.2.2. L'appareil nucléaire des bactéries

Les bactéries possèdent un appareil nucléaire constitué d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui est le support de l'information génétique. L'ADN chromosomique est constitué d'une double hélice d'ADN circulaire. Cette double hélice est pelotonnée, surenroulée dans le cytoplasme. Le chromosome bactérien a près de 1 mm de long (1000 fois la longueur de la bactérie) et 3 à 5 nanomètres de large (Service de bactériologie 2003).

Analyse chimique	Pourcentage(%)
ADN(le chromosome)	80%
ARN	10%
Protéines	10%

Tableau (II.1) : L'analyse chimique de l'appareil nucléaire des bactéries (Service de bactériologie 2003).

II.5.2.3. L'ADN extra-chromosomique

A côté du chromosome, support de l'hérédité, la bactérie peut contenir des éléments génétiques (ADN) de petite taille (0,5 à 5 % du chromosome bactérien), extrachromosomiques. Ces éléments, appelés plasmides (Service de bactériologie 2003).

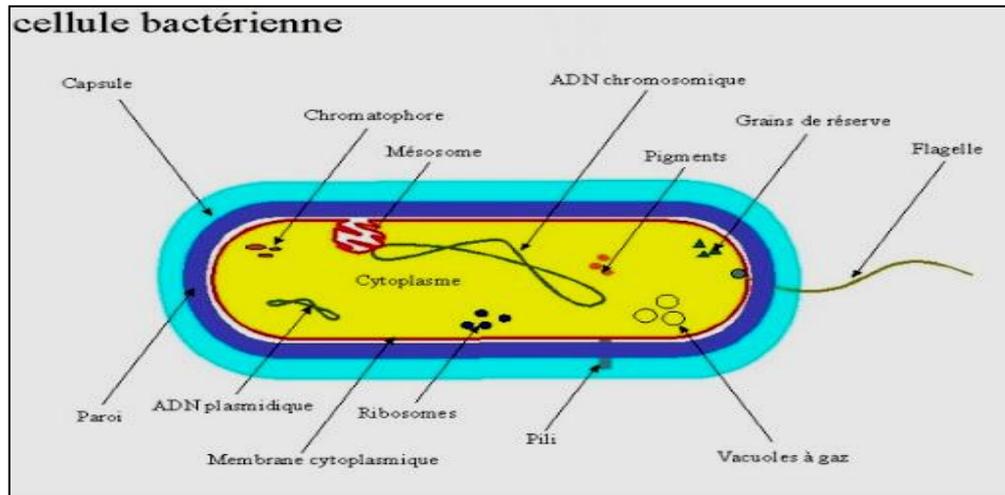


Figure (II.13) : Cellule bactérienne contient l'ADN plasmidique et l'ADN chromosomique (<http://www.ecosociosystemes.fr>).

II.5.2.4. Exemple d'une souche bactérie la plus étudiée

Escherichia coli (*E. coli*) est une bactérie appartenant à la famille des Enterobacteriaceae. Elle fut découverte en 1885 par Théodore Escherich. On trouve *E. coli* de façon commensale dans la flore intestinale et fécale, tant chez les humains que chez certains animaux. *E. coli* peut non seulement être une bactérie commensale, mais aussi un pathogène (Maris 2016).

Après sa découverte, elle est devenue un organisme de laboratoire populaire, le laboratoire de biologie, de chimie, et même de physique dont ses plasmides sont les plus étudiés. Quelques chiffres concernant une *Escherichia coli* sont apportés sur le tableau (II.) :

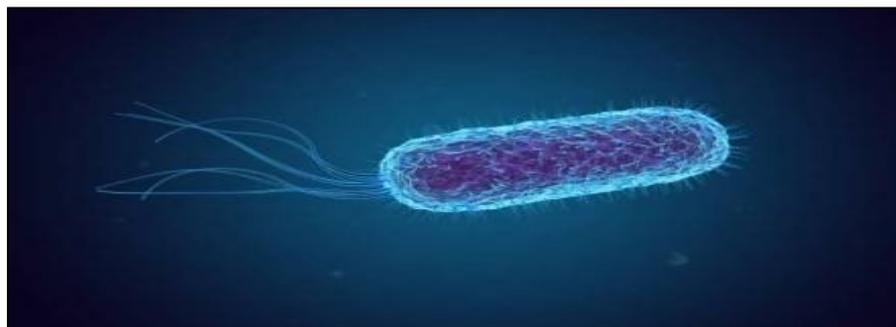


Figure (II.14) : *E. coli* sous microscope (<https://fr.dreamstime.com>).

Poids d'une cellule : 10^{-12} g
Eau : 70 %
Poids sec d'une cellule : 3×10^{-13} g

Tableau (II.2) : Chiffres concernant la bactérie *E. coli* (Service de bactériologie 2003).

II.6. Technique de relaxation de plasmide

La technique de relaxation de plasmide impliquant l'ADN plasmidique surenroulé dont l'intérêt est d'étudier les cassures simples et doubles brins. Cette technique efficace est la plus répandue dans les études de la radiosensibilité de l'ADN qui réagit avec deux manières différentes comme représenté (Figure II.15) (Souici 2016) :

- La relaxation : l'ADN surenroulé se transforme vers la forme relâchée circulaire, à cause d'une cassure simple brin sous l'action d'un rayonnement ionisant.
- Linéarisation : l'ADN surenroulé passe à la forme linéaire à cause d'une cassure double brin induit par le rayonnement ionisant.

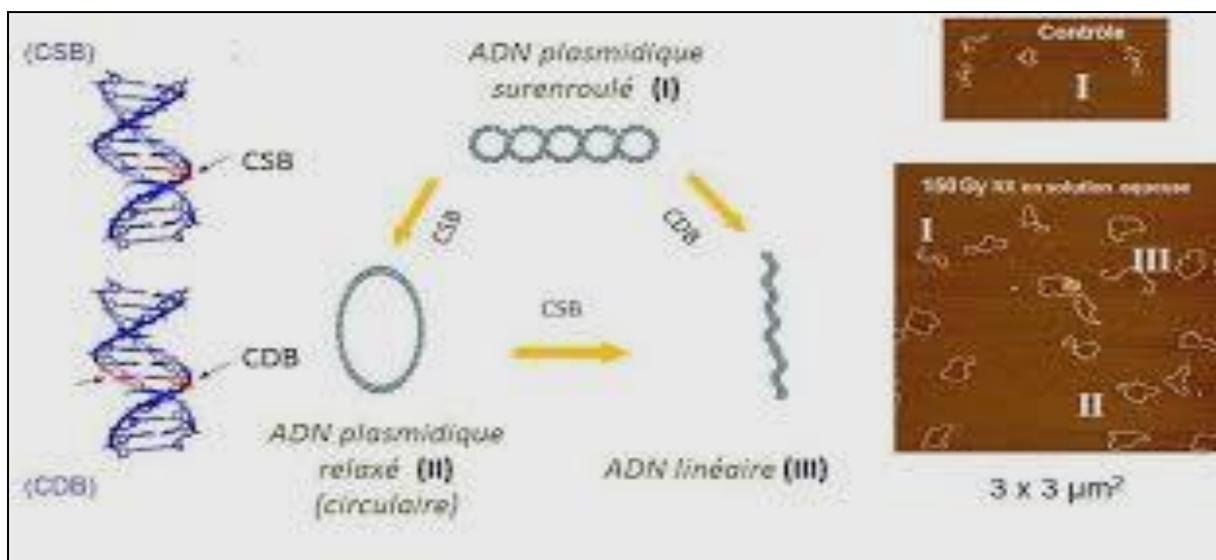


Figure (II.15) : Observation expérimentale des modifications induites sur l'ADN en solution aqueuse par des rayons X en utilisant la technique de relaxation de plasmide. Irradiation avec une dose de 150 Gy.

Forme I : ADN surenroulé (non endommagé) ;

Forme II : ADN circulaire (cassure simple brin) ;

Forme III : ADN linéaire (cassure double brin) (Souici 2016).

Chapitre III

Simulation Monte-Carlo de l'irradiation de l'ADN plasmidique en solution aqueuse

III.1. Méthodes Monte Carlo

III.1.1. Généralité

Les méthodes de simulation Monte Carlo peuvent être vues comme des méthodes d'approximation, même s'il s'agit d'approximations au sens statistique du terme. Il n'y a pas un consensus absolu sur une définition précise de ce qu'est une technique de type Monte Carlo, mais la description la plus habituelle consiste à dire que les méthodes de ce type se caractérisent par l'utilisation du hasard pour résoudre des problèmes centrés sur un calcul. Elles sont en général applicables à des problèmes de type numérique, ou bien à des problèmes de nature elle-même probabiliste.

Les méthodes de Monte-Carlo utilisent des nombres pseudo aléatoires (générés par un algorithme) pour simuler des phénomènes comportant une ou plusieurs variables aléatoires. Le nom provient du célèbre casino de Monte-Carlo. On considère une simulation de Monte-Carlo élémentaire, visant à évaluer l'espérance et la variance d'une variable aléatoire en générant un grand nombre d'échantillons qui suivent la même loi de probabilité que la variable aléatoire.

D'une manière générale, la technique Monte Carlo (MC) est une méthode statistique utilisée pour réaliser des intégrations numériques. De nos jours, la technique a été développée et nommée ainsi à la fin de la deuxième guerre mondiale dans le cadre des travaux sur les armes nucléaires. Cependant, la méthode MC demeure la meilleure en précision dans la simulation numérique, et la modélisation de transports des rayonnements. Elle a pour avantage de décrire avec exactitude les effets d'atténuations et de diffusion des dispositifs de collimation des rayonnements (Benlakhdar 2018).

