

**Université
Paul Sabatier
Toulouse III**

**Université
Bordeaux II**

**Institut National
Polytechnique de
Lorraine**

**Institut National
des Sciences et Techniques
Nucléaires**

Master 2^{ème} année Recherche

Radiophysique et Imagerie Médicales

Option 1 : Radiophysique médicale

MEMOIRE DE RECHERCHE

Présenté par : Rudy ROUSTIT

Titre : Etude du potentiel thérapeutique des neutrons atmosphériques

Soutenu à : TOULOUSE

le : 07/09/2009

Président

Isabelle

BERRY

Professeur, Université Toulouse III

Membres du Jury :

Jean

BARTHE

Professeur à l'INSTN

Marie-Claude

BORDAGE

HDR, CR CNRS, Université Toulouse III

Olivier

CASELLES

HDR, Physicien médical, Institut Claudius
Regaud, Toulouse

Xavier

FRANCERIES

MCF, Université Toulouse III

Mathieu

MASQUERE

MCF, Université Toulouse III

Alain

NOEL

HDR, Physicien médical, Centre Alexis
Vautrin, Nancy

Philippe

TEULET

HDR, MCF, Université Toulouse III

Responsable du stage: Cyril VOYANT

Nom et adresse du laboratoire où le travail a été effectué :

Service de Radiothérapie

CHD Castelluccio

Route de Saint Antoine

20176 Ajaccio

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à exprimer toute ma gratitude à l'hôpital de Castelluccio pour m'avoir accueilli au sein du service de radiothérapie.

Je remercie particulièrement M. Voyant radiophysicien et le Docteur Lantieri responsable du service de radiothérapie, pour la confiance qu'ils ont témoignée à mon égard en me donnant la chance d'effectuer mon stage dans ce service.

Merci à tout le personnel du service de radiothérapie pour son bon accueil, pour sa disponibilité, pour m'avoir permis d'effectuer mon stage dans d'excellentes conditions et qui a su répondre avec la plus grande rigueur à toutes mes questions et à mes attentes.

4ème page de la couverture

Mémoire de stage de master 2^{ème} année RIM de Roustit Rudy

Titre du mémoire :

Etude du potentiel thérapeutique des neutrons atmosphériques

Résumé en français :

Le glioblastome est de nos jours un des cancers les plus meurtriers avec seulement 5 % de survie après 3 ans avec un traitement « classique » de radiothérapie.

Cependant, il existe depuis peu un nouveau traitement, la Thérapie par Capture de Neutrons par le Bore (BNCT) utilisant les propriétés d'interaction entre le bore 10 et les neutrons de faibles énergies, neutrons produits par de grands accélérateurs ou réacteurs nucléaires.

L'objectif de ce stage est d'adapter cette technique en utilisant une source de neutrons naturels (les neutrons atmosphériques) et voir son efficacité radiobiologique.

Pour cela, nous avons réalisé une simulation informatique de cette source dans l'encéphale d'un patient.

Résumé en anglais:

Glioblastoma is nowadays one of the most murderer cancers with only 5 % survival after 3 years in case of classic treatment in radiotherapy.

However, recently a new treatment have been create, the Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) using interaction's properties between bore 10 atoms and low energy neutrons that produced by giant accelerators or nuclear reactors.

The target of this stage consist in adapt this technique in using a natural neutron source (atmospheric neutrons) and to know his radiobiologic efficacy.

For this, we have been realised a numerical simulation of this source throughout a patient's brain.

Mots-clés: Glioblastome, neutron, bore, BNCT, simulation

Mr ROUSTIT Rudy
10 Rue de Ladrech
81250 Alban
06 70 73 43 74
rudyroustit@hotmail.com

CHAPITRE 1 L'ETAT DES LIEUX	3
I LE GLIOBLASTOME ET SON TRAITEMENT	3
1 Définition.....	3
2 Traitement	4
II LA BNCT NOUVELLE SOLUTION MAIS PAS FACILE D'ACCES	5
1 La technique	5
2 Les résultats actuels	7
III LA SOURCE DE NEUTRON NATURELLE.....	7
1 La création des neutrons	8
2 L'interaction des neutrons	9
3 Les Paramètres influençant le débit de fluence des neutrons	10
IV DOSIMETRIE DES RAYONNEMENTS COSMIQUES.	12
1 Mesure de la dose.....	13
2 Estimation de la dose	15
V LES DIFFERENTS MOYENS DISPONIBLES POUR AUGMENTER L'EFFICACITE DE LA SOURCE NATURELLE	16
1 L'augmentation de la concentration en ^{10}B	16
2 La distribution précise des produits de la réaction du ^{10}B à l'aide du logiciel SRIM..	17
3 Effet de proximité pour augmenter les cibles potentielles	20
CHAPITRE 2 CREATION D'UNE SIMULATION DE TYPE MONTE CARLO.....	23
I TRANSFORMATION ET ECHANTILLONNAGE DU SPECTRE DE DEPART :.....	23
II CALCULS DES PARAMETRES DES INTERACTIONS	25
1 Les constituants du milieu et les différents types d'interactions dans celui-ci	25
2 Transfert ou perte d'énergie dans le crâne.....	27
3 Libre parcours moyen entre 2 interactions des neutrons dans le cerveau.....	28
4 Transfert ou perte d'énergie dans le cerveau	29
5 Calcul de la transmission des neutrons dans le cerveau	31
6 Déflexion angulaire.....	32
7 Transferts ou pertes d'énergie dans la tumeur	32
III PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT DU PROGRAMME DE SIMULATION	33
IV PROBLEME DE TRAITEMENT DES DONNEES	35
1 Ajustement des courbes	36
2 Etapes de validation du modèle	37
CHAPITRE 3 EXPERIENCES	39
I LES DONNEES DE SORTIE	39
II RECHERCHE DES PARAMETRES OPTIMAUX POUR LA SIMULATION	41
1 Etude sur le temps de calcul.....	41
2 Etude sur le nombre de neutrons.....	43
3 Etude sur les neutrons de très hautes énergies	44
4 Etude sur le suivi de la perte d'énergie dans les différents milieux.....	45
III QUANTIFICATION DU NOMBRE DE CELLULES CANCEREUSES DETRUITES DANS LE CERVEAU	49

INTRODUCTION

Le « Cancer » est un terme général désignant toute maladie pour lesquelles certaines cellules du corps humain se divisent d'une manière incontrôlée. Les nouvelles cellules résultantes peuvent former une tumeur maligne ou se propager à travers le corps. C'est la première cause de mortalité en France, juste avant les maladies cardio-vasculaires dont le taux a baissé de 50 % depuis les 25 dernières années alors que le taux de cancer n'a que peu diminué. En 2000, 278 000 personnes étaient atteintes d'un cancer et 150 000 en sont mortes. Parmi les cancers les plus meurtriers, on peut citer : les cancers des voies aérodigestives supérieures, les cancers du sein, de la prostate, du rein mais aussi ceux touchant l'encéphale [1]. Nous nous intéresserons ici plus particulièrement à ces derniers, notamment sur les glioblastomes multiformes (GBM) car ceux-ci possèdent le plus fort taux de rechute, et donc de mortalité à court terme.

Cependant, depuis quelques années, cette maladie bénéficie d'un nouveau type de traitement basé sur l'interaction de neutrons dits « lents » (d'énergie faible) avec un isotope de l'atome de Bore (l'isotope 10) car celle-ci libère une très grande quantité d'énergie (2,34 MeV en moyenne). Cette technique dite de BNCT pour Boron Neutron Capture Therapy (ou Thérapie par Capture de Neutrons par le Bore) utilise des neutrons créés artificiellement par des accélérateurs circulaires ou des réacteurs nucléaires hélas peu développés dans le monde. Dans un premier temps, nous allons donc présenter plus en détail cette technique ainsi que sa cible privilégiée (les GBM). Nous verrons également comment cette technique pourrait être adaptée en utilisant une source naturelle de neutron ; les neutrons atmosphériques issues du rayonnement cosmique. Ce rayonnement qui est principalement étudié pour chiffrer l'impact de son effet néfaste lors des voyages spatiaux et aériens autant sur l'homme (dépôt de dose) que sur le matériel (effacement de mémoire électronique) pourrait être une source de substitution aux grands accélérateurs.

Pour savoir si cette source sera adéquate, nous allons dans un deuxième temps réaliser un programme basé sur du Monté Carlo et codé sous Excel en VBA (Visual Basic) qui va « simuler » la vie du neutron de son entrée dans la tête d'un patient jusqu'à la tumeur. Pour cela, nous partirons du spectre de débit de fluence énergétique des neutrons en fonction de leurs énergies que nous transformerons en fonction de répartition. Une fois celle-ci connue nous nous évertuerons à simuler au plus près le transport des neutrons en suivant différentes étapes qui seront développées plus en détails.

Tout au long des différentes étapes seront posées et justifiées des hypothèses ou des simplifications et une étape de validation du modèle sera également présentée.

Et enfin dans un troisième temps, le modèle étant accepté, plusieurs expériences seront menées sur le programme de simulation pour optimiser celui-ci comme par exemple sur le temps de calcul ou bien sur l'utilisation de courbe d'ajustement pour le calcul de différents paramètres. Tout ceci pour au final pouvoir quantifier avec précision l'efficacité d'un traitement des glioblastomes avec l'utilisation d'une source de neutron atmosphérique conjuguée à différents effets radiobiologiques tel que l'effet bystander, et savoir ce que l'on peut attendre d'un tel traitement (guérison ? régression ? stabilisation ? ralentissement ? effet nul ?).

Chapitre 1 L'état des lieux

Dans cette première partie, nous allons voir en détail le cancer le plus meurtrier touchant l'encéphale, à savoir le glioblastome et son traitement « classique ». Puis nous verrons la nouvelle voie thérapeutique que représente la BNCT et ses difficultés de mise en place. Ensuite sera étudiée la source naturelle que représentent les neutrons atmosphériques pour pallier aux difficultés de la BNCT. Et enfin nous verrons quelles solutions existent pour augmenter l'efficacité de ces neutrons atmosphériques et si celles-ci sont envisageables.

I Le glioblastome et son traitement

1 Définition

Le glioblastome multiforme (GBM) fait parti des tumeurs cérébrales gliales dont voici la classification (selon l'OMS) [2]:

- Les astrocytomes de grade I dit pilocytiques (62,5 % de survie après 3 ans)
- Les astrocytomes de grade II dit fibrillaires (16 % de survie après 3 ans)
- Les astrocytomes de grade III dit anaplasiques (14 % de survie après 3 ans)
- Les glioblastomes de grade IV (5 % de survie après 3 ans)

Ces GBM sont donc les tumeurs astrocytaires les plus malignes possédants les critères histologiques suivants:

- mitoses typiques et atypiques
- prolifération vasculaire endothéliale
- nécrose cellulaire

Cette variété de tumeur est issue du tissu nerveux et plus spécifiquement de la substance servant du tissu de soutien aux neurones au niveau du système nerveux central (encéphale et moelle épinière). Le tissu de soutien est composé de la macroglie (2 variétés de cellules nerveuses : astrocytes et oligodendrocytes), la microglie et de cellules épendymaires. Ces GBM représentent 20 % de toutes les tumeurs intracrâniennes et 52 % des tumeurs primitives.

Ce sont des masses molles riches en vaisseaux sanguins de 3 à 10 cm de diamètres assez hétérogènes avec des zones compactes actives et des zones de nécroses étendues (figure 1). Toutes ces différentes zones voire certaines adjacentes contiennent énormément de cellules cancéreuses. Ils sont hypervascularisés avec apparition de microvascularisations et sont en hypoxie surtout au centre et se caractérisent également par un grand polymorphisme des cellules tumorales [3].