III.1.2. Histoire de la méthode Monte Carlo

Historiquement, la première utilisation connue d'une méthode basée sur l'échantillonnage aléatoire remonte au 18ème siècle. L'émergence de la méthode monte Carlo est attribué à Stanislaw Ulam, mathématicien d'origine polonaise qui travaille avec John Von Neumann sur le projet Manhattan relatif à la fabrication de la bombe atomique nucléaire pendant la deuxième guerre mondiale (Benlakhdar 2018). Les travaux de ce projet consistaient à faire une modélisation des trajectoires des neutrons et des rayons gamma par une explosion nucléaire. Ce n'est qu'en 1946, Ulam proposa la méthode de monte Carlo et il a profité de l'apparition de l'ordinateur très puissant et de la collaboration de Von Neumann et Métropolies Nicolas pour le développement des algorithmes imprésentables de monte dont l'exécution permet de rendre le problème non aléatoire en forme stochastique pouvant être traité par un échantillonnage statique facilement. En 1976, Réside fut l'auteur de l'application de la méthode monte Carlo en physique

médicale. Dans son ouvrage il décomposait la méthode de monte Carlo en trois parties essentielles à savoir : les méthodes d'échantillonnages (égalité des fonctions de dispersion), génération des nombres aléatoires (échantillonnage des fonctions de probabilités) et enfin la réduction de la variance (efficacité des calculs). Les premières applications de cette méthode en physique médicales ont porté sur l'efficacité de la détection des caméras des rayons gamma et sur le calcul de la distribution de la dose dans le patient subissant un examen en médecine nucléaire.

III.1.3. Principe de la simulation MC

Les méthodes dites de Monte Carlo se basent sur une modélisation microscopique aboutissant à une simulation en 3 dimensions : on parle de la probabilité d'occurrence de chaque interaction (appelée aussi "événement"). Les trajectoires des particules sont simulées individuellement à partir d'une série de nombres aléatoires et de sections efficaces chargés de reproduire le phénomène physique. La solution est tirée de la moyenne statistique des grandeurs obtenues à partir de la simulation d'un grand nombre de particules primaires (appelées aussi "histoires").

Pour simuler les histoires des particules, il est nécessaire de posséder un modèle de diffusion constitué principalement d'un ensemble de sections efficaces différentielles (SED) qui déterminent les distributions de probabilité des variables aléatoires représentant une trajectoire :

- Le libre parcours moyen entre deux événements.
- Le type d'interaction.
- L'énergie perdue et la déflexion angulaire subie au cours de l'interaction.

Une fois que ces distributions de probabilité sont connues, les histoires peuvent être générées en utilisant des méthodes d'échantillonnage adaptées. Après la simulation d'un grand nombre d'histoires, l'information voulue est tirée de la moyenne statistique des grandeurs obtenues, affectées d'incertitudes statistiques (Thiam 2007).

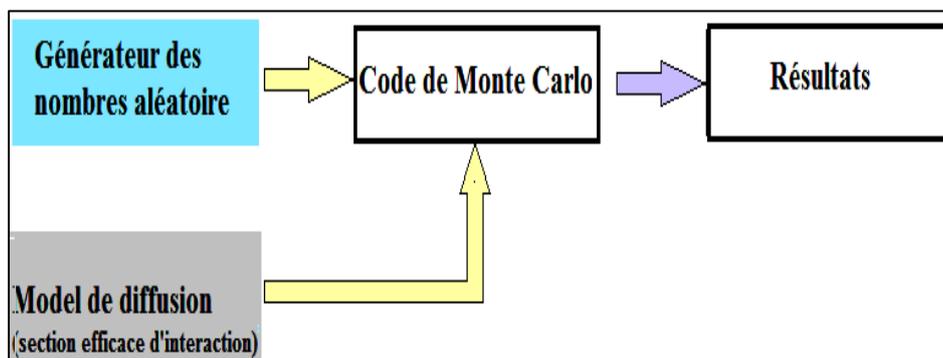


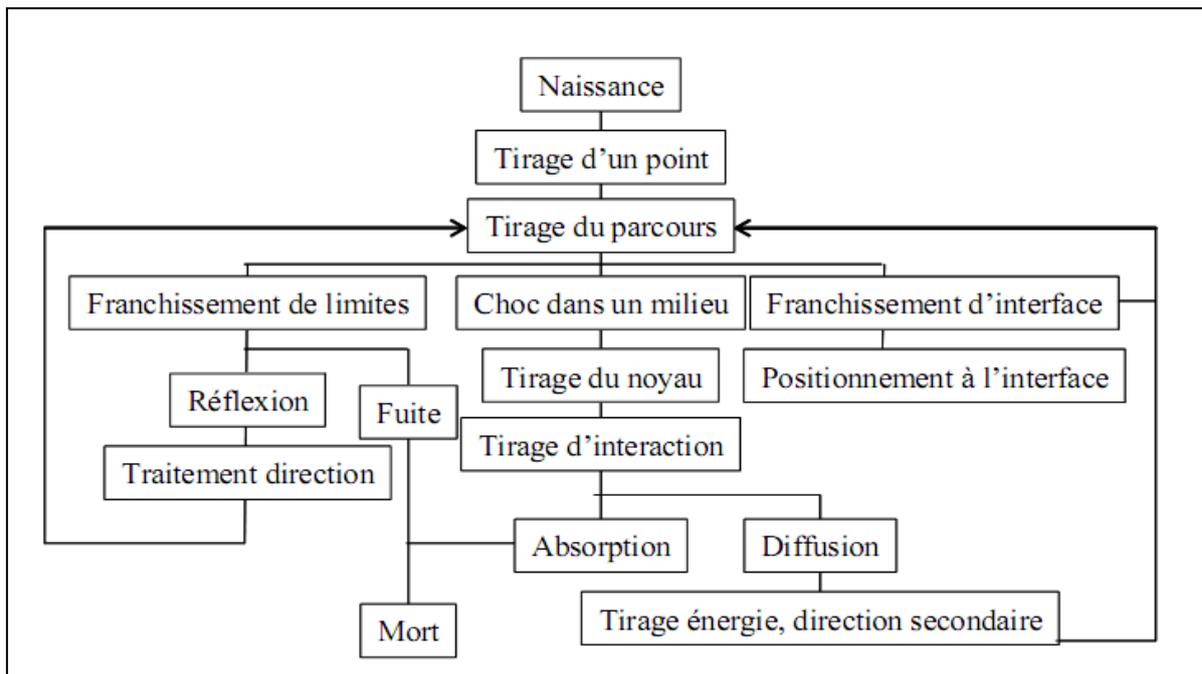
Figure (III.1) : Schéma de principe des méthodes MC

III.1.4. Modélisation par la méthode Monte Carlo

Cette approche relativement récente, permet de simuler " l'histoire " d'une particule individuelle dans un milieu atténuateur, en tenant compte du caractère probabiliste des différents processus physiques pouvant être rencontrés lors de sa traversée. Cet historique prend en compte les éventuelles particules secondaires et s'arrête dès lors que l'énergie de la particule est en dessous d'un niveau seuil ou atteint une zone de réjection. La méthode de Monte Carlo peut se décomposer en différentes étapes (Nachab 2003). :

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

Dans le cadre du transport des particules ou de photons, l'utilisation d'une méthode de Monte Carlo pour estimer des quantités physiques telles que le flux, le taux de réaction ou le facteur de multiplication repose sur la simulation de la traçabilité de ces particules dans la matière.



Figure(III.2) : Diagramme du fonctionnement d'une simulation Monte Carlo.

Une histoire commence par la naissance de la particule (émission à partir d'une source) et se termine par sa mort (absorption ou fuite). La figure II-2 représente un organigramme simplifié de la construction d'une histoire (Nachab 2003).

III.1.5. Estimation des incertitudes

L'incertitude est un paramètre associé au résultat qui caractérise la dispersion des valeurs numériques qui peuvent être raisonnablement attribuées au mesurant de (grandeur d'intérêt). Elle comprend en général deux composantes A et B qui diffèrent par la façon de les évaluer et sont toutes les deux basées sur des distributions de probabilité :

- Incertitudes dites « statistiques » de type A : elles concernent toutes les techniques d'évaluation basées sur un procédé statistique prenant en compte la dispersion observée lors de la répétition du procédé de mesure (analyse de variance, étude de répétabilité et de reproductibilité) Les incertitudes de type A sont inhérentes au calcul de type MC, elles entachent inévitablement les résultats (BenHdech 2011).
- Incertitudes dite « systématiques » (non statique) : ces incertitudes sont liées aux paramètres de la simulation (choix de section efficace, nombres pseudo-aléatoires générés,...) (Dziri 2013).

III.1.6. Efficacité d'une simulation MC

L'efficacité ε d'une simulation permet de comparer les performances de deux méthodes différentes et d'estimer le gain de temps apporté par une méthode pour obtenir une variance donnée (ou à l'inverse, estimer la réduction de l'incertitude statistique associée à la grandeur simulée pour un temps de calcul donné). Elle s'écrit (B. HABIB, 2009) :

$$\varepsilon = \frac{1}{\sigma^2 T} \text{(III.1)}$$

Où σ^2 représente la variance sur l'estimation et T le temps de calcul.

III.1.7. Intérêt du code de simulation Monte Carlo

L'intérêt de la méthode Monte Carlo réside dans sa capacité de traiter avec simplicité des problèmes de propagation en géométrie à trois dimensions (3D). Au plan physique, elle permet une description aussi exacte que possible de l'interaction rayonnement matière (généralement l'interaction particule-matière). Ces propriétés qui en font une méthode de référence à la quelle peuvent se comparer les méthodes déterministes pour valider leurs hypothèses, approximations et modèles. La méthode Monte Carlo présente l'avantage de modéliser au mieux la réalité du transport des particules et les énergies déposées dans le milieu traversé (Ben Cheikh 2017).

III.1.8. Les différents codes de simulations Monte Carlo

Actuellement, il existe de nombreux codes de simulation MC qui ont été développés pour les besoins de la physique médicale, la médecine nucléaire et la dosimétrie interne. Leur

efficacité dépend fortement du générateur des nombres aléatoires. Les plus répandus dans le domaine de physique médicale sont : EGS, MCNPX, PENELOPE et GEANT4. Une description succincte de chacun de ces codes est décrite dans les paragraphes suivants (Benlakhdar 2018).

III.1.8.1. EGS

(Electron Gamma Shower) est un code de calcul Monte Carlo développé dans les années 60 au sein de SLAC (Centre de l'accélérateur linéaire de Stanford) par HH Nagel, afin de simuler le transport du couple électron-photon dans un cylindre de plomb. Historiquement, le code EGS est considéré le premier code utilisé en métrologie des rayonnements ionisants dès les années 1980 (Benlakhdar 2018).

III.1.8.2. GEANT (GeometryANd Tracking)

A été développé par la communauté de physique des hautes énergies au CERN (Centre Européen pour la Recherche Nucléaire) depuis plus de 25 ans et existe actuellement en deux versions : GEANT3 et GEANT4. GEANT3, codé en Fortran 77, a été utilisé pendant de très nombreuses années par les physiciens des hautes énergies à travers le monde, et n'a cessé d'être amélioré grâce à l'interaction des utilisateurs avec les équipes de développement. GEANT3 est actuellement considéré comme un standard en physique des hautes énergies et a déjà été utilisé en physique médicale (Dziri 2013).

III.1.8.3. PENELOPE

PENELOPE Le code de Monte-Carlo PENELOPE, acronyme de "PENetration and Energy Loss of Positrons and Electrons" (les photons ayant été introduits plus tard), a été développé à l'Université de Physique de Barcelone au début des années 90 [Baro, 1993 ; Baro et al ; 1995 ; Salvat et al ; 1996 ; Sempau, 1995]. PENELOPE simule les cascades électron-photon pour un domaine d'énergie allant de 1 KeV (100 eV pour les électrons et positrons) à quelques centaines de MeV dans des matériaux de base dont le numéro atomique est compris entre 1 (hydrogène) et 98 (californium) mais aussi les matériaux composés. PENELOPE est constitué d'un ensemble de sous-programmes écrits en FORTRAN 77 chargés de la partie physique de la simulation. Le programme utilisateur PENDOSES contrôle la géométrie et l'évolution des trajectoires, stocke les valeurs des grandeurs générées par le modèle de diffusion contenu dans PENELOPE. Le code PENELOPE se présente comme un code encore "intact" et homogène, permettant de mieux maîtriser les éventuelles modifications apportées à la version de base. L'emploi de fichiers auxiliaires gérant toute la partie géométrie, matériau et paramètres d'entrée, ainsi que son homogénéité permet une utilisation rapide (Thiam 2007).

III.1.8.4. MCNP

(Monte Carlo N Particles) est un code très fréquent dans le domaine de la physique nucléaire, carrément lié au projet Manhattan. Au début des années 1990, le transport des électrons a été ajouté. A la même date, une version étendue du code, connue sous le nom de MCNPX, a été créée. C'est un code qui suit les particules neutres et les électrons. Au départ, il ne modélisait pas le transport des particules chargées sauf les particules neutres : les neutrons et photons. Il diminue les temps de calcul des simulations et peut également tester la convergence mathématique du résultat obtenu. Une recompilation pour chaque cas à traiter n'est pas obligée comme dans le code EGS. MCNPX, est une version étendue du code, s'étendant dans plusieurs domaines : la physique des particules, les caractéristiques des sources modélisées et des paramètres de sortie. MCNPX est un code d'usage universel, incluant une géométrie 3D, un transport de particules continues en énergie, des sources variées et une interface graphique (Benlakhdar 2018).

III.1.9. Simulation Monte Carlo par le code MCNP

III.1.9.1. Choix du code MCNP

Nous avons choisi MCNP pour les raisons suivantes :

- Son efficacité dans le transport des photons et des électrons
- La possibilité de calculer des grilles de doses virtuelles qui répondent aux besoins de ce travail (que nous développerons plus tard).
- Sa simplicité d'utilisation qui ne nécessite pas la connaissance d'un langage informatique mais seulement le formalisme d'écriture d'un script.
- La gratuité de sa version 5 qui a été utilisée pour les calculs présentés dans ce travail
- Enfin parce qu'il était le code dont nous avons la meilleure connaissance aux débuts de ces travaux.

III.1.9.2. Utilisation de MCNPX

Le principe de fonctionnement consiste donc à ce que l'utilisateur définisse un fichier de données, décrivant les paramètres fondamentaux du problème à traiter. Ces paramètres sont :

- La définition de la géométrie du dispositif à simuler.
- La description des matériaux, notamment leur composition en terme des éléments simples, ainsi que le choix des sections efficaces les mieux adaptées à ces matériaux.
- La sélection des sections efficaces associées aux différents noyaux atomiques considérés.
- La nature des particules à transporter.

- La définition des sources de particules en termes de spectre d'émission, volume d'émission, loi d'émission angulaire.
- Les définitions des observables désirées (fluence, flux, dépôt d'énergie) par l'utilisation d'estimateurs ("tallies").
- Des paramètres additionnels utilisés pour améliorer l'efficacité de la simulation, (FRANCIS 2007).

Dans notre travail, nous allons utiliser le code MCNP - version MCNP5.

III.1.9.3. Structure du fichier MCNP5

Le fichier d'entrée contient des informations concernant la description des matériaux, sections efficaces, localisation et caractéristique de la source, les réponses qu'on souhaite et la technique de réduction de variance pour optimiser les calculs. Le fichier d'entrée est composé de trois blocs séparés par une ligne vide (Blanc) (Dziri 2013)

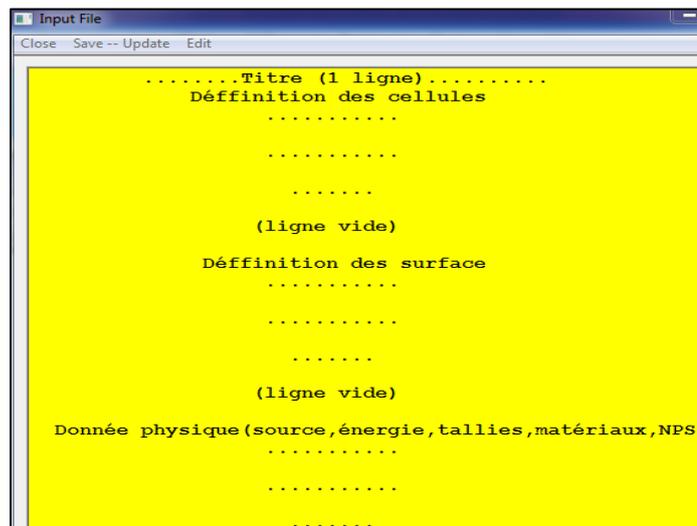


Figure (III.3): Structure du fichier d'entrée MCNP5.

III.1.9.4. Définition de la géométrie dans MCNP

La définition de la géométrie utilise une décomposition en cellules de milieu homogène, limitées par des surfaces prédéfinies et codées au moyen d'une syntaxe spéciale (Francis2007).

III.1.9.4.1. Définition des cellules

Ce sont des boîtes constituant la géométrie à simuler. Elles se constituent des différents paramètres que sont : les numéros de cellule et de matériau attribués par l'utilisateur, la densité de matériau, les numéros des surfaces désignant la cellule avec les signes adéquats et les importances pour chaque particule. Les cellules sont définies verticalement et se déclarent de la manière suivante :

J m d géom.params

Avec :

J : le numéro de la cellule,

m : le numéro du matériau,

d : la densité du matériau, en g/cm³ si négative ou en atome/cm³,

geom: des surfaces définissant la cellule associée aux différents opérateurs (espace, et #)

params : spécification optionnelle utilisant des mots clés comme IMP, Vol...(Youba2014).

III.1.9.4.2. Définition des surfaces

Même si la définition des surfaces intervient après la définition des cellules dans le programme, il nous semble plus logique d'en parler avant, puisque la définition des cellules fait intervenir les surfaces que nous avons définies. Le programme possède dans son code les équations d'un grand nombre de surfaces. Pour en définir une, on entre la formulation suivante (Nachab 2003) :

N type paras

Avec :

N : est un nombre compris entre 1 et 99999 désignant le numéro de la surface

Type : le type de surface, l'abréviation d'une surface reconnue par le programme.

Paras : les paramètres, rayon, coordonnées ...