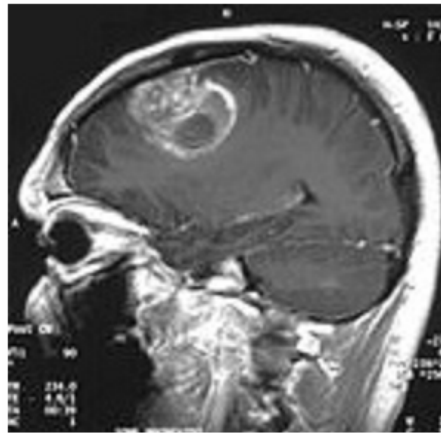


Figure 1. IRM d'un glioblastome multiforme chez un enfant de 15 ans

2 Traitement

Le glioblastome est aujourd'hui en France essentiellement traité par radiothérapie conventionnelle selon des protocoles bien établis [4]. Suivant ceux-ci, le GBM peut être traité de la façon suivante :

-Si le sujet est âgé de moins de 70 ans, dose délivrée de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy.

-Si le sujet est âgé de plus de 70 ans, dose délivrée de 40 Gy en 15 fractions de 2,66 Gy.

Le plus souvent ce traitement est accompagné d'une chimiothérapie concomitante et d'un traitement à la témozolomide.

Ce type de traitement radiothérapeutique peut entraîner des détériorations mnésiques (lésions de démyélinisation et ralentissement de la fonction hypophysaire), des détériorations de l'oreille interne et des nécroses radiques s'il s'agit de réirradiation.

Il ne faut surtout pas perdre de vue que ce traitement reste palliatif avec une durée moyenne de survie de 16 mois (entre 12 et 18 selon les études) avec un taux de survie global de 85 % après 6 mois, 55 % après 12 mois, 30 % après 2 ans et seulement 5 % après 3 ans [5].

A noter que plusieurs études menées sur différents facteurs influençant le taux de survie sont non concluantes ou contradictoires. Seule certitude, un délai trop long entre dépistage et début de traitement ne peut être bénéfique [5].

Le principal problème de cette maladie réside dans le fait que sa cause est quasiment toujours inconnue et que la récurrence avec réapparition de la tumeur est quasi-systématique (95 % dans le volume irradié).

Plusieurs études sur différents facteurs pour expliquer la récurrence mais pas vraiment de résultats concluants.

II La BNCT nouvelle solution mais pas facile d'accès

Comme nous l'avons vu les traitements actuels des GBM ne laissent que peu d'espoir quant à une survie à long terme. Cependant, il existe aujourd'hui une nouvelle technique, la Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), permettant un taux de survie global de plus de 20 % après 5 ans sur des patients traités au Japon [6].

1 La technique

La BNCT est une méthode de thérapie basée sur l'interaction des neutrons avec la matière et plus particulièrement avec du bore 10 (20 % du bore naturel) car celui-ci possède des propriétés intéressantes, en effet [7]:

-il est non radioactif.

-il est facilement accessible.

-il existe à l'état naturel.

-il possède une très grande section efficace (probabilité d'interaction exprimé en terme de surface en barn avec $1 \text{ barn} = 10^{-28} \text{ m}^2$) de capture totale du neutron thermique (environ 4000 barns) comparée à la section efficace de capture totale neutronique des atomes des tissus biologiques (environ 1,75 barns pour le ^{14}C et 0,33 barns pour le ^1H ; atomes les plus présents dans l'organisme).

-il émet des particules à forts TEL (Transfert d'Énergie Linéique).

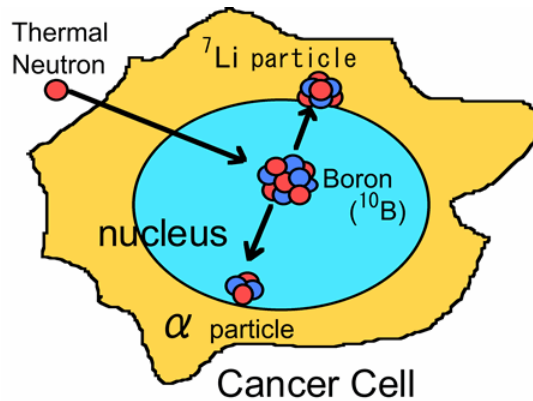
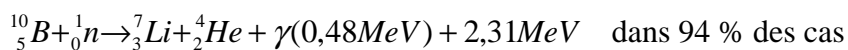
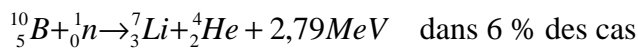


Figure 2. Interaction d'un neutron thermique avec du bore 10 dans une cellule

En effet, les neutrons lents ($E < 0,5 \text{ eV}$) peuvent réagir suivant un processus du type (n, α) selon la réaction suivante (figure 2):



Ces particules créées ont un très faible parcours moyen dans l'eau ($< 12 \mu\text{m}$) et déposent donc toutes leurs énergies à proximité du site d'interaction, ce qui implique que les atomes de bore doivent se trouver à proximité de la cible. Pour cela, le bore est transporté par des molécules vectrices de type BSH (Boron Sodium MercaptoundecaHydrododecaborate), molécules passant par les voies tissulaires et se fixant sur la partie non proliférative de la tumeur ou de BPA (BoronoPhenylAlanine), molécules capables de traverser la barrière hémato encéphalique, barrière séparant le SNC (Système Nerveux Central) de la circulation sanguine, et se fixant sur la partie proliférative de la tumeur [8].

Le problème engendré par cette vectorisation vient du fait que ces molécules ne vont pas « arriver » instantanément sur la cible et ne vont ensuite pas s'y fixer indéfiniment. Les protocoles actuels de traitements fixent le taux de bore à $20 \mu\text{g/g}$ de tumeur et l'irradiation par les neutrons entre 12 et 18 h après l'injection de BSH (+ életroporzine pour faciliter les transports membranaires) ou entre 1 et 2 h après l'injection de BPA (+ fructose).

2 Les résultats actuels

Comme nous venons de le voir cette technique tend à faire augmenter la survie des patients avec une médiane de 640 jours (contre 480 en radiothérapie classique) et surtout un taux de survie global de plus de 20 % après 5 ans (contre 5 % en radiothérapie classique). Cependant cette technique étant innovante et utilisant de grands accélérateurs circulaires pour créer le flux de neutron adéquat (10^9 n/cm²/s), très peu de patients ont pu être traités dans les quelques centres la pratiquant : Quelques centaines au Japon (essentiellement à Tokyo et Kyoto), quelques centaines aux USA (essentiellement à New York et Boston) et quelques dizaines en Europe (Petten au Pays-bas et Helsinki en Finlande).

A noter qu'il n'y a pas encore de protocole fixe établi pour le traitement et que la phase I des études précliniques a conclu à une non toxicité.

Par exemple :

-au MIT (Massachusetts Institute of Technology), le traitement est étalé sur 1 à 4 fractions de 10 min (en fonction de la profondeur) avec un flux de neutrons épithermiques de quelques 10^9 n/cm²/s [9]

-à Petten, utilisation de 2 fractions de 3 faisceaux d'incidences différentes avec du BPA administré en continu pendant chaque fraction du traitement

Quant au calcul de la dose délivrée, il est effectué au moyen d'un TPS (Traitement Planning System) basé sur une méthode de Monté Carlo. Mais là aussi plusieurs systèmes existent comme par exemple le système SERA ou bien NCTPlan [10]. Ces différents systèmes décomposent la dose totale délivrée au tissu humain selon 4 composantes principales :

- la dose Bore due aux réactions de capture du ¹⁰B (environ 75 % de la dose totale)
- la dose gamma due aux photons primaires et secondaires
- la dose neutron due aux neutrons épithermiques et rapides
- la dose proton due aux réactions de capture des neutrons thermiques autre qu'avec le Bore

III La source de neutron naturelle

Pour remédier à la difficulté de production des neutrons de hautes énergies, pourquoi ne pas utiliser les neutrons créés directement par voie naturelle dans l'espace et qui sont accessibles à des altitudes avioniques.

Ces neutrons peuvent être classés en fonction de leurs énergies (figure 4), classification judicieuse car la section efficace des neutrons varie énormément en fonction de celles-ci (surtout entre 1 keV et 0,5 MeV) [14].

Energie des neutrons	Nomenclature
$0,025 \text{ eV} < E_n < 0,5 \text{ eV}$	neutrons lents (thermiques)
$0,5 \text{ eV} < E_n < 1 \text{ keV}$	neutrons épithermiques
$1 \text{ keV} < E_n < 0,5 \text{ MeV}$	neutrons intermédiaires
$0,5 \text{ MeV} < E_n$	neutrons rapides et relativistes

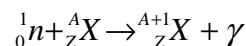
Figure 4. Classification des neutrons en fonction de leur énergie

2 L'interaction des neutrons

Ces neutrons vont ensuite interagir à leurs tours selon deux formes de réaction ; la diffusion, qui correspond à la déviation avec perte d'énergie du neutron, et l'absorption, qui correspond à sa disparition. Statistiquement, lors d'un choc, les neutrons ont 99,9 % de chance d'être diffusés et 0,1 % d'être absorbés. Sa trajectoire est formée de tronçons de droite successifs, et il parcourt ainsi en ligne droite une distance de l'ordre du mètre dans l'air en environ 100 msec (durée de vie moyenne).

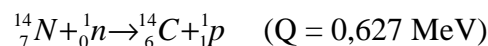
Les différents processus d'absorption :

-Le processus (n, γ) appelé aussi capture radiative : le neutron est absorbé par le noyau et se lie à celui-ci ; l'énergie en excès est rejetée sous forme de photon (à noter que ce processus est le plus observé).



-Le processus (n, p) : réaction à seuil (endoénergétique) dans laquelle le neutron doit avoir une énergie suffisante pour que le proton créé puisse traverser la barrière de potentiel.

Par exemple :



-Le processus (n, α) : réaction à seuil dans laquelle le neutron doit avoir une plus grande énergie que pour le processus précédent car il faut deux fois plus d'énergie au noyau d'hélium pour franchir la barrière de potentiel. Cependant, pour certains atomes possédant une grande probabilité d'interaction avec les neutrons, des neutrons lents suffisent à produire un noyau d'hélium.

Par exemple :



-Le processus (n, 2n) : réaction réalisable uniquement si l'énergie des neutrons est supérieure à 20 MeV et qui permet la production d'un isotope du noyau cible.

Par exemple : ${}^{12}_6\text{C} + {}^1_0\text{n} \rightarrow {}^{11}_6\text{C} + 2{}^1_0\text{n}$

Pour la diffusion, il s'agit d'une succession de collisions élastiques dans lesquelles le neutron est dévié de sa trajectoire et perd une partie de son énergie. Lorsque le neutron aura suffisamment « ralenti » (perdu de l'énergie), il sera absorbé suivant l'un des processus cités ci-dessus.

Maintenant que nous avons parcouru la « vie » du neutron, de sa création à sa disparition, intéressons nous à son évolution en fonction de certains paramètres.

3 Les Paramètres influençant le débit de fluence des neutrons

Le débit de fluence atmosphérique des neutrons (nombre de neutrons par cm^2 et par seconde) varie essentiellement selon trois critères [15]:

-L'altitude : Le débit de fluence augmente avec l'altitude car plus on s'éloigne du sol, plus la couche d'ozone est mince et donc les neutrons auront moins de matière avec laquelle interagir, ce qui entraîne un nombre de neutrons plus important avec une énergie plus importante. Par exemple le taux de dose à bord d'un avion est 100 fois supérieur à celui du sol.

-La latitude : plus on s'éloigne de l'équateur, plus le flux devient conséquent car l'effet de blindage dû au champ magnétique terrestre est moins important aux pôles. Un voyageur empruntant une route passant par le pôle Nord pour aller de New York à Hong Kong recevra une dose 3 fois plus importante car la protection de l'atmosphère et du champ magnétique terrestre est environ deux fois moins efficace aux latitudes polaires qu'à l'équateur.

-L'activité solaire : lorsque celle-ci est minimale, le champ magnétique terrestre perd de sa capacité à détourner le rayonnement cosmique car il y a relâchement de la magnétosphère, ce qui entraîne une libération des particules précédemment piégées. Les rayons qui atteignent la Terre sont donc plus intenses, environ 40 % de particules en plus. Tous les onze ans, un extrémum de tâches solaires et d'éruptions peut être observé. Les tâches sont causées par la

rupture des lignes de champ, engendrée par la rotation différentielle du Soleil. Lorsqu'il y a rupture, l'énergie est évacuée sous forme de chaleur (c'est pour cela que l'on observe des zones brillantes autour des tâches), et sous formes d'impulsion donnée aux particules en présence : c'est l'origine du vent solaire. On voit donc pourquoi le flux de neutrons dépend aussi de l'activité solaire, plus il y aura de particules solaires, et plus il y aura de neutron. Le cycle solaire ayant une périodicité de 11 ans, ce paramètre influence peu la variation du débit de fluence sur la durée d'un trajet aérien.

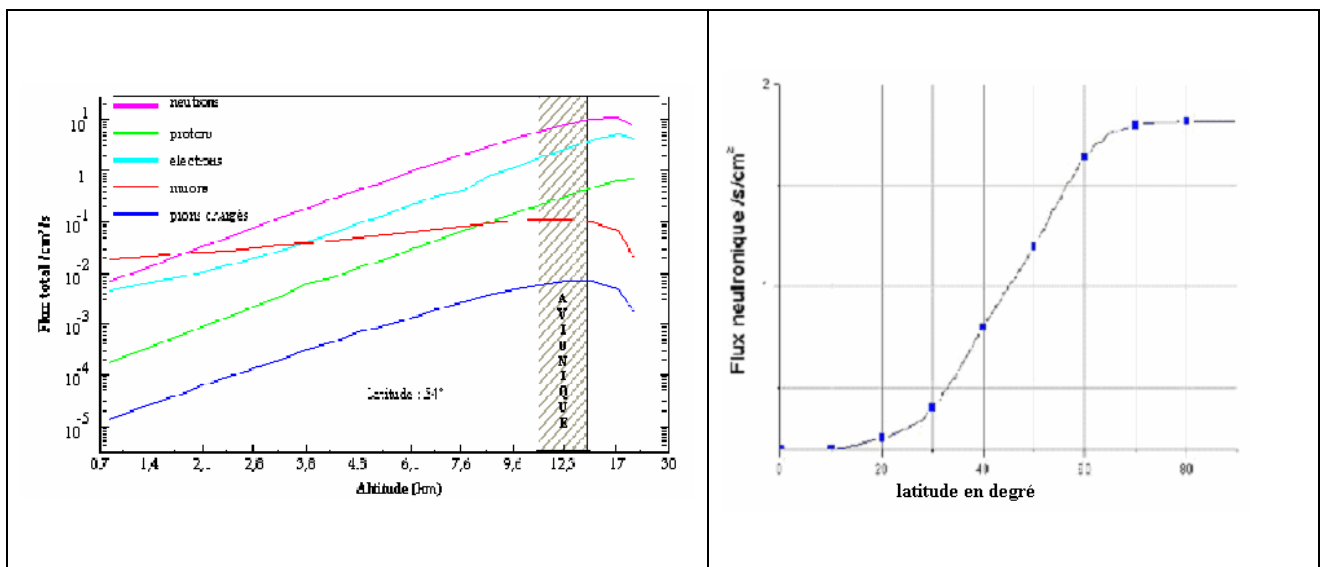


Figure 5. Variation du débit de fluence en fonction de l'altitude et la latitude

Nous pouvons également voir qu'aux altitudes avioniques, la quantité de neutrons est 5 fois plus importante que celle des électrons et 100 fois plus importante que celle des protons.

Cette source de neutron est donc bien plus simple et moins coûteuse à obtenir, cependant, elle reste assez limitée. En effet, le flux de neutrons atmosphériques à une latitude moyenne (45°) et à une altitude avionique (12 km) reste assez faible (15 n/cm²/s) comparé à celui utilisé à la sortie d'un accélérateur circulaire ou des réacteurs nucléaires (10⁹ n/cm²/s).

Mais avant de regarder plus en détails comment augmenter l'efficacité de cette « faible » source de neutrons, voyons d'abord quels sont les outils pour la mesurer.

IV Dosimétrie des rayonnements cosmiques.

Depuis le 13 mai 2000, les entreprises exploitant des avions doivent surveiller l'exposition de leur personnel navigant au rayonnement cosmique. Cette mesure de précaution est imposée par une directive européenne sur la protection contre les rayonnements ionisants, dès lors que l'exposition individuelle est susceptible de dépasser 1mSv/an (article 42 de la directive EURATOM 96/29/EURATOM du 13 mai 1996) [16].

Nous avons vu qu'aux altitudes avioniques, le rayonnement cosmique été principalement composé de neutrons, d'électrons et de protons [17]. Comme nous pouvons le voir sur la figure 6, la contribution des neutrons à la dose mesurée à environ 12 km d'altitude est de 50 % en moyenne, celle des électrons de 25 %, des protons de 10 % et le reste représente environ 15 %.

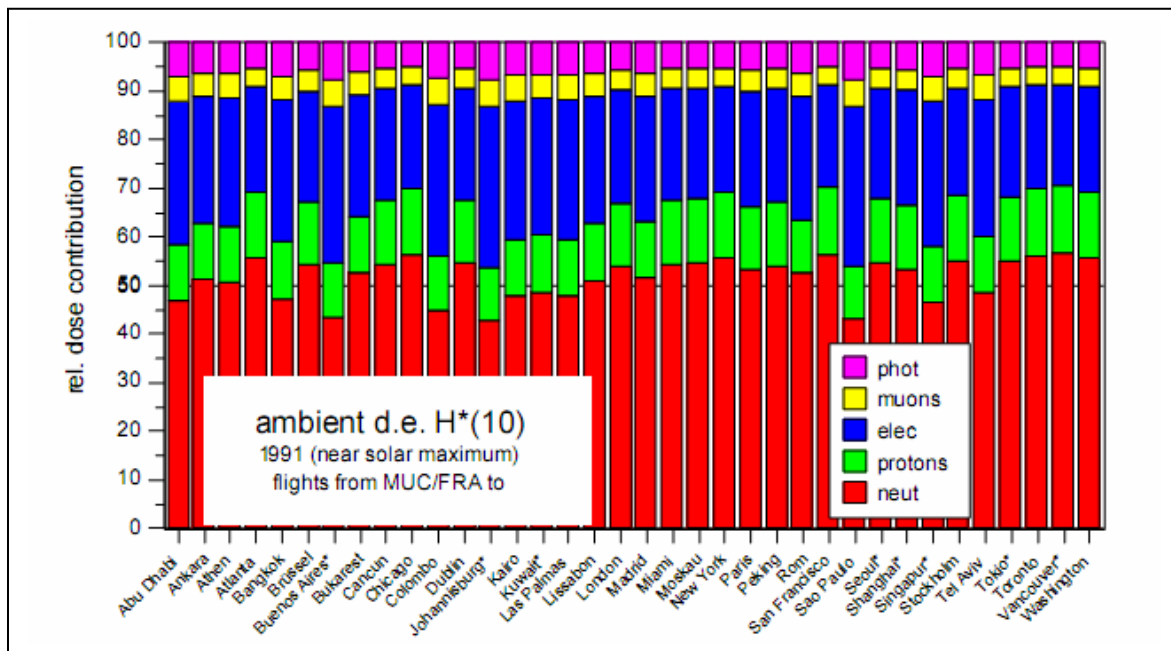


Figure 6. Contribution des particules dans la dose équivalente pour différents lieux dans des conditions d'activité solaire maximum

Cependant la carcasse d'un avion étant assez épaisse pour arrêter les électrons, il est inutile d'en tenir compte dans le calcul de dose. On voit donc bien que la plupart des dosimètres personnels utilisés dans les services de radiothérapie ou de médecine nucléaire ne conviennent pas car la contribution des neutrons est très importante dans la dose reçue.

1 Mesure de la dose

Pour mesurer cette dose, il existe différents types de détecteurs que nous allons passer en revue :

- **Les compteurs proportionnels équivalents tissus (TEPC)** avec 2 systèmes différents (Nausicaa et Hawk) :

Ils sont sensibles aux particules directement ionisantes (ions, e-, rayons γ) et aux neutrons via ses particules secondaires créées sur les parois métalliques du compteur. Le volume sensible de ces compteurs est un cylindre rempli de gaz à 33 hPa, dont la composition (50 % C_3H_8 , 40 % CO_2 , 5 % N_2) est équivalente au tissu biologique humain, contenant une anode centrale sur laquelle sont collectés les électrons produits par l'irradiation. La charge collectée lors de l'irradiation est proportionnelle à l'énergie déposée, ce qui permet de remonter à celle-ci. Ils possèdent également une horloge interne qui permet de corrélérer la mesure avec la latitude et l'altitude du vol.

-**Les rem mètres (Neutron Moniteur NM) :**

Ce sont des compteurs proportionnels à neutrons lents de forme cylindrique contenant du BF_3 ou du 3He sous forme de gaz entouré de modérateurs de différents matériaux pour ralentir les neutrons. Ces neutrons une fois ralentis vont ensuite réagir avec les atomes contenus dans le cylindre en effectuant des réactions soit de type (n, p) soit de type (n, α).



Figure 7. Photos de différents détecteurs (à gauche deux TEPC et à droite un NM)

-Les détecteurs à bulles (DBN) :

Ce sont des compteurs proportionnels à neutrons rapides de formes sphériques contenant du gel métastable, les sphères étant de différentes tailles en fonction de l'énergie des neutrons à observer. L'énergie libérée dans le gel par les particules à TEL élevé, notamment lors des interactions des neutrons, provoque une vaporisation des micro-gouttelettes, déjà présentes dans le gel, jusqu'à une taille où elles deviennent visibles et peuvent être facilement comptées à l'œil ou par un système optique. Les bulles peuvent aussi être enregistrées en temps réel par un dispositif acoustique, constituant un dosimètre de type actif ou plus exactement, un dosimètre de poing étant donnés ses dimensions et son poids (environ 1 kg) [18].

-Les détecteurs thermoluminescents (DTL) :

Certains matériaux isolants, dans lesquels sont introduits des impuretés correctement choisis, présentent le phénomène de luminescence (propriété de transformer une partie de l'énergie absorbée au cours d'une excitation en photons). Ces impuretés, possédant des niveaux énergétiques, situées dans la bande interdite du matériau permettent le piégeage et la recombinaison de charges piégées. Lors d'une irradiation, une certaine quantité d'électrons sera piégée pendant un certain temps, dépendant de la température et de la profondeur, au niveau des centres pièges. Puis, lorsque le matériau sera soumis à une stimulation thermique (chauffage), le dépiégeage des électrons conduira à une recombinaison avec un trou au niveau d'un centre de recombinaison. Il y aura donc émission de lumière visible figure 8).

La quantité de lumière émise est proportionnelle à la dose absorbée après étalonnage.

Ces détecteurs ne peuvent détecter que les particules à faible TEL, donc pour qu'ils puissent « voir » les neutrons plusieurs solutions existent :

Couplage avec détecteurs de trace (figure 8) : On dépose une couche de bore pour les neutrons thermiques et une couche de polyéthylène pour les neutrons lents. La dose équivalente est proportionnelle au nombre de traces enregistrées sur le détecteur [19].

Dopage du matériau : Si le détecteur est dopé à l'atome B on peut lire la mesure des neutrons thermiques, si le détecteur est dopé à l'atome H on peut lire la mesure des neutrons rapides. Ici c'est le nombre d'électrons piégés qui sera proportionnel à la dose.