Mnemonic	Type	Description	Equation	Card Entries
P	Plane ↓	General	$Ax + By + Cz - D = 0$	$ABCD$
PX		Normal to X-axis	$x - D = 0$	D
PY		Normal to Y-axis	$y - D = 0$	D
PZ		Normal to Z-axis	$z - D = 0$	D
SO	Sphere ↓	Centered at Origin	$x^2 + y^2 + z^2 - R^2 = 0$	R
S		General	$(x - \bar{x})^2 + (y - \bar{y})^2 + (z - \bar{z})^2 - R^2 = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} R$
SX		Centered on X-axis	$(x - \bar{x})^2 + y^2 + z^2 - R^2 = 0$	$\bar{x} R$
SY		Centered on Y-axis	$x^2 + (y - \bar{y})^2 + z^2 - R^2 = 0$	$\bar{y} R$
SZ		Centered on Z-axis	$x^2 + y^2 + (z - \bar{z})^2 - R^2 = 0$	$\bar{z} R$
C/X	Cylinder ↓	Parallel to X-axis	$(y - \bar{y})^2 + (z - \bar{z})^2 - R^2 = 0$	$\bar{y} \bar{z} R$
C/Y		Parallel to Y-axis	$(x - \bar{x})^2 + (z - \bar{z})^2 - R^2 = 0$	$\bar{x} \bar{z} R$
C/Z		Parallel to Z-axis	$(x - \bar{x})^2 + (y - \bar{y})^2 - R^2 = 0$	$\bar{x} \bar{y} R$
CX		On X-axis	$y^2 + z^2 - R^2 = 0$	R
CY		On Y-axis	$x^2 + z^2 - R^2 = 0$	R
CZ		On Z-axis	$x^2 + y^2 - R^2 = 0$	R
K/X	Cone ↓	Parallel to X-axis	$\sqrt{(y - \bar{y})^2 + (z - \bar{z})^2} - t(x - \bar{x}) = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} t^2 \pm 1$
K/Y		Parallel to Y-axis	$\sqrt{(x - \bar{x})^2 + (z - \bar{z})^2} - t(y - \bar{y}) = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} t^2 \pm 1$
K/Z		Parallel to Z-axis	$\sqrt{(x - \bar{x})^2 + (y - \bar{y})^2} - t(z - \bar{z}) = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} t^2 \pm 1$
KX		On X-axis	$\sqrt{y^2 + z^2} - t(x - \bar{x}) = 0$	$\bar{x} t^2 \pm 1$
KY		On Y-axis	$\sqrt{x^2 + z^2} - t(y - \bar{y}) = 0$	$\bar{y} t^2 \pm 1$
KZ		On Z-axis	$\sqrt{x^2 + y^2} - t(z - \bar{z}) = 0$	$\bar{z} t^2 \pm 1$
				± 1 used only for 1 sheet cone
SQ	Ellipsoid Hyperboloid Paraboloid	Axes parallel to X-, Y-, or Z-axis	$A(x - \bar{x})^2 + B(y - \bar{y})^2 + C(z - \bar{z})^2 + 2D(x - \bar{x}) + 2E(y - \bar{y}) + 2F(z - \bar{z}) + G = 0$	$A B C D E$ $F G \bar{x} \bar{y} \bar{z}$
GQ	Cylinder Cone Ellipsoid Hyperboloid Paraboloid	Axes not parallel to X-, Y-, or Z-axis	$Ax^2 + By^2 + Cz^2 + Dxy + Eyz + Fzx + Gx + Hy + Jz + K = 0$	$A B C D E$ $F G H J K$
TX	Elliptical or circular torus. Axis is Parallel to X-, Y-, or Z-axis		$(x - \bar{x})^2/B^2 + (\sqrt{(y - \bar{y})^2 + (z - \bar{z})^2} - A)^2/C^2 - 1 = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} A B C$
TY			$(y - \bar{y})^2/B^2 + (\sqrt{(x - \bar{x})^2 + (z - \bar{z})^2} - A)^2/C^2 - 1 = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} A B C$
TZ			$(z - \bar{z})^2/B^2 + (\sqrt{(x - \bar{x})^2 + (y - \bar{y})^2} - A)^2/C^2 - 1 = 0$	$\bar{x} \bar{y} \bar{z} A B C$
X Y Z P	Surfaces defined by points		See pages 3-16 and 3-18	

Tableau (III.1) : Bibliothèque des cartes des surfaces reconnues par MCNP (Nachab 2003).

III.1.9.5. Données physiques

Ce bloc permet de fournir les spécifications des problèmes physiques autres que la géométrie. En effet, il y est décrit les propriétés physiques des matériaux et y est précisé la source de rayonnement et le résultat attendu (Youba2014).

III.1.9.5.1. Définition des sources

Une carte essentielle est celle qui définit la source : il s'agit de la carte (*SDEF*). Elle a la formulation suivante : *SDEF* source variable spécification ... Il existe de nombreux paramètres pour définir la source ; nous n'en citerons que quelques-uns en guise d'exemples :

- *ERG* : définit l'énergie de la source, en MeV.
- *POS* : donne le point de référence du centre de la source,
- *RAD* : définit le rayon de la source.
- *AXS* définit l'axe de la source. X, Y et Z donnent les coordonnées x y et z de la source (Nachab 2003).

III.1.9.5.2. Définition des estimateurs

Les estimateurs « tallies » dans MCNP sont prédéterminés et permettent d'estimer des observables pour des détecteurs ponctuels, des surfaces, ou bien des volumes. Il y a huit estimateurs principaux qui sont résumés dans la table suivante (Francis 2007) :

Tally	Description	Unités F	Unités*F
F1	Nombre de particules traversant une surface	-	MeV
F2	Fluence de particules à travers une surface	1/cm ²	MeV/cm ²
F4	Fluence de particules dans une cellule	1/cm ²	MeV/cm ²
F5	Fluence de particules en un point détecteur	1/cm ²	MeV/cm ²
F6	Energie déposée par unité de masse	MeV/g	jerks/g
F7	Energie de fission déposée à travers une cellule	MeV/g	MeV
F8	Energie déposée	événements	MeV

Table (III.2) : Présentation des différents tallies du code MCNPX et leurs unités associées (Youbba 2014).

III.1.9.5.3. Définitions des matériaux

Les cartes de cette section précisent les compositions isotopiques des matériaux auxquels un numéro a déjà été attribué dans les cellules. Les matériaux se déclarent comme suit (Youbba 2014) :

Mn ZAI D₁ fraction₁ ZAI D₂ fraction₂ ... ZAI D_j fraction_i

Avec :

- *ZAI D_i* indique l'élément utilisé et il est décomposé en *ZZZAAA.nnx*.
- Z est le numéro atomique de l'élément considéré.
- A sa masse atomique.

- n la librairie des sections efficaces.
- x la classe de la donnée.

La fraction représente la composition élémentaire du constituant dans le matériau.

III.2. Modélisation de l'irradiation des échantillons d'ADN plasmidique en phase aqueuse

III.2.1. La source d'irradiation

L'irradiation de l'ADN plasmidique en phase aqueuse est réalisé par simulation Monte-Carlo en utilisant une source ponctuelle des rayons X ultra-mous (1.5 KeV, Al K_{α}) et les rayons X (8 KeV, Cu K_{α}), (8.04 KeV, Cu $K_{\alpha 1}$) et (8.9 KeV, Cu K_{β}), directionnelle dans un angle de 0.73 radian à partir du point source c'est à dire la cible.

Dans notre simulation, la source des rayons X est considérée comme ponctuelle située à 10 mm de la surface de l'échantillon.

III.2.2. Modélisation de l'échantillon et le porte échantillon

Le porte échantillon utilisé pour l'irradiation d'échantillon ADN plasmidique et le complexe ADN-Arg en solution aqueuse est un cylindre en verre (masse volumique de 2.53 g/cm³), de 20 mm de diamètre et de 5 mm d'hauteur dans lequel est situé un trou de forme cylindrique de 8 mm de diamètre et 2 mm d'hauteur (Figure III.4).

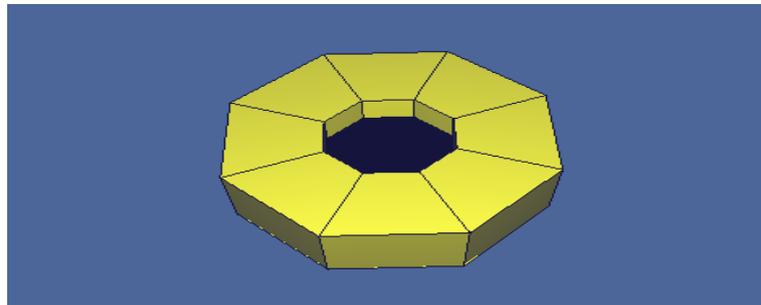


Figure (III.4) : *Vue en 3D du porte échantillon modélisée avec MCNP5.*

Le premier échantillon qui nous allons irradiées est (L'ADN plasmidique- l'eau ultrapure). Le type d'ADN plasmidique utiliser est le pUC21 qui contient 3266 paires de bases avec un poids moléculaire 2.13×10^6 Daltonset une masse volumique de 1.4074 g/cm³ (souici 2016) et d'un volume de 50 μ l, mélangé avec 50 μ l d'eau. Le deuxième échantillon irradié est le complexe ADN- acide aminé en solution aqueuse avec un volume de 33.333 μ l pour chaque composant (ADN, Arg, eau). Pour chaque échantillon le volume total irradié est de 100 μ l (Figure III.5).

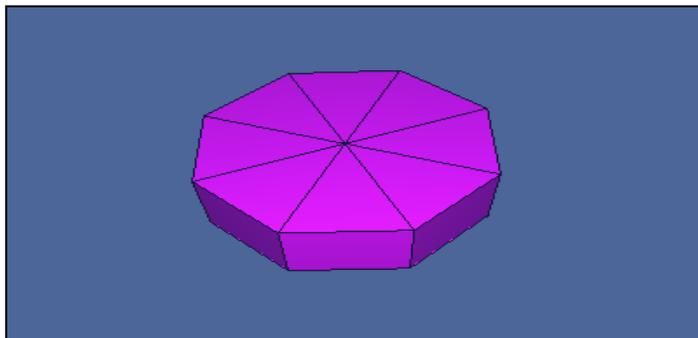


Figure (III.5) : Vue en 3D de l'échantillon modélisée avec MCNP5.

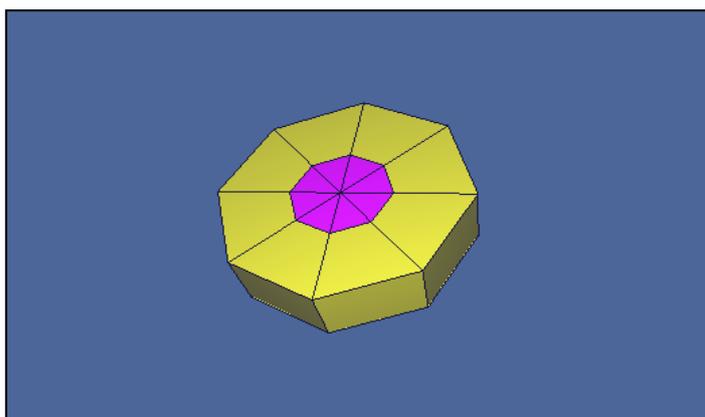


Figure (III.6) : Vue en 3D du porte échantillon et l'échantillon modélisée avec MCNP5.

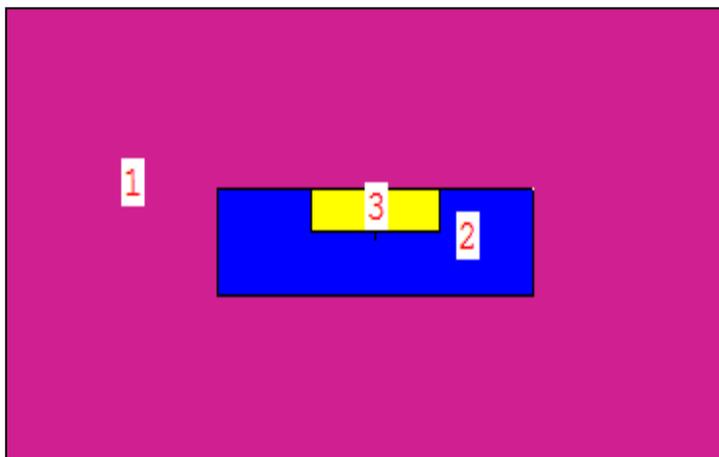


Figure (III.7) : Vue en 2D de la géométrie modélisée avec MCNP5:(1) l'air, (2) le porte – échantillon et (3) l'échantillon.

Afin de suivre l'évolution de l'influence des rayons X sur les échantillons d'ADN, nous allons divisés le volume total de 100 μ l en volumes élémentaire (voxels), comme le montre la figure (III.8).

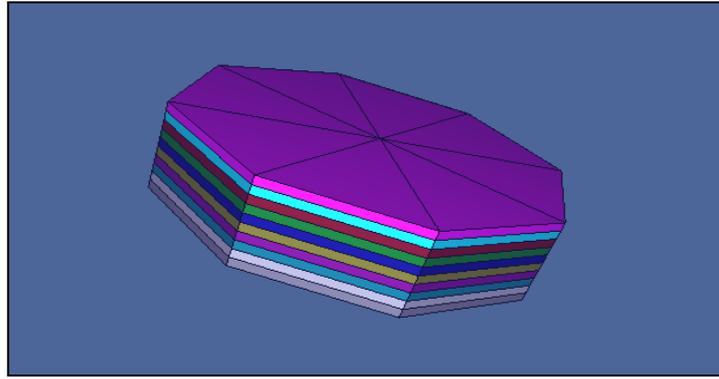


Figure (III.8) : Vue en 3D des voxels de l'échantillon modélisée avec MCNP5.

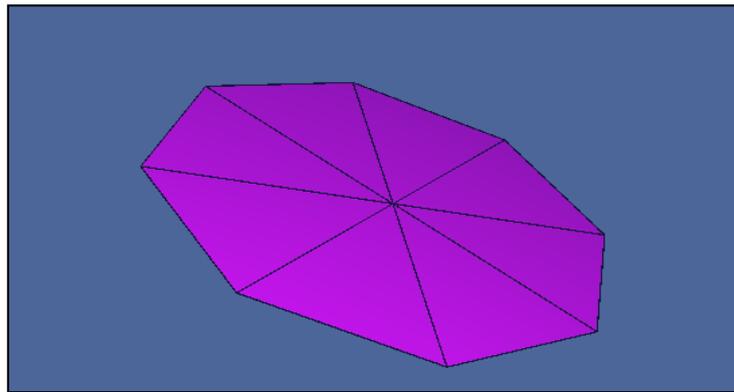


Figure (III.9) : Vue en 3D des sous voxels de l'échantillon dans une épaisseur de 0.02 cm à partir de la surface modélisée avec MCNP5.

III.3. Simulation et résultats

Dans notre étude, nous allons simulés l'irradiation de deux échantillon en phase aqueux, l'ADN plasmidique et le complexe ADN-Arg exposés aux rayons X d'énergies 1.5 KeV, 8 KeV, 8.04 KeV et 8.09 KeV qui sont générées respectivement par la cible d'aluminium et de cuivre, avec un nombre d'événements égal à 10^8 photon. Pour estimer l'influence des rayons X sur notre échantillon nous allons évaluer la dose absorbée à travers le calcul de l'énergie déposée par MCNP5 en utilisant le tallie F8. Les résultats obtenus sont reportés dans les tableaux ci-dessous.

III.3.1. Simulation de l'irradiation des échantillons d'ADN en solution aqueuse

➤ Irradiation par des rayons X ultra-mous (1.5 KeV, AlK_{α}) :

Energie incident (Mev)	La dose absorbée $\times 10^{-18}$ (Gy /particule)	$\Delta D \times 10^{-28}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
0.0015	5.138	4.276	0.2

Tableau(III.3) : Energie incidente par les rayons X ultra-mous (1.5 KeV, $Al K_{\alpha}$) et la dose absorbée dans l'échantillon liquide (ADN plasmidique +l'eau), obtenue à l'aide du code MCNP5.

Nous allons procéder à une autre méthode pour déterminer la dose absorbée par l'échantillon. Nous allons diviser notre volume de 0.2 cm d'épaisseur en 10 volumes élémentaires (voxels) de 0.02 cm d'épaisseur comme représente le tableau ci-dessous :

Numéro des Voxels	La dose absorbée $\times 10^{-18}$ (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-28}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)/
3	5.138	4.276	0.02
4	0	0	0.04
5	0	0	0.06
6	0	0	0.08
7	0	0	0.1
8	0	0	0.12
9	0	0	0.14
10	0	0	0.16
11	0	0	0.18
12	0	0	0.2

Tableau (III.4) : la dose absorbée dans chaque voxels de 0.02 cm d'épaisseur, obtenue à l'aide du code MCNP5.

Dans la division de solution précédente on obtient la dose seulement dans le premier voxel, cette résultat ne permet pas de suivre l'évolution de la dose absorbée, pour cela nous allons diviser le premier voxel de 0.02 cm d'épaisseur en 29 sous voxels, les dix premier de 0.0001 cm d'épaisseur et les 19 voxels qui restent en 0.001cm d'épaisseur à partir de la surface de solution irradiée. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau suivant :

Numéro des voxels	Numéro des sous voxels	La dose absorbée $\times 10^{-19}$ (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-28}$ (Gy /particule)	profondeur
3	3	6.401	1.5092	0.0001
	4	5.401	1.3865	0.0002
	5	4.601	1.2793	0.0003
	6	3.773	1.1548	0.0004
	7	3.801	1.1628	0.0005
	8	4.200	1.2222	0.0006
	9	3.001	1.0330	0.0007
	10	2.000	0.8434	0.0008
	11	3.599	1.1313	0.0009
	12	1.000	0.5964	0.001
	13	10.19	1.903	0.002
	14	2.801	0.998	0.003
	15	0.400	0.377	0.004
	16	0.200	0.266	0.005
	17	0	0	0.006
	18	0	0	0.007

	19	0	0	0.008
	20	0	0	0.009
	21	0	0	0.01
	22	0	0	0.011
	23	0	0	0.012
	24	0	0	0.013
	25	0	0	0.014
	26	0	0	0.015
	27	0	0	0.016
	28	0	0	0.017
	29	0	0	0.018
	30	0	0	0.019
	31	0	0	0.02
4	32	0	0	0.04
5	33	0	0	0.06
6	34	0	0	0.08
7	35	0	0	0.1
8	36	0	0	0.12
9	37	0	0	0.14
10	38	0	0	0.16
11	39	0	0	0.18
12	40	0	0	0.2

Tableau (III.5) : la dose absorbée dans les voxels et les sous voxels dans l'échantillon liquide (ADN plasmidique + L'eau) irradiée pour l'énergie incidente de 1.5 KeV.