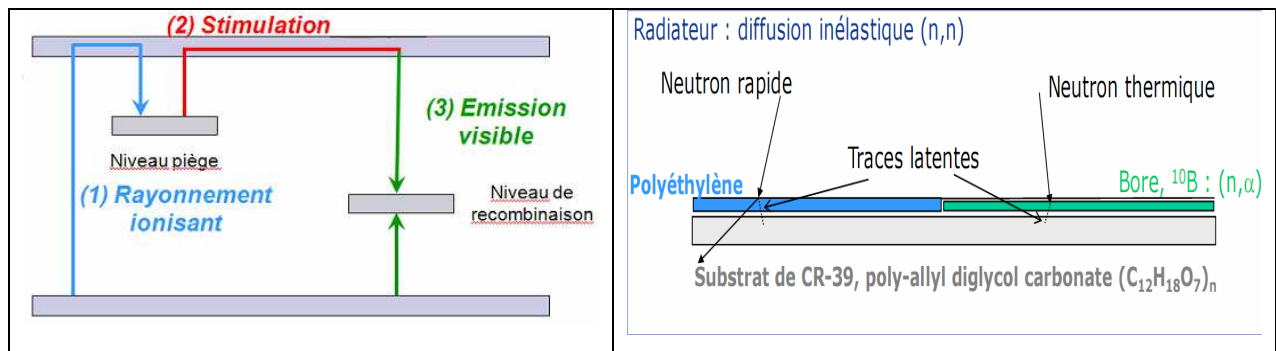


Figure 8. Schémas de principe de fonctionnement d'un DTL à neutron

Cependant, malgré ces différents types de détecteurs existant (cette liste n'étant par ailleurs non exhaustive), ceux-ci ne sont pas utilisés lors des vols aériens. Les compagnies utilisent des logiciels de simulation pour calculer la dose reçue en fonction du plan de vol.

2 Estimation de la dose

Ces différents logiciels sont tous construits sur le même modèle, à savoir [17]:

-1^{ère} étape : établir le débit de fluence particulaire dans l'atmosphère terrestre par calcul de Monte Carlo en s'appuyant sur le modèle du rayonnement cosmique élaboré par la NASA puis en modélisant le transport des particules (réactions nucléaires, sections efficaces...) grâce à différents softwares (FLUKA, FREE, CARI).

-2^{ème} étape : calculer le débit de fluence, débit de dose et la dose totale reçue pendant le vol en fonction du plan de vol. Pour effectuer ces calculs, il y aura réduction des données à une matrice contenant uniquement le champ entre l'atmosphère et le sol terrestre, ces calculs étant effectués en fonction de la position géographique, de la date et de l'altitude et corrigé en fonction de l'activité solaire observée.

Prenons l'exemple du système français SIEVERT (Système d'Information et d'Evaluation par Vol de l'Exposition au Rayonnement cosmique dans les Transports aériens) qui utilise le software CARI 6. Dans ce système, l'espace aérien est découpé en 265 000 mailles suivant l'altitude, la latitude et la longitude dont la valeur du débit de dose est recalculée tous les mois. Pour connaître la dose reçue, le système calcule la contribution de chaque maille en fonction du temps passé dans celle-ci puis les ajoute (figure 9). A noter que si une activité solaire importante est décelée, il y aura une correction de la dose reçue quelques semaines après.

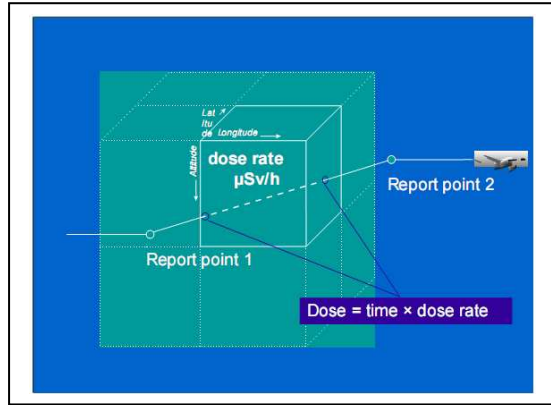


Figure 9. Évaluation de la dose pour une maille de l'espace aérien dans le code de calcul SIEVERT

La caractérisation de la source des neutrons atmosphériques étant maintenant effectuée, voyons maintenant comment pourrait être augmentée l'efficacité de celle-ci.

V Les différents moyens disponibles pour augmenter l'efficacité de la source naturelle

Comme nous venons de le voir, le flux de neutrons atmosphériques reste assez faible ($15 \text{ n/cm}^2/\text{s}$) comparé à celui utilisé en BNCT ($10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$).

Nous allons donc essayer de pallier ce manque quantitatif de neutron en augmentant par exemple les atomes clés de la BNCT à savoir le ^{10}B . Puis nous allons voir si nous ne pouvons pas obtenir un meilleur effet qualitatif avec la radiobiologie et la répartition de l'énergie déposée.

1 L'augmentation de la concentration en ^{10}B

Comme nous l'avons vu, la technique de la BNCT repose sur l'interaction des neutrons avec le bore, et plus particulièrement avec l'isotope 10 du bore transporté jusqu'à la tumeur via des vecteurs tels que le BSH et le BPA tous les 2 enrichis en ^{10}B (à 95 %). On peut donc raisonnablement penser qu'une augmentation de la concentration en ^{10}B dans la tumeur induit une augmentation de réaction (n, α) dans la tumeur et donc une plus grande lésion de celle-ci [20].

Cependant, diverses études ont montré que pour des injections allant de 25 à 175 mg/kg de bore on obtient le même ratio tumeur/sang, ce ratio représentant la concentration du bore dans la tumeur par rapport à sa concentration dans le sang (on estime qu'un ratio supérieur à l'unité suffi pour avoir un effet thérapeutique significatif). En effet on peut s'apercevoir que malgré une augmentation de bore injecté, sa concentration dans la cible croit puis sature aux environ de 20 µg/g de tumeur soit environ 10^9 atomes de ^{10}B par cellule puis il sera ensuite évacué par les urines. De plus, ce taux de 20 µg/g est approximativement celui utilisé de nos jours pour les patients traités par BNCT et que les autres taux ont été uniquement testés sur les animaux. Il nous paraît donc plus judicieux de ne pas aller plus loin dans cette voie et de nous cantonner aux valeurs utilisées en « clinique » [21].

A noter qu'aucune toxicité n'a été décelée et que là aussi aucun protocole commun pour l'injection des différents vecteurs n'est actuellement en vigueur.

2 La distribution précise des produits de la réaction du ^{10}B à l'aide du logiciel SRIM

Etant donné que la concentration en ^{10}B n'est a priori pas un paramètre avec lequel on peut augmenter l'efficacité des neutrons, voyons maintenant comment distribuent-ils leurs énergies au sein des cellules à l'aide du logiciel SRIM (Stopping and Range of Ions in Matter).

Ce logiciel permet de calculer le pouvoir d'arrêt des différents ions dans différents matériaux ou tissus et de simuler la trajectoire de ces ions.

Les résultats nous donnent pour des atomes de Li de 0,84 MeV un parcours moyen inférieur à 4 µm et pour les noyaux alpha de 1,47 MeV un parcours inférieur à 8 µm.

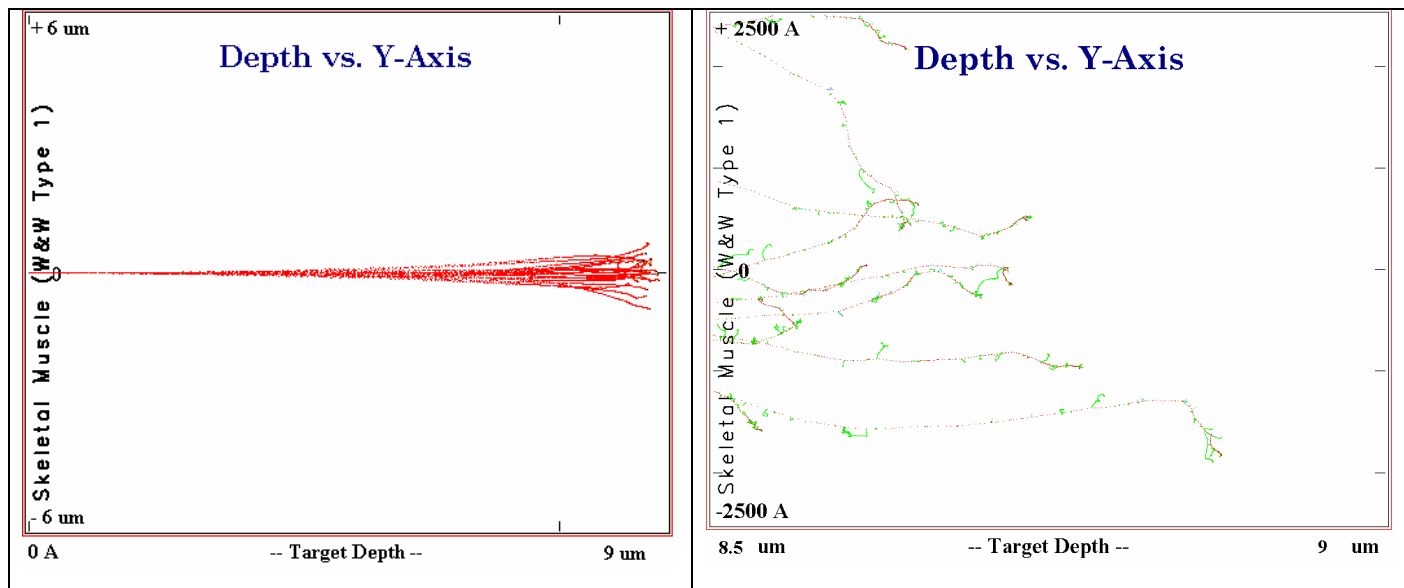


Figure 10. Simulation de la trajectoire de noyaux alpha dans du muscle

La figure 10 représente la trajectoire de noyaux alpha d'énergie 1,47 MeV dans du muscle avec sur la figure de droite un zoom du dernier μm des trajectoires.

Sur ces graphiques, chaque point rouge représente un choc élastique du noyau alpha et chaque point vert représente un choc élastique d'un noyau d'hydrogène arraché au milieu par l'alpha.

On peut donc tirer de ces expériences que la quasi-totalité de l'énergie des atomes Li et alpha est perdue dans une cellule ($\varnothing = 10 \mu\text{m}$), notamment sur la fin de leurs parcours respectifs.

La conclusion qui s'impose est donc qu'une cellule touchée reçoit une dose de :

$2,31 \text{ MeV} \times 1,6 \cdot 10^{-13} \text{ MeV} \cdot \text{J}^{-1} / 1 \cdot 10^{-12} \text{ kg} = 0,37 \text{ Gy}$ (avec 1 cellule = 10^{-9} g car il y a un milliard de cellules dans 1 gramme).

Cette cellule a donc de grandes chances d'être détruite, d'autant plus que ces noyaux lourds ont un fort TEL et donc un plus grand potentiel de cassure double brin.