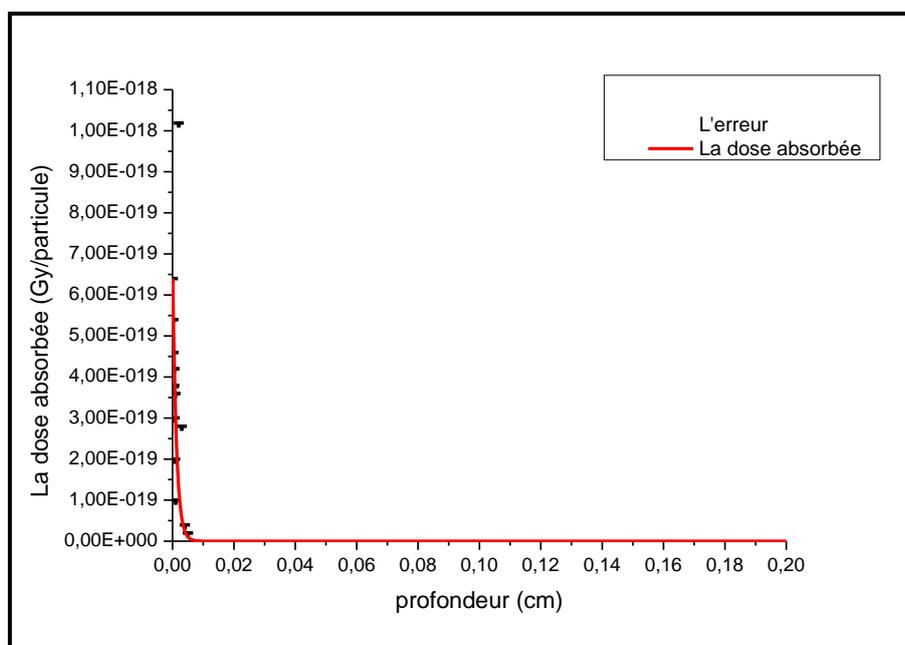


Figure (III.10) : Evolution de la dose absorbée dans la masse d'échantillon liquide (ADN+ eau) en fonction de la profondeur à partir de la surface pour l'énergie de 1.5 KeV.

➤ Irradiation par les rayons X du cuivre (8 KeV, CuK_{α} ; 8.04 KeV, $CuK_{\alpha 1}$; 8.9 KeV, CuK_{β}) :

Dans cette simulation d'irradiation d'ADN plasmidique en phase aqueuse, on utilise les raies de cuivre K_{α} , $K_{\alpha 1}$, K_{β} dont l'énergie est respectivement 8 KeV, 8.04 KeV et 8.9 KeV, d'une part pour irradier le volume de 100 μ l et de 0.2 cm d'épaisseur et d'autre part nous divisons ce dernier en des voxels (volumes élémentaires) pour étudier l'évolution de la dose absorbée dans l'échantillon liquide. Les résultats obtenus à l'aide du code MCNP5 sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

Pour $K_{\alpha} = 8 \text{ KeV}$

Energie incident (Mev)	La dose absorbée $\times 10^{-16}$ (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-27}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
0.008	1.356	4.79	0.2

Tableau (III.6) : La dose absorbée dans le volume total irradiée (ADN plasmidique +l'eau) pour l'énergie de 8KeV, obtenue par le code MCNP5.

Le tableau suivant représente les valeurs de la dose absorbée après la division de volume total en des volumes élémentaires (voxels) :

Numéro des voxels	La dose absorbée $\times 10^{-17}$ (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-27}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
3	4.880	2.629	0.02
4	2.167	2.003	0.04
5	1.678	1.770	0.06
6	1.342	1.580	0.08
7	0.9321	1.3176	0.1
8	0.7015	1.1432	0.12
9	0.6922	1.1354	0.14
10	0.3876	0.8488	0.16
11	0.4602	0.9255	0.18
12	0.3658	0.8244	0.2

Tableau (III.7) : la dose absorbée dans les voxels avec la profondeur pour l'énergie incident de 8 KeV, obtenue par MCNP5.

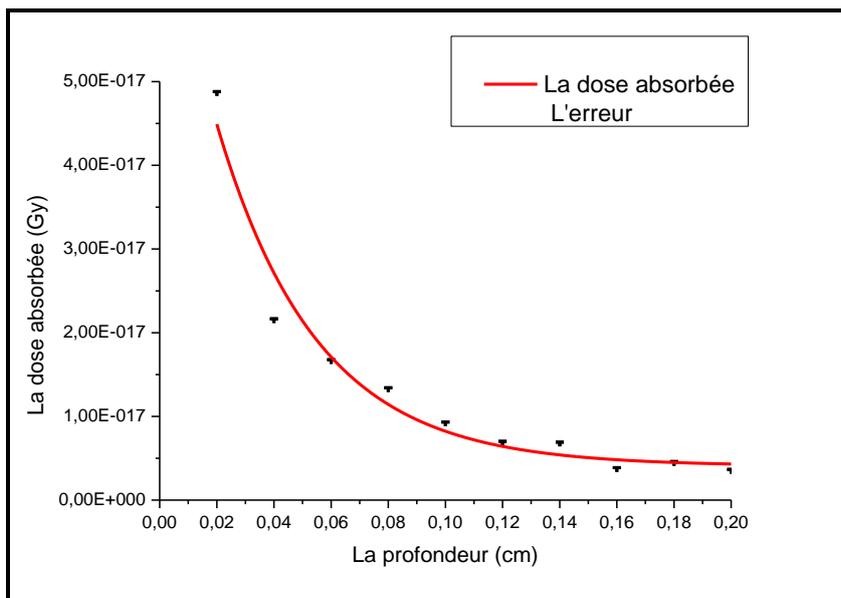


Figure (III.11) : l'évolution de la dose absorbée en fonction de la profondeur pour l'énergie de 8 KeV.

Pour $K_{\alpha 1} = 8.04 \text{ KeV}$

Energie incident (Mev)	La dose absorbée $\times 10^{-16}$ (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-27}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
0.00804	1.342	4.80	0.2

Tableau (III.8) : La dose absorbée dans le volume total irradiée (ADN plasmidique +l'eau) pour l'énergie de 8.04 KeV, obtenue par le code MCNP5.

Le tableau suivant représente les valeurs de la dose absorbée après la division de volume total en des volumes élémentaires (voxels) :

Nombre des voxels	La dose absorbée $\times 10^{-17}$ (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-26}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
3	4.772	0.2609	0.02
4	2.187	0.2015	0.04
5	1.622	0.1743	0.06
6	1.338	0.1583	0.08
7	0.8940	1.321	0.1
8	0.7046	0.1148	0.12
9	0.6845	0.132	0.14
10	0.4107	0.08763	0.16
11	0.4836	0.09513	0.18
12	0.3890	0.08529	0.2

Tableau (III.9) : la dose absorbée dans les voxels avec la profondeur pour l'énergie incident de 8.04 KeV.

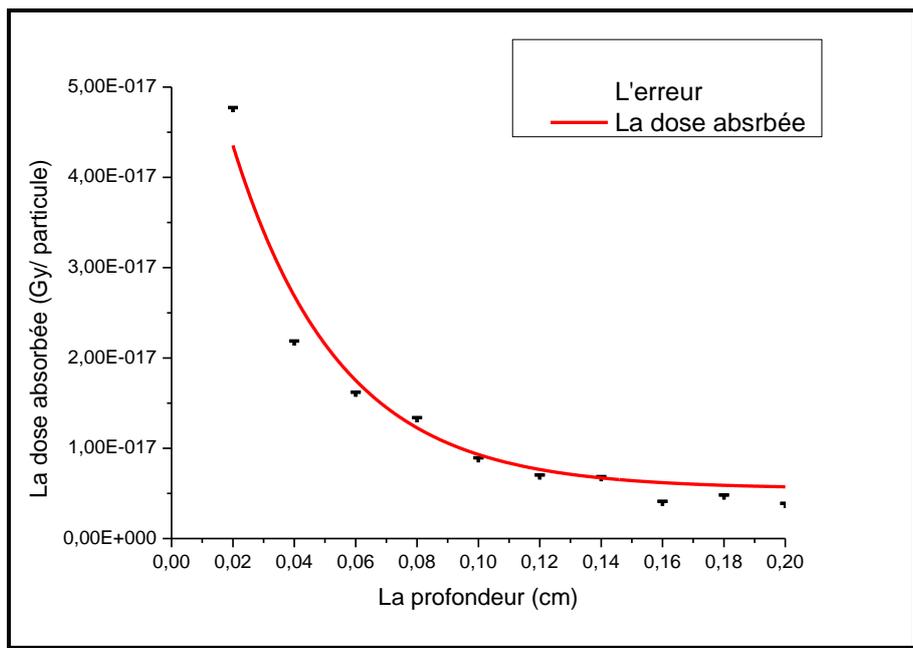


Figure (III.12) : l'évolution de la dose absorbée en fonction de la profondeur pour l'énergie de 8.04 KeV.

Pour $K_{\beta} = 8.9$ KeV

Energie incident (Mev)	La dose absorbée $\times 10^{-16}$ (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-27}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
0.0089	1.295	4.99	0.2

Tableau (III.10) : La dose absorbée dans le volume total irradiée (ADN plasmidique +l'eau) pour l'énergie de 8.9 KeV, obtenue par le code MCNP5.

Le tableau suivant représente les valeurs de la dose absorbée après la division de volume total en des volumes élémentaires (voxels) :

Nombre des voxels	La dose absorbée $\times 10^{-17}$ (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-27}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
3	3.713	2.411	0.02
4	1.928	1.993	0.04
5	1.436	1.720	0.06
6	1.392	1.693	0.08
7	1.126	1.524	0.1
8	0.8927	1.356	0.12
9	0.5586	1.074	0.14
10	0.7207	1.221	0.16
11	0.5473	1.064	0.18
12	0.4879	1.004	0.2

Tableau (III.11) : la dose absorbée dans les voxels avec la profondeur pour l'énergie incidente de 8.9KeV.

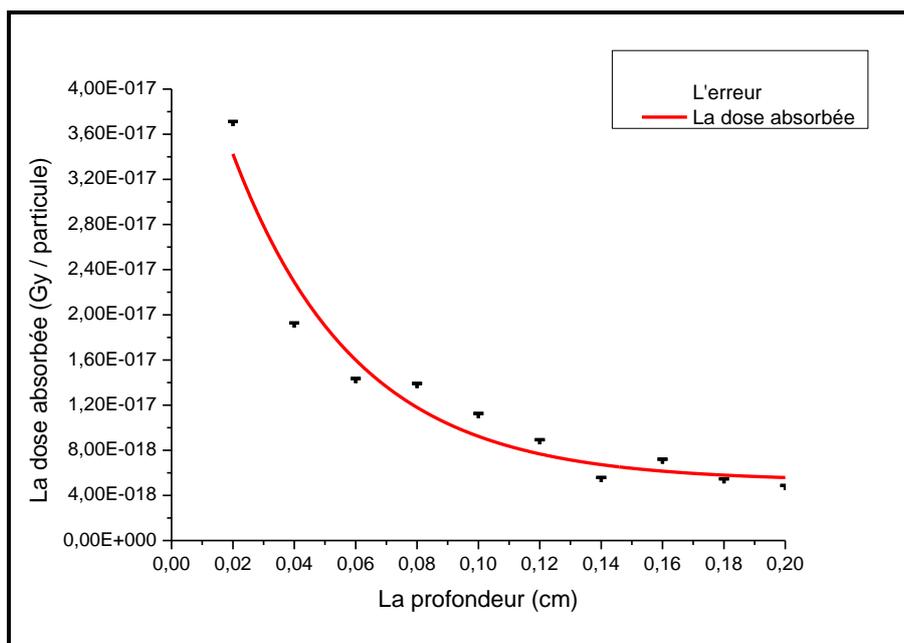


Figure (III.13) : l'évolution de la dose absorbée en fonction de profondeur pour l'énergie de 8.9 KeV.

III.3.2. Simulation de l'irradiation de l'échantillon ADN-acide aminé en solution aqueuse

➤ Irradiation par des rayons X ultra-mous (1.5 KeV, AlK_{α}) :

Energie incident (Mev)	La dose absorbée $\times 10^{-18}$ (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-18}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
0.0015	5.138	4.389	0.2

Tableau (III.12) : la dose absorbée dans le volume total irradiée (ADN- Arginine) pour l'énergie incident des RX de 1.5 KeV.

Nous allons procéder à une autre méthode pour déterminer l'évolution de la dose absorbée par la masse de l'échantillon liquide. Nous allons diviser notre solution de 0.2 cm d'épaisseur en des volumes élémentaires (des voxels) chacun d'eux de 0.02 cm d'épaisseur comme représente le tableau ci-dessous.

Numéro des voxels	La dose absorbée × 10^{-18} (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-28}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
3	5.138	4.389	0.02
4	0	0	0.04
5	0	0	0.06
6	0	0	0.08
7	0	0	0.1
8	0	0	0.12
9	0	0	0.14
10	0	0	0.16
11	0	0	0.18
12	0	0	0.2

Tableau (III.13) : la dose absorbé dans chaque voxels de 0.02 cm d'épaisseur, dans le complexe ADN – Arg, obtenue à l'aide du code MCNP5 pour l'énergie de 1.5 KeV.

Dans la division de solution précédente on obtient la dose seulement dans le premier voxel, cette résultat ne permet pas de suivre l'évolution de la dose absorbée, pour cela nous allons diviser le premier voxel de 0.02 cm d'épaisseur, on faire 29 sous voxels, les dix premier de 0.0001 cm d'épaisseur et les 19 voxels qui restent en 0.001cm d'épaisseur à partir de la surface de solution irradiée. Les résultats obtenus dans le tableau suivant :

Numéro des Voxels	Numéro des sous voxels	La dose absorbée× 10^{-19} (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-28}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
3	3	6.161	1.540	0.0001
	4	5.545	1.461	0.0002
	5	4.313	1.288	0.0003
	6	3.874	1.217	0.0004
	7	3.697	1.216	0.0005
	8	4.312	1.288	0.0006
	9	3.286	1.124	0.0007
	10	2.259	0.9325	0.0008
	11	3.900	1.224	0.0009
	12	1.027	0.6288	0.001
	13	10.678	2.028	0.002
	14	2.875	1.052	0.003
	15	0.616	0.487	0.004
	16	0.205	0.280	0.005
	17	0	0	0.006
	18	0	0	0.007
	19	0	0	0.008
	20	0	0	0.009

	21	0	0	0.01
	22	0	0	0.011
	23	0	0	0.012
	24	0	0	0.013
	25	0	0	0.014
	26	0	0	0.015
	27	0	0	0.016
	28	0	0	0.017
	29	0	0	0.018
	30	0	0	0.019
	31	0	0	0.02
4	32	0	0	0.04
5	33	0	0	0.06
6	34	0	0	0.08
7	35	0	0	0.1
8	36	0	0	0.12
9	37	0	0	0.14
10	38	0	0	0.16
11	39	0	0	0.18
12	40	0	0	0.2

Tableau (III.14) : la dose absorbé dans les voxels et les sous voxels de Le complexe ADN – Arg pour l'énergie incident de 1.5 KeV.

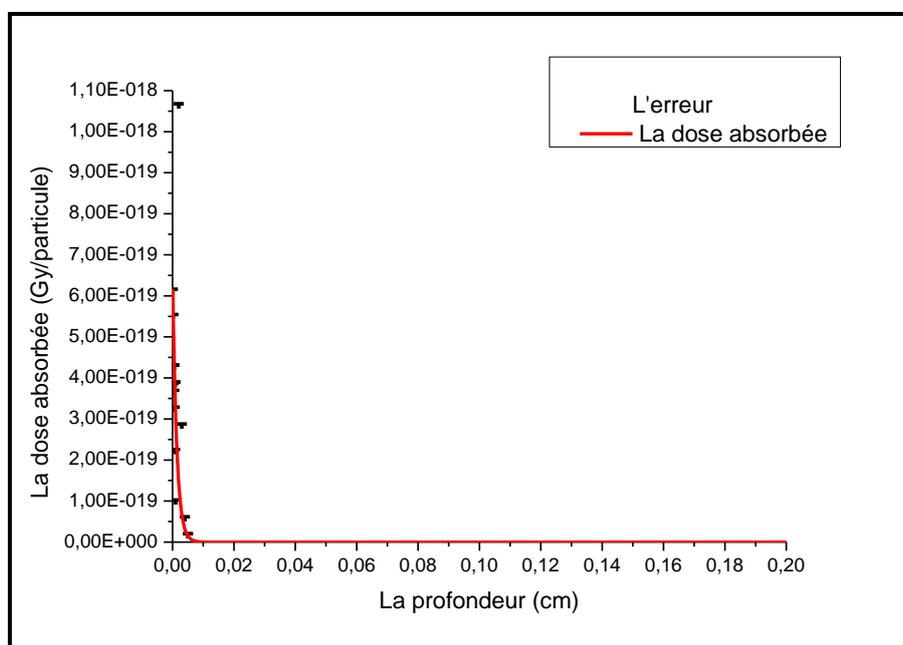


Figure (III.14): Evolution de la dose absorbée dans le complexe ADN – Arg en solution aqueuse en fonction de la profondeur à partir de la surface pour l'énergie de 1.5 KeV.

➤ Irradiation par les rayons X du cuivre (8 KeV, CuK_α; 8.04 KeV, CuK_{α1}; 8.9 KeV, CuK_β) :

Pour K_α = 8 KeV

Energie incident (Mev)	La dose absorbée × 10 ⁻¹⁶ (Gy/particule)	ΔD × 10 ⁻²⁷ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
0.008	1.352	4.979	0.2

Tableau (III.15) : La dose absorbée dans le volume total irradiée du complexe ADN- Arg pour l'énergie de 8KeV, obtient par le code MCNP5.

Le tableau suivant représente les valeurs de la dose absorbée après la division de volume total en des volumes élémentaires (voxels) :

Numéro des voxels	La dose absorbée × 10 ⁻¹⁷ (Gy/particule)	ΔD × 10 ⁻²⁷ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
3	4.626	2.634	0.02
4	2.077	2.030	0.04
5	1.604	1.798	0.06
6	1.356	1.654	0.08
7	1.010	1.425	0.1
8	0.7624	1.239	0.12
9	0.6795	1.171	0.14
10	0.4733	0.9753	0.16
11	0.5264	0.1029	0.18
12	0.4087	0.9076	0.2

Tableau (III.16) : la dose absorbée dans les voxels avec la profondeur pour l'énergie incidente de 8 KeV, obtient par MCNP5.

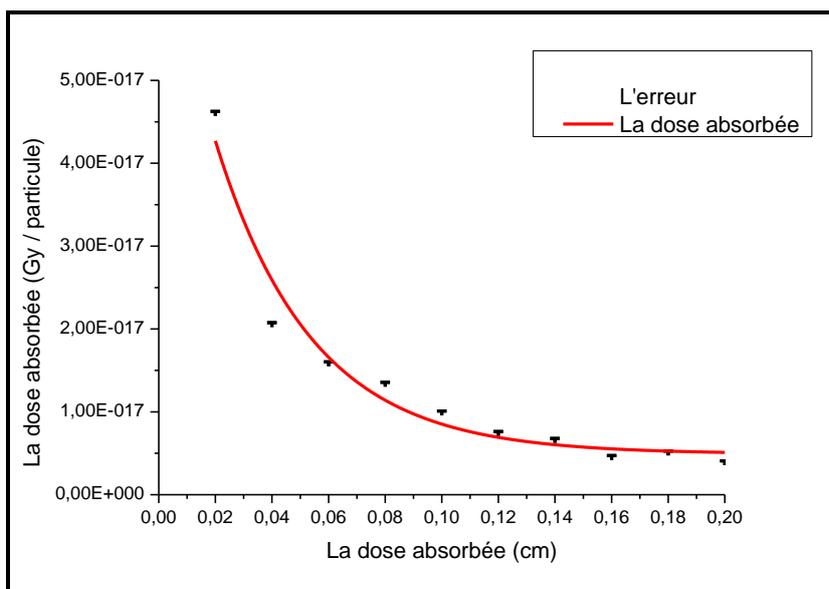


Figure (III.15) : l'évolution de la dose absorbée en fonction de profondeur dans le complexe ADN- Arg pour l'énergie de 8 KeV.