Comme nous venons de le voir ce logiciel simule la trajectoire des ions, mais pas des neutrons. Cependant, il est possible via une application spéciale de créer une simulation neutronique. Il faut pour cela créer un fichier texte dans lequel seront donnés les atomes créés par l'interaction des neutrons (via le numéro atomique), la position spatiale à laquelle ils ont été créés (X, Y et Z) et la direction ($\cos(X)$, $\cos(Y)$ et $\cos(Z)$) et l'énergie à laquelle ils partent.

```

ÛBBBBBBBBBB TRIM with various Incident Ion Energies/Angles and Depths BBBBBBBÛ
Û Top 10 lines are user comments, with line #8 describing experiment. Û
Û Line #8 will be written into all TRIM output files ( various files: *.TXT).Û
Û Data Table line consist of: EventName(5 char)+8 numbers separated by spaces.Û
Û The Event Name consists of any 5 characters to identify that line. Û
Û Cos(X) = 1 for normal incidence, and Cos(X) = -1 for backwards. Û
BBBBBBBBBBBBBBBB Typical Data File is shown below BBBBBBBBBBBBBBBBBBBBBBBBBBBBBB
interaction de neutron avec atome de bore 10
Event Atom Energy Depth Lateral-Position ----- Atom Direction ----
Name Numb (eV) _X_(A) _Y_(A) _Z_(A) Cos(X) Cos(Y) Cos(Z)
test1 3 840000 100 0 0 1 0.5 0
test1 3 840000 100 0 0 0.99 0.5 0
test1 3 840000 100 0 0 0.98 0.5 0
test1 3 840000 100 0 0 0.97 0.5 0
test1 3 840000 100 0 0 1.01 0.5 0
test1 3 840000 100 0 0 1.02 0.5 0
test1 3 840000 100 0 0 1.03 0.5 0
test1 2 1470000 100 0 0 1 -0.5 0
test1 2 1470000 100 0 0 0.99 -0.5 0
test1 2 1470000 100 0 0 0.98 -0.5 0
test1 2 1470000 100 0 0 0.97 -0.5 0
test1 2 1470000 100 0 0 1.01 -0.5 0
test1 2 1470000 100 0 0 1.02 -0.5 0
test1 2 1470000 100 0 0 1.03 -0.5 0

```

Figure 11. Extrait du fichier texte simulant l'interaction de neutrons avec du ¹⁰B dans du muscle

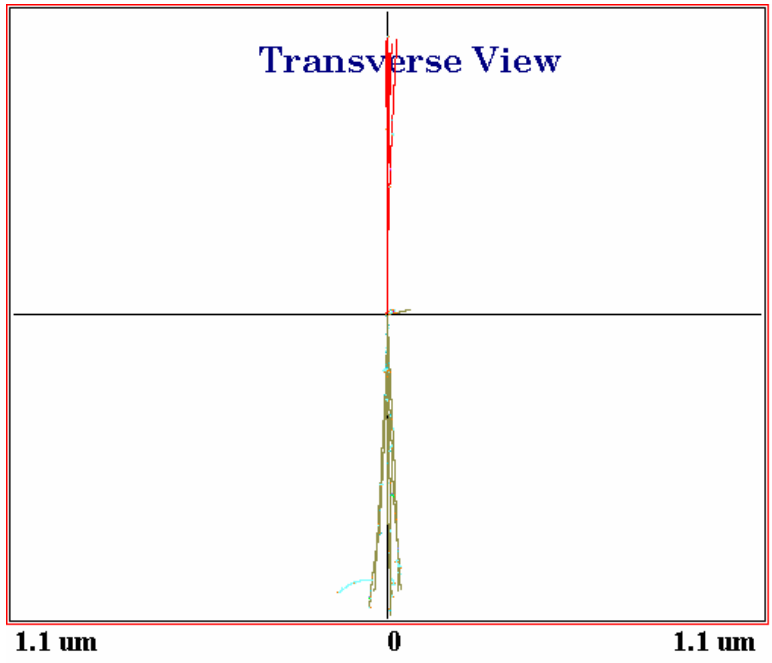


Figure 12. Simulation de l'interaction du ¹⁰B avec des neutrons.

L'interaction a lieu au centre de la figure 12. En rouge est représentée le parcours des ions He et en vert le parcours des ions Li.

Cependant cette application n'apporte rien de plus que le suivi des ions vus plus haut. On ne visualise pas la trajectoire des neutrons et les cascades d'évènements éventuels qui découlent de leurs interactions dans le milieu. On peut donc tirer de ces simulations que la trajectoire des différents noyaux lourds est très courte, quasiment rectiligne, avec une multitude d'interaction en fin de parcours. Toute l'énergie est donc cédée sur une très faible distance, de l'ordre du diamètre de la cellule.

Voyons maintenant si la radiobiologie peut augmenter l'efficacité de la source de neutrons naturels.

3 Effet de proximité pour augmenter les cibles potentielles

Cet effet de proximité ou bystander a notamment été observé aux forts TEL sous des micro faisceaux de particules alpha [22]. Il agit sur les cellules situées à proximité des cellules irradiées par différents mécanismes :

- communication intercellulaire directe
- métabolisme oxydatif
- transduction de signaux par voie extra cellulaire (cytoplasme, membrane)
- facteurs excrétés par la cellule irradiée agissant sur les cellules voisines (TNF- α)

Pour résumer, un signal est émis par une cellule touchée vers des cellules non irradiées permettant ainsi l'observation d'un effet biologique dans les cellules non exposées. Les principales conséquences observées ont été :

- des mutations de gènes spécifiques dont 90% sont ponctuelles (à l'inverse des délétions observées dans les cellules irradiées)
- des formations de micro noyaux dus aux dommages de l'ADN responsable de l'apoptose dans les cellules bystander
- une augmentation de la transformation maligne et de « cell killing »

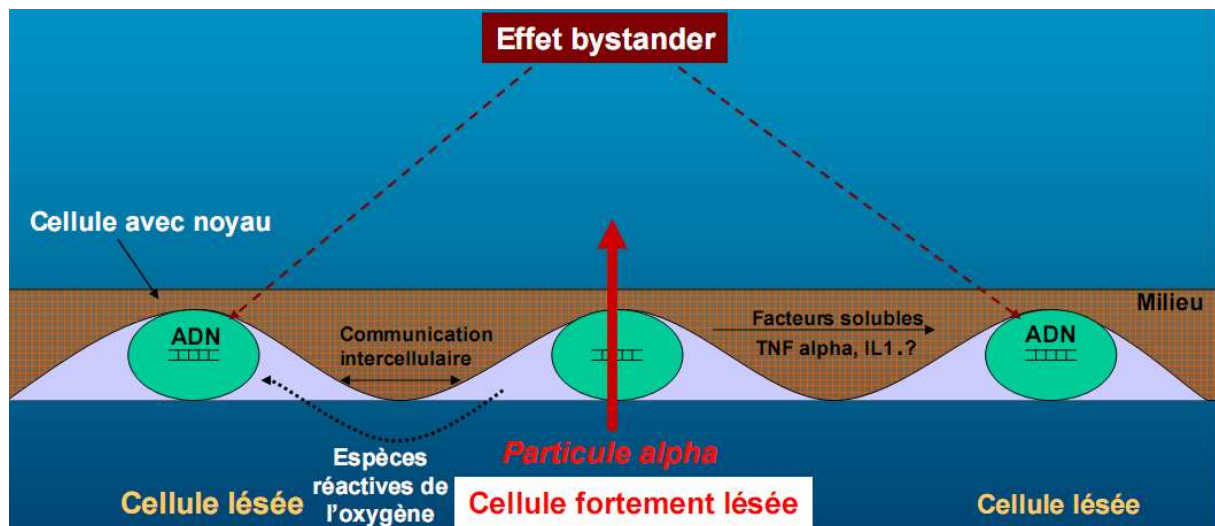


Figure 13. Représentation schématique de l'effet bystander

Sur la figure 13, la cellule centrale est traversée par la particule alpha qui va créer des cassures dans son ADN. Cette cellule lésée va ensuite émettre un signal de « danger » aux cellules voisines via différents mécanismes de communication. Ces cellules vont à leurs tours être lésées de façon indirecte et vont ensuite à leurs tours envoyer des signaux et donc léser leurs voisines.

On estime que cet effet peut être ressenti jusqu'à 100 µm autour de la cellule directement touchée soit environ 8 000 cellules et que sur celles-ci environ 30 % seront affectées par une des différentes conséquences [23]. On peut donc potentiellement détruire jusqu'à 2 500 cellules lors d'une interaction entre un neutron et un atome de bore.

A noter que cet effet n'est pas visible avec les forts débits car on ne laisse pas le temps à la transmission intercellulaire de s'effectuer, on tue les cellules avant.

Si on considère que la totalité des neutrons atmosphériques (15 neutrons par seconde et cm²) interagissent chacun avec une cellule et que cette cellule via l'effet bystander lèse ces 2 500 voisines, on peut donc dans le meilleur des cas détruire sur 1 cm² de surface d'entrée et en 1 heure (3600 secondes)

$15 \times 3\,600 \times 2\,500 = 135\,000\,000$ cellules, soit une micrométastase de 135 mg soit encore 135 mm³.

Cependant, tous les neutrons ne vont pas avoir la même « chance » d'interagir avec les atomes de bore car ceux-ci vont arriver avec différentes énergies. Il serait donc intéressant de suivre les neutrons lors de leurs traversées de la tête d'un patient jusqu'à la tumeur pour pouvoir

estimer le nombre précis de cellules détruites durant 1 h de vol et ainsi connaître l'efficacité d'une telle future thérapie.

L'objectif : Peut-on suivre le devenir des neutrons jusqu'à la tumeur pour savoir combien vont interagir avec le ^{10}B ?

Chapitre 2 Création d'une simulation de type Monté Carlo

Le but de toute méthode de Monté Carlo appliquée au transport des particules repose sur l'utilisation de nombres aléatoires pour simuler les trajectoires des particules en répondant aux distributions de probabilité des différents paramètres des interactions, à savoir [24]:

- les constituants du milieu et les différents types d'interaction dans celui-ci
- le libre parcours moyen entre 2 interactions
- les transferts ou pertes d'énergie
- les déflexions angulaires

Etant donné le temps imparti, les moyens à disposition et les enjeux finaux de cette simulation, c'est-à-dire le nombre de neutrons ayant interagi avec le ^{10}B qui correspond au nombre de cellules détruites, certaines hypothèses seront posées et justifiées.

Cette simulation sera codée en Visual Basic sous Excel et les données utilisées seront rangées dans des feuilles de calculs d'Excel.

I Transformation et échantillonnage du spectre de départ :

L'opération élémentaire d'une procédure de Monté Carlo est liée à la section d'une variable (point de départ, énergie...) à partir de sa distribution de probabilité. Le choix de ces variables se fait à partir de nombres aléatoires qui doivent représenter les distributions de probabilité des variables : c'est l'échantillonnage.

L'échantillonnage étant la recherche des nombres aléatoires permettant de calculer les grandeurs d'intérêt qui répondent aux distributions de probabilité connues.

Pour réaliser cette simulation, nous allons partir des données à notre disposition à savoir le spectre du débit de fluence énergétique des neutrons dN/dE en neutron/cm²/s/MeV ($N =$ neutrons/cm²/s) à l'altitude avionique (12 km) et à une latitude moyenne (45°).

Nous allons tout d'abord passer en débit de fluence N . Etant donné la très grande gamme d'énergie de ce spectre (10^{-7} à 10^4 MeV) nous allons choisir d'échantillonner 4 valeurs par décades à 2,5-5-7,5-10 ; donc pour chaque décade $\Delta i = 2,5$.

Puis nous allons transformer ce spectre en une fonction de répartition (figure 14). Avant d'effectuer tout cela, j'ai d'abord digitalisé la courbe de départ à l'aide d'un logiciel du nom de PlotDigitizer qui donne les valeurs des coordonnées de chaque point sélectionné sur la

courbe après lui avoir données les échelles des abscisses et des ordonnées de la courbe en question.

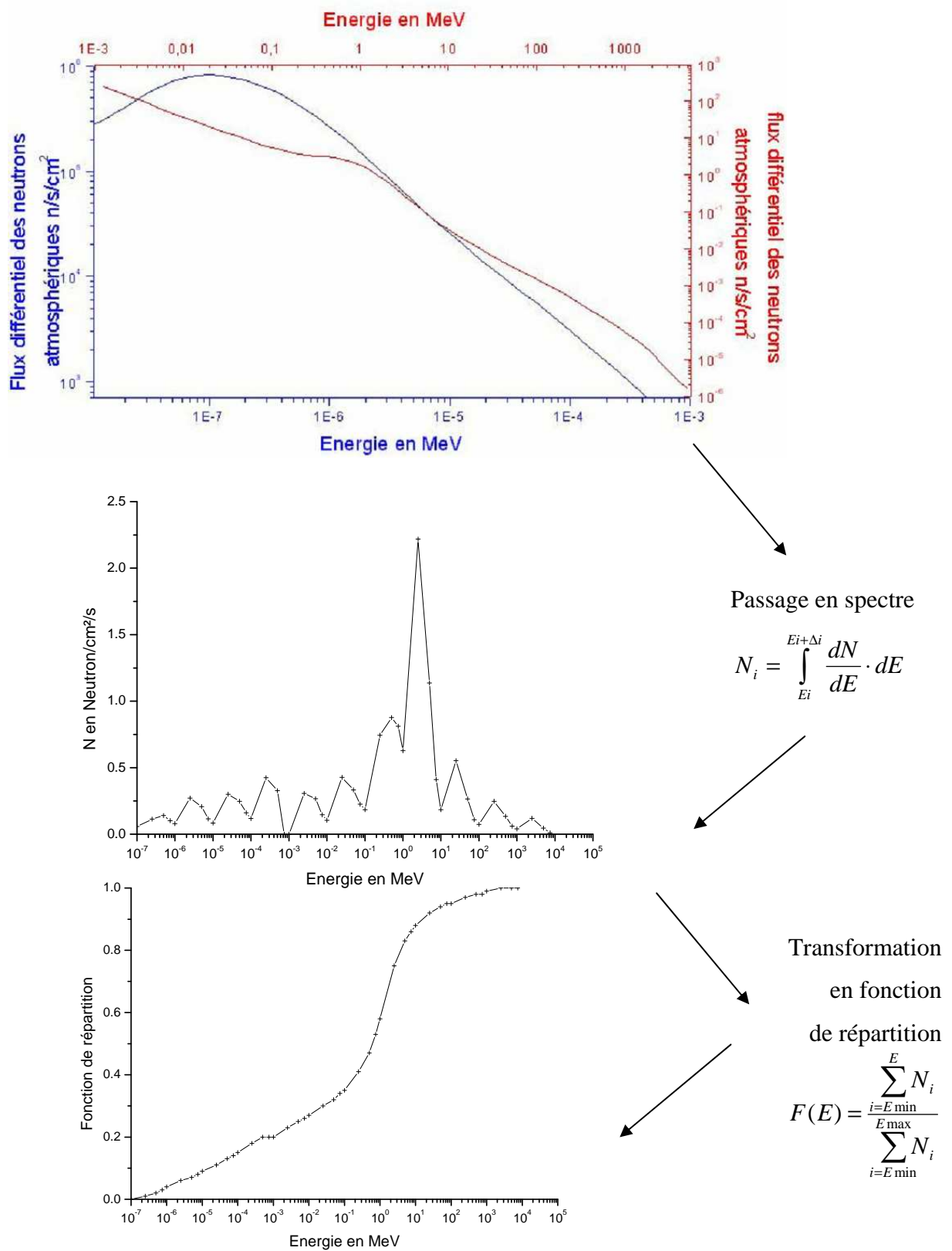


Figure 14. Schéma de principe d'obtention de la fonction de répartition

Cette fonction de répartition permet de passer d'un nombre aléatoire tiré entre 0 et 1 à l'énergie du neutron lors de son arrivée à l'altitude avionique. Une fois cette énergie de « départ » connue, il faut ensuite suivre l'évolution de celle-ci à l'intérieur de la tête du patient.

II Calculs des paramètres des interactions

1 Les constituants du milieu et les différents types d'interactions

dans celui-ci

Pour simuler le devenir d'un neutron, nous allons calculer son libre parcours moyen en fonction de l'énergie de celui-ci et sa transmission en fonction du milieu traversé.

Pour cela, il nous faut au préalable connaître la composition exacte des milieux traversés, à savoir le crâne (enveloppe de 0,5 cm d'épaisseur et de 1,5 g/cm³ de masse volumique) entourant le cerveau (1,047 g/cm³ de masse volumique et de diamètre moyen de 14 cm).

élément	isotope	% naturel	crâne % massique	cerveau % massique
H	1	99,985	3,4	9,5
	2	0,015		
C	12	100	15,52	18,5
O	16	99,862	43,54	65
	17	0,138		
N	14	99,634	4,2	3,5
	15	0,366		
Ca	40	96,941	22,51	1,5
	42	0,647		
	43	0,135		
	44	2,086		
	46	0,004		
P	31	100	10,31	1
	32	95,02	0,3	0,2
33	0,75			
34	4,21			
36	0,02			
Mg	24	78,93	0,21	0
	25	10		
	26	11,07		

K	39	93,26	0	0,4
	40	0,01		
	41	6,73		
Na	23	100	0	0,2
Cl	35	75,77	0	0,2
	37	24,23		

Figure 15. Composition atomique du crâne et du cerveau

A noter que dans ce tableau n'est pas représentée la composition de la tumeur car nous allons considérer qu'une cellule cancéreuse est de même composition que le cerveau avec $20 \mu\text{g/g}$ de ^{10}B (soit 0.002 % pour une tumeur de 1 g).

Pour l'ensemble des études qui vont suivre, nous allons considérer qu'étend donné le diamètre moyen du cerveau, la tumeur sera toujours située au milieu du cerveau soit à 7 cm de profondeur, et cette tumeur pèsera 1 gramme. Etant donné que le flux de neutron est donné par cm^2 , pour avoir l'ensemble des phénomènes nous prendrons donc une tumeur de 1cm^2 sur 1cm d'épaisseur (figure 16).

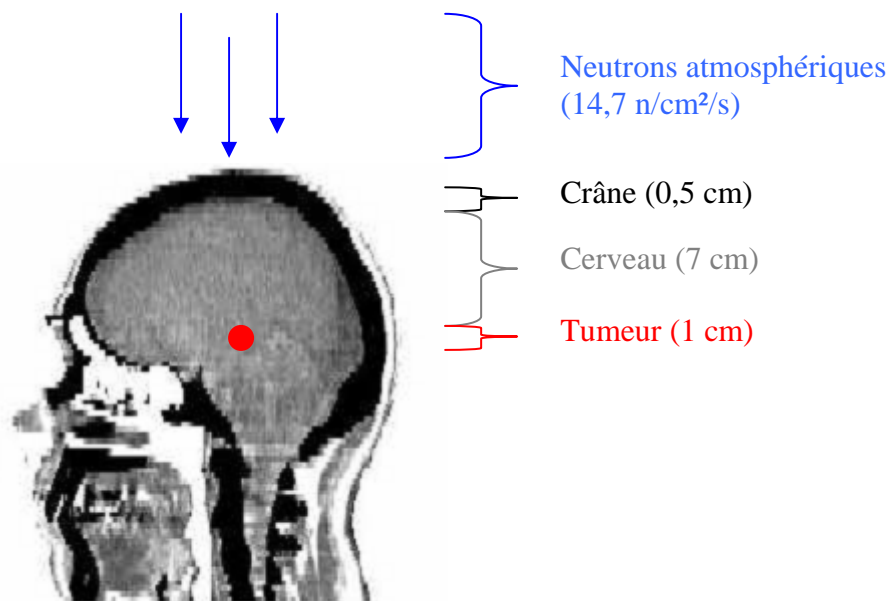


Figure 16. Représentation schématique de la localisation de la tumeur

Nous allons ensuite avoir besoin des différentes sections efficaces d'interaction des neutrons avec les atomes présents dans les milieux étudiés. Ces données sont disponibles sur le site de Los Alamos (www.t2lanl.gov).

Nous avons décidé de n'étudier que les interactions de type élastique, (n, γ) , (n, p) et (n, α) ce qui suffit amplement pour décrire les neutrons aux énergies qui nous intéressent, et donc de ne

garder que les sections efficaces de ces interactions, ce qui représente déjà tout de même 112 fichiers texte de données.

Voyons maintenant comment les neutrons vont évoluer au sein de ces différents milieux.

2 *Transfert ou perte d'énergie dans le crâne*

Commençons d'abord par le calcul de la transmission des neutrons au travers du crâne :

On veut connaître Abs la probabilité d'absorption que va avoir un neutron d'énergie E avec un élément i donné dans une épaisseur x de crâne. Alors

$$Abs_{E,i} = \rho_{crâne} \cdot x \cdot Na \cdot \frac{1}{A_i} \cdot \sigma(n\gamma, np, n\alpha)_{E,i}$$

avec Na = nombre d'Avogadro

A_i = masse atomique de l'élément i

$\sigma(n\gamma, np, n\alpha)_{E,i}$ = somme des sections efficaces de réactions (n, γ), (n, p), (n, α) de l'élément i à l'énergie E

Généralisons maintenant avec l'ensemble du spectre de neutron dans tous les éléments du crâne :

$$Abs = \sum_E \left[\sum_i N_E \cdot \rho_{crâne} \cdot x \cdot Na \cdot \frac{W_i}{A_i} \cdot \sigma(n\gamma, np, n\alpha)_{E,i} \right]$$

avec N_E = nombre de neutron par seconde et par cm^2 à l'énergie E

W_i = % massique de l'élément i

Hypothèses : On veut connaître le pourcentage de chance que possède un neutron d'énergie E de ne pas être arrêté dans le crâne.

On pose donc $N_E = 1$ avec $x = 0,5$ cm (épaisseur moyenne du crâne), et on obtient pour l'énergie E :

$$Transmission_E = 1 - Abs_E$$

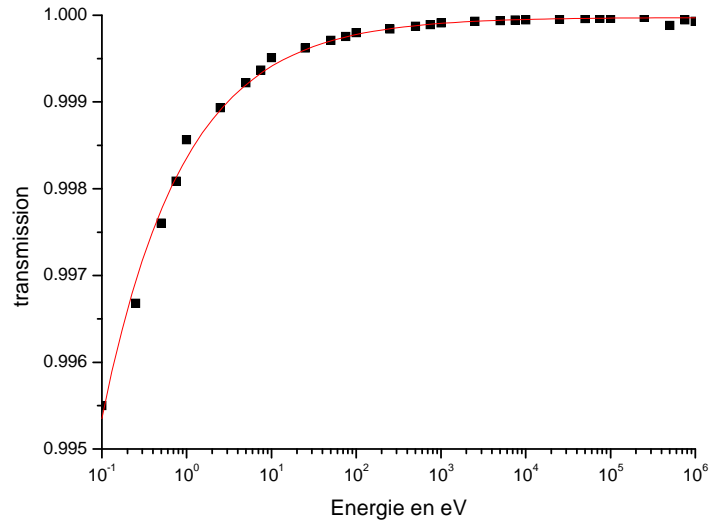


Figure 17. *Transmission des neutrons dans le crâne en fonction de leurs énergies*

La transmission des neutrons de très faibles énergies étant de 99,5 % et celle de très hautes énergies de 100 % (voir figure 17), on considèrera par la suite que le faisceau de neutron en entré et en sortie du crâne est identique. Etant donné la faible épaisseur du crâne, on pose également comme hypothèse que les neutrons ne perdent pas d'énergie dans celui-ci et ceux quelque soit l'énergie de départ du neutron.

3 Libre parcours moyen entre 2 interactions des neutrons dans le cerveau

Comme nous l'avons vu lors de l'étude sur l'interaction des neutrons, ceux-ci ont beaucoup plus de chance de subir une diffusion élastique qu'une absorption, mais pour bien s'en persuader calculons à présent les libres parcours moyens de diffusion élastique et d'absorption à différentes énergies.

Soit λ_E le libre parcours moyen d'un neutron à une énergie donnée, alors

$$\lambda_E = \sum_i \frac{A_i}{\rho_{cerv} \cdot Na \cdot W_i \cdot \sigma_{E,i}}$$

avec A_i = masse atomique de l'élément i

ρ_{cerv} = masse volumique du cerveau

Na = nombre d'Avogadro

W_i = % massique de l'élément i

$\sigma_{E,i}$ = somme des sections efficaces de réactions (n, γ), (n, p), (n, α) de l'élément i à

l'énergie E pour libre parcours moyen d'absorption OU section efficace de choc élastique de l'élément i à l'énergie E pour libre parcours moyen de diffusion

neutrons	énergie eV	flux dN	% relatif	libre parcours en cm	
				absorption	diffusion
lents	[0,025 - 0,5]	3,35E-01	2,28%	1,19E+02	8,11E-01
épihermiques]0,5 - 1E3]	2,88E+00	19,66%	2,36E+03	8,15E-01
intermédiaires]1E3 - 5E5]	3,87E+00	26,39%	3,26E+04	1,54E+00
rapides]5E5 - 5E7]	5,82E+00	39,66%	5,46E+03	8,58E+00
total	[0,025 - 5E7]	1,29E+01	87,99%	1,28E+04	4,53E+00

Figure 18. Calcul du libre parcours moyen d'absorption et de diffusion des neutrons

A noter que dans ce tableau ne sont pas pris en compte les neutrons de très hautes énergies (>50 MeV) car au dessus de ce seuil d'autres réactions plus complexes entrent en jeu.