Pour $K_{\alpha 1} = 8.04 \text{ KeV}$

Energie incident (Mev)	La dose absorbée $\times 10^{-16}$ (G/particule)	$\Delta D \times 10^{-27}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
0.00804	1.339	4.968	0.2

Tableau (III.17) : La dose absorbée dans le volume total irradiée du complexe ADN- Arg pour l'énergie de 8.04 KeV, obtient par le code MCNP5.

Le tableau suivant représente les valeurs de la dose absorbée après la division de volume total en des volumes élémentaires (voxels) :

Nombre des voxels	La dose absorbée $\times 10^{-17}$ (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-26}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
3	4.528	0.2616	0.02
4	2.098	2.048	0.04
5	1.568	0.1781	0.06
6	1.383	0.1673	0.08
7	1.001	0.1421	0.1
8	0.7479	0.1228	0.12
9	0.6608	0.1158	0.14
10	0.4760	0.09808	0.16
11	0.5187	0.1025	0.18
12	0.4214	0.09237	0.2

Tableau (III.18) : la dose absorbée dans les voxels avec la profondeur pour l'énergie incidente de 8.04 KeV, obtient par MCNP5.

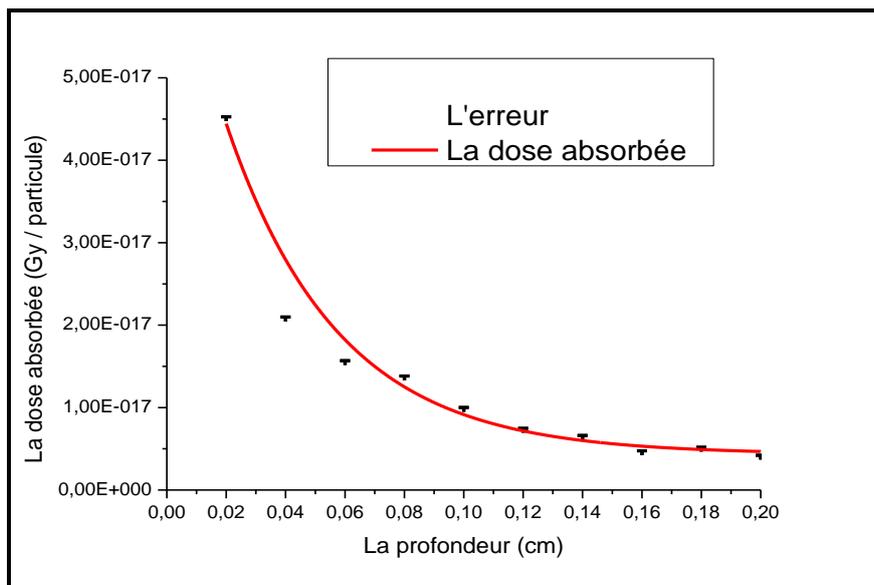


Figure (III.16) : l'évolution de la dose absorbée en fonction de profondeur dans le complexe ADN- Arg pour l'énergie de 8.04 KeV.

Pour $K_{\beta} = 8.9$ KeV

Energie incident (Mev)	La dose absorbée $\times 10^{-16}$ (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-27}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
0.0089	1.277	5.140	0.2

Tableau (III.19) : La dose absorbée dans le volume total irradiée du complexe ADN- Arg pour l'énergie de 8.9 KeV, obtenue par le code MCNP5.

Le tableau suivant représente les valeurs de la dose absorbée après la division de volume total en des volumes élémentaires (voxels) :

Nombre des voxels	La dose absorbée $\times 10^{-17}$ (Gy/particule)	$\Delta D \times 10^{-27}$ (Gy /particule)	La profondeur (cm)
3	3.559	2.431	0.02
4	1.874	2.037	0.04
5	1.388	0.0928	0.06
6	1.320	1.763	0.08
7	1.01	1.500	0.1
8	0.9080	1.450	0.12
9	0.5381	1.097	0.14
10	0.6918	1.242	0.16
11	0.5860	1.145	0.18
12	0.5367	1.094	0.2

Tableau (III.20) : la dose absorbé dans les voxels avec la profondeur pour l'énergie incidente de 8.9 KeV, obtenue par MCNP5.

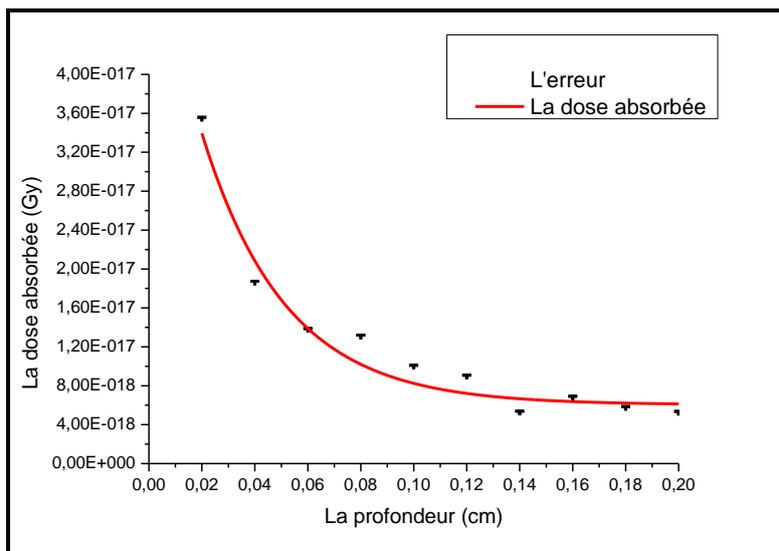


Figure (III.17) : l'évolution de la dose absorbée en fonction de la profondeur dans le complexe ADN- Arg pour l'énergie de 8.9KeV.

III.4. Interprétation des résultats

A partir des tracés de la dose absorbée en fonction de la profondeur des échantillon d'ADN plasmidique en solution aqueuse (ADN plasmidique (pUC21) et le complexe ADN- Arg) irradiés par les rayons X, qui sont obtenus à l'aide du code MCNP5 pour les énergie 1.5 KeV de l'aluminium et 8 KeV, 8.04 KeV et 8.9 KeV du cuivre, on remarque que les courbes décroissent exponentiellement en fonction de l'épaisseur : pour l'aluminium on observe que la valeur maximale de la dose absorbée atteint pour 0.0001 cm d'épaisseur à partir de la surface irradiée, après la dose absorbée subit une chute rapide et s'annule pour 0.005 cm d'épaisseur. Avec le cuivre, pour les trois énergies on remarque que la valeur maximale de la dose absorbée atteint en 0.02 cm d'épaisseur qui décroît lentement jusqu'à 0.2 cm d'épaisseur. D'autre part on remarque que les erreurs sur la dose absorbée sont négligeables, cela est dû au nombre d'histoire qui relativement grand.

A partir des deux remarques on peut dire que les rayons X ultra-mous (1.5 KeV, AlK_{α}) incidents sont fortement atténués dans la surface de la solution, par conséquent la dose absorbée décroît au fur et au mesure que l'épaisseur de l'échantillon irradiée augmente. Autrement dit, ces photons sont atténués dans les premiers micromètres à partir de la surface de l'échantillon.

Ce résultat qui pose en fait un problème dans les études utilisant des rayonnements à basse énergie, notamment avec les rayons X ultra-mous (ici 1,5 keV, AlK_{α}) est lié à l'atténuation rapide du rayonnement dans la solution (avec nos rayons X, le libre parcours moyen d'un photon est de 7 μm) (Freyer et al. 1989). Ce problème a été signalé dans l'étude de Watanabe et ses

collaborateurs (Watanabe et al. 1995), qui indique que les rayons X possédant une énergie inférieure à 4 keV ont une très faible profondeur de pénétration dans l'eau (<100 μm), est définie comme étant la profondeur donnant (1/e) de l'intensité incidente, ce qui reste toujours très inférieur à l'épaisseur désirée. Cela signifie que les photons incidents sont entièrement absorbés à la surface de l'échantillon de 2 mm d'épaisseur. Cela indique que nos résultats de calcul par MCNP5 sont en très bon accord avec les résultats expérimentaux.

On constate que les dommages radio-induits des rayons X ultra-mous (1.5 KeV, AlK_α) sur l'ADN plasmidique en solution aqueuse sont confinés à la surface de l'échantillon.

A noter que le problème d'atténuation des rayons X ultra-mous est résolu expérimentalement, par l'agitation de la solution pendant l'irradiation (Watanabe et al. 1995) (Souici 2016).

Pour les énergies supérieures à 4 keV ce problème ne se pose plus, ce qui est indiqué par les résultats de la simulation de l'irradiation des échantillons d'ADN plasmidique en solutions aqueuses par les énergies 8KeV, 8.04KeV et 8.9 KeV du cuivre.

En revanche, les résultats de l'irradiation des échantillons (complexe ADN-Arg) en solution aqueuse par les photons des énergies de 1.5 KeV, 8 KeV, 8.04 KeV et 8.9 KeV sont analogues aux résultats obtenus pour les échantillons d'ADN plasmidique en solution aqueuse. Cependant, l'influence de l'arginine sur l'ADN plasmidique en solution aqueuse est déterminée expérimentalement par l'évaluation des taux de cassures simple et double brin.