Ces valeurs confirment toutefois que les neutrons subiront beaucoup de diffusions élastiques avant d'être absorbés dans le cerveau.

4 Transfert ou perte d'énergie dans le cerveau

Voyons maintenant quelle est la perte d'énergie des ces neutrons lors de ces multiples chocs élastiques :

On pose E_{rec} l'énergie acquise par le noyau de recul suivant l'angle φ avec la direction initiale du neutron.

$$E_{rec} = E_0 \frac{4 \cdot m \cdot m_n}{(m + m_n)^2} \cos^2 \phi$$

avec E_0 = énergie du neutron incident

m = masse du noyau

m_n = masse du neutron

Dans le système du centre de masse, le neutron après collision repart avec une énergie

comprise entre $E_{\max} = E_0$ et $E_{\min} = \alpha \cdot E_0$ avec $\alpha = \left[\frac{m - m_n}{m + m_n} \right]^2 \approx \left[\frac{A - 1}{A + 1} \right]^2$

Si $E_0 < 10$ MeV, on a une distribution angulaire isotrope dans le système du centre de masse.

Donc :

$$\bar{E}_{rec} = \frac{E_{rec_{\max}} + E_{rec_{\min}}}{2} = \frac{(E_0 - \alpha \cdot E_0) + (E_0 - E_0)}{2} = \frac{E_0}{2} \left[1 - \left(\frac{A - 1}{A + 1} \right)^2 \right]$$

Hypothèses simplificatrices :

Posons l'hypothèse que les atomes présents en faible quantité (- de 1 %) n'auront que peu de chance de participer à la diffusion des neutrons. Nous voyons ici que plus l'atome est lourd (A élevé), plus son E_{rec} sera faible et donc moins il participera au dépôt d'énergie. De plus, jusqu'à 10 MeV, la section efficace élastique de l'hydrogène est prépondérante, donc le neutron a beaucoup plus de chance de faire un choc élastique avec l'hydrogène.

Nous prendrons donc comme hypothèse que lors de chaque choc élastique, le neutron percutera un noyau d'hydrogène et donc :

$$\bar{E}_{rec} = \frac{E_0}{2} \left[1 - \left(\frac{A - 1}{A + 1} \right)^2 \right] = \frac{E_0}{2}$$

Le neutron perdra la moitié de son énergie car pour l'hydrogène $A = 1$.

Pour être cohérent, nous allons donc prendre comme hypothèse que le libre parcours moyen entre 2 chocs élastiques correspond à la distance entre 2 chocs d'atomes d'hydrogènes.

Donc

$$\lambda_{E_{\text{élastique}}} = \frac{A_H}{\rho_{cerv} \cdot Na \cdot W_H \cdot \sigma_{E_{\text{élastique}}}}$$

Pour résumer, dans notre modèle nous allons calculer la distance moyenne entre 2 chocs élastiques avec des atomes d'hydrogène et considérer qu'à chacun de ces chocs, le neutron cèdera la moitié de son énergie.

5 Calcul de la transmission des neutrons dans le cerveau

Soit N_E le nombre de neutrons atténués par cm^2 et par seconde à l'énergie E

$$N_E = \sum_i \phi_E \cdot \rho_{cerv} \cdot Na \cdot \frac{W_i}{A_i} \cdot \sigma(n\gamma, np, n\alpha)_{E,i} \cdot \lambda_{E_{elastique}}$$

On utilise ici la même formule que pour le calcul d'atténuation du crâne à l'exception de l'épaisseur du crâne qui est remplacé par le libre parcours moyen élastique à l'énergie E .

Hypothèses : On veut connaître le pourcentage de chance que possède un neutron d'énergie E de ne pas être arrêté dans le cerveau.

On pose donc $\phi_E = 1$ et on obtient pour l'énergie E :

$$\text{Transmission}_E = 1 - N_E$$

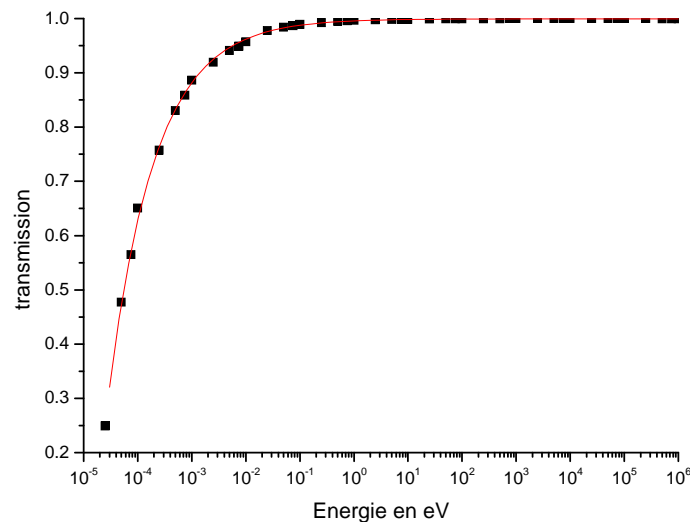


Figure 19. Transmission des neutrons dans le cerveau en fonction de leurs énergies

On peut donc voir sur la figure 19 que la transmission chute très vite lorsque l'énergie des neutrons devient faible (neutron thermique inférieur à 0,5 eV) car à partir de cette énergie là les sections efficaces d'absorption augmentent significativement.

Etant donné l'utilisation que nous allons faire du programme, ce qui nous importe est de savoir si le neutron est transmis ou s'arrête, et en cas d'arrêt il nous est inutile de savoir quelle particule secondaire sera émise.

6 Déflexion angulaire

Nous étudions ici un spectre de neutrons atmosphériques émis depuis l'espace jusqu'à la Terre, et nous allons donc considérer que tous les neutrons ont une trajectoire descendante et rectiligne.

Étant donné que les neutrons sont des particules à forts TEL et fortes masses, nous allons poser comme hypothèse que lors de chaque choc élastique, ceux-ci ne seront pas déviés de leurs trajectoires initiales et poursuivront donc leurs trajectoires rectilignes.

7 Transferts ou pertes d'énergie dans la tumeur

Etant donnée la très faible variation de composition entre le cerveau et la tumeur, nous allons considérer que les libres parcours dans ces deux milieux sont équivalents.

Cependant, étant donné la très grande section efficace des neutrons lents avec le ^{10}B , la transmission quant à elle va fortement varier aux basses énergies.

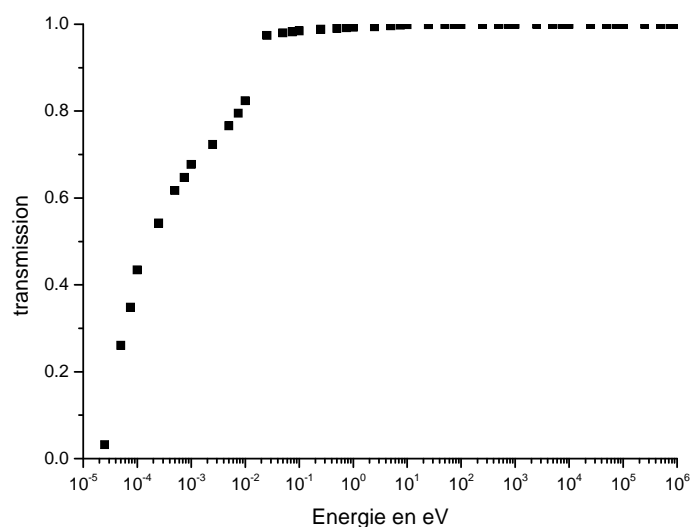


Figure 20. Transmission des neutrons dans des cellules contenant du ^{10}B

Etant donné la très grande différence d'atténuation avec seulement l'ajout d'un atome dans la composition du milieu (voir figure 20), il est raisonnable de penser que c'est l'interaction avec celui-ci qui est prépondérante. C'est pourquoi nous poserons comme hypothèse que si un neutron s'arrête dans la tumeur (choc inélastique), nous considérerons que ce neutron a interagi avec un atome de ^{10}B et qu'il y a eu dépôt local de 2,31 MeV dans la cellule ce qui aura entraîné sa destruction.

III Principe de fonctionnement du programme de simulation

La première étape consiste à utiliser la fonction de répartition en énergie des neutrons que nous avons tiré du débit de fluence énergétique. Pour cela, on tire un nombre aléatoire (entre 0 et 1) en utilisant la fonction randomize d'Excel et, via la fonction de répartition, on remonte à l'énergie d'entrée E_0 du neutron (étape A de la figure 22). A noter que des tests visuels ont été effectués pour s'assurer du caractère aléatoire de cette fonction, ce qui nous suffira pour notre application. Ces tests visibles sur la figure 21 nous démontrent que la répartition des valeurs comprises entre 0 et 1 est uniformément répartie (figure de gauche) et homogène (figure de droite). Cependant, en toute rigueur, pour tester un générateur de nombres aléatoires il faudrait tester l'uniformité de la répartition (avec test de Kolmogorov-Smirnov par exemple) et l'indépendance des tirages.

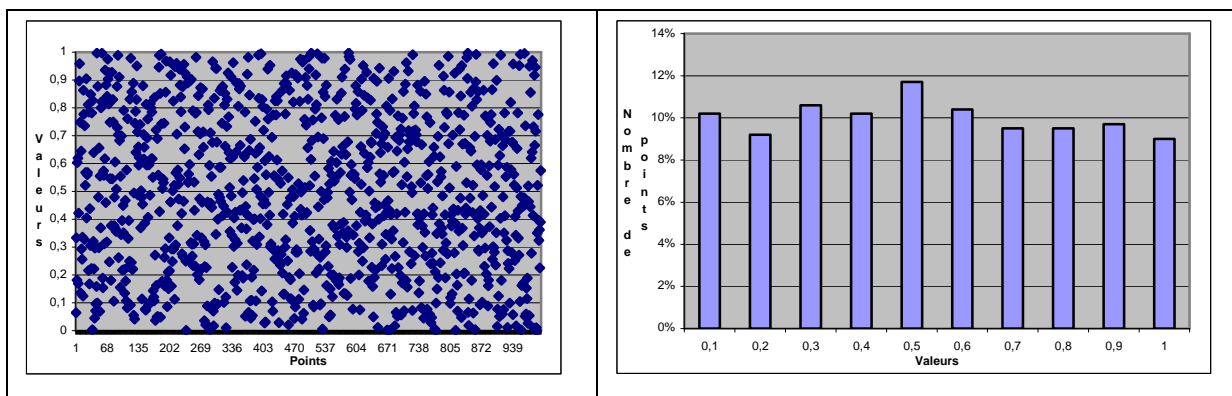


Figure 21. Tests de répartition de la fonction randomize

On calcul ensuite le pourcentage de transmission du neutron à cette énergie E_0 au travers de 0,5 cm de crâne (étape B de la figure 22). Celle-ci étant très proche de 100 % (voir II 2), on considère que le neutron ne s'est pas arrêté dans le crâne et n'a pas perdu d'énergie.

Puis on calcule le libre parcours moyen de diffusion à cette énergie E_0 dans le cerveau (voir II 3), et enfin on calcule son pourcentage de transmission sur ce parcours (voir II 4) (étape C de la figure 22).

On effectue alors un nouveau tirage aléatoire et en fonction de cette valeur (étape D de la figure 22) :

-soit ce nombre aléatoire est supérieur au pourcentage de transmission et on considère alors que le neutron s'est arrêté durant ce libre parcours moyen

-soit ce nombre aléatoire est inférieur (ou égal) au pourcentage de transmission et on considère que le neutron effectue un choc élastique et repart avec une énergie divisée par 2

Si le neutron s'est arrêté, on donne la longueur du parcours traversé dans le cerveau et on passe au neutron suivant, sinon on recalcule le $\lambda_{E_{\text{élastique}}}$ et la transmission avec la nouvelle énergie du neutron tant que celui-ci ne s'est pas arrêté ou n'a pas atteint la profondeur de la cible (tumeur).

Pour le neutron atteignant la cible, on calcule son $\lambda_{E_{\text{élastique}}}$ et sa transmission (étape E de la figure 22) dans la tumeur (cerveau contenant 20 $\mu\text{g/g}$ de ^{10}B) et on effectue un nouveau tirage aléatoire pour voir s'il s'arrête ou s'il perd de l'énergie (étape F de la figure 22) et ceci jusqu'à la sortie de la tumeur.

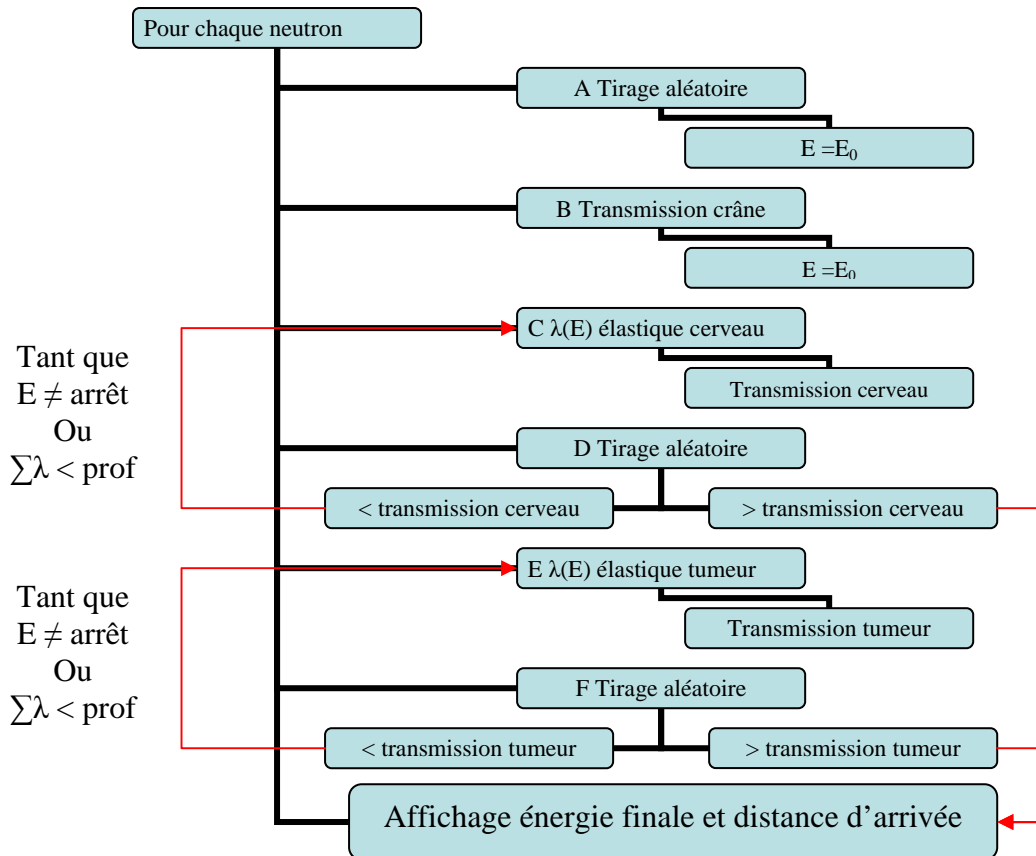


Figure 22. Diagramme de principe de fonctionnement du programme

Ce programme prend donc en compte la notion de hasard, notion propre aux simulations Monté Carlo et qui permet de simuler au plus près le caractère aléatoire des différentes interactions des neutrons dans les différents milieux rencontrés. Elle est utilisée ici sous forme de seuil via le calcul du pourcentage de transmission calculé chaque fois en fonction de l'énergie du neutron et du milieu traversé.

IV Problème de traitement des données

Le principal obstacle à la réalisation de ce programme est le grand nombre de données que celui-ci doit utiliser lors des différentes phases de calculs. Par exemple pour le calcul de la transmission des neutrons dans le crâne, il faut rechercher la section efficace de réaction de capture, (n, p) et (n, α) à l'énergie du neutron ou bien interpoler entre les deux valeurs les plus proches disponibles et ceci pour chaque isotope de chaque élément présent dans le crâne, soit 3 recherches (ou 3 interpolations) x 21 éléments pour seulement une énergie d'un seul neutron. Nous avons donc du trouver différents modèles mathématiques ajustant au plus près les résultats obtenues avec un échantillon de valeurs d'énergies.

1 Ajustement des courbes

L'ajustement de courbe est une technique d'analyse d'une courbe expérimentale, consistant à construire une courbe à partir de fonctions mathématiques et d'ajuster les paramètres de ces fonctions pour se rapprocher de la courbe mesurée. Pour estimer la pertinence de l'ajustement choisi, nous utiliserons le coefficient de détermination (ou R^2) qui est égal à la somme des carrés des écarts divisé par la somme au carré des points mesurés. Plus celui-ci tend vers 1 et plus le modèle se rapproche de la réalité.

Pour réaliser ces ajustements j'ai eu recours au logiciel Originpro qui permet de réaliser des ajustements de courbe selon des modèles préenregistrés ou bien créés par l'utilisateur. Une fois le bon modèle sélectionné, il suffit juste de trouver les bons paramètres de départ pour lancer les itérations successives qui donneront le meilleur résultat possible c'est-à-dire l'écart minimum entre les points calculés et théoriques. Pour les différents paramètres étudiés (différentes transmissions et libres parcours moyens), j'ai décidé de donner 4 valeurs par décades d'énergie ce qui m'a paru être suffisamment représentatif et il s'avère que pour chaque paramètre, le même modèle a donné les meilleurs résultats, le modèle allométrique.

En biologie, l'allométrie exprime la corrélation entre la taille d'un organisme et certains de ses paramètres biologiques ; cette relation s'exprimant sous la forme de fonction de puissance $y = a + b \cdot x^c$ avec a et b des coefficients empiriques et c l'exposant allométrique.

Par exemple le diamètre crânien suit une loi allométrique ou bien il existe une corrélation allométrique entre le crâne et le corps humain.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Pourcentage de transmission dans le crâne = $0,99997 - 0,00162 E^{-0,45609}$ avec $R^2 = 0,99471$

Libre parcours moyen dans le cerveau = $0,81147 + 6,048 \cdot 10^{-5} E^{0,78671}$ avec $R^2 = 0,99907$

Pourcentage de transmission dans le crâne = $0,99943 - 0,003735 E^{-0,49955}$ avec $R^2 = 0,99917$

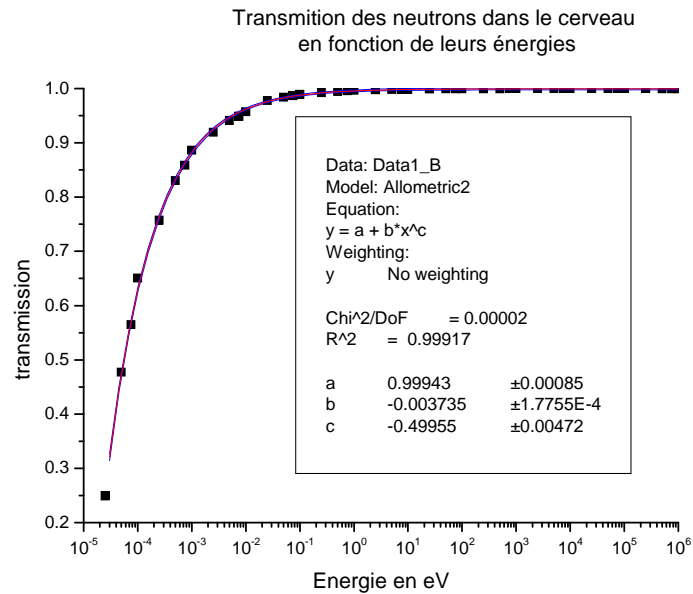


Figure 23. Exemple de résultats d'ajustement de courbe

A noter que le calcul de l'énergie de départ et le pourcentage de transmission au sein de la tumeur n'ont pas été ajustés car aucun des modèles disponibles ou créés par nos soins n'a été jugé satisfaisant. Pour le calcul de ces valeurs là, nous utilisons une interpolation linéaire entre les deux valeurs les plus proches trouvées par des fonctions de recherche d'Excel.

2 Etapes de validation du modèle

Avant d'effectuer plus d'expériences avec ce programme, il faut d'abord être sûr de la véracité des résultats que donne celui-ci.

Tout d'abord, les calculs du libre parcours moyen dans le cerveau donnent des résultats proches de ceux trouvés dans la littérature.

Nous allons maintenant calculer la dose déposée dans un corps entier et le comparer aux résultats obtenus avec le code de calcul SIEVERT (Système d'Information et d'Evaluation par Vol de l'Exposition au Rayonnement cosmique dans les Transports aériens). Dans ce système, l'espace aérien est découpé en 265 000 mailles suivant l'altitude, la latitude et la longitude dont la valeur du débit de dose est recalculée tous les mois. Pour connaître la dose reçue, le système calcule la contribution de chaque maille en fonction du temps passé dans celle-ci puis les ajoute. A noter que si une activité solaire importante est décelée, il y aura une correction de la dose reçue quelques semaines après. Par exemple pour un vol Paris-New York, le logiciel nous donne 6,1 $\mu\text{Sv/h}$.

Pour avoir un ordre de grandeur comparable, nous allons poser comme hypothèse qu'un cylindre de 20 cm de diamètre sur 1,80 m de hauteur composé d'eau représentera un corps entier (soit $m = 56,5$ kg d'eau). Etant donné la proche composition entre le cerveau et l'eau, nous ne modifierons pas les poids atomiques pour cette expérience.

Nous allons simuler 1 000 neutrons au travers de ces 1,80 mètres et pour connaître l'énergie déposée par ceux-ci faire la différence entre leurs énergies finales E_f données par le code et leurs énergies initiales E_i (aussi données par le code) en n'omettant pas de multiplier par le bon facteur de pondération du rayonnement neutronique (W_R) qui varie en fonction de l'énergie.

$$\Delta \bar{E} = \frac{\sum (E_f - E_i) \cdot W_R}{1000}$$

Sachant que le nombre de neutrons traversant ce corps entier en une heure est de :

$$N = \pi r^2 \times T \times \Phi = 16\,625\,308 \text{ neutrons}$$

Avec πr^2 = surface d'entrée du cylindre ($r = 10$ cm)

T = temps d'exposition (1h = 3 600 s)

Φ = débit de fluence (14,7 neutrons/cm²/s)

On a donc $D = \frac{N \cdot \Delta \bar{E} \cdot 1,6 \cdot 10^{-19}}{m} = 4,37 \mu Sv$ pour une heure d'irradiation soit une erreur de 28

% par rapport au modèle, ce qui est tout à fait acceptable compte tenu des nombreuses hypothèses posées et de la variation que peut entraîner une éruption solaire par exemple.

A noter que dans ces calculs, les W_R utilisés sont tirés de la publication 60 de la CIPR qui utilise des poids fixes en fonction d'une gamme d'énergie mais que vient récemment de paraître la publication 103 de la CIPR dans laquelle ces W_R suivent une fonction continue en fonction de l'énergie du neutron (non utilisé ici).

Ce modèle étant jugé comme acceptable, nous pouvons maintenant réaliser plusieurs expériences pour simuler au mieux la trajectoire des neutrons en optimisant les différents paramètres du programme.

Chapitre 3 Expériences

Dans cette partie, maintenant que la base de la simulation est connue, c'est-à-dire que le modèle est construit et validé, nous allons voir comment améliorer le programme proprement dit puis analyser les données que nous pouvons en tirer.

I Les données de sortie

Avant de voir ces différents expériences, un petit aperçu des données de sorties.

départ 11:01:56 fin 11:03:39
 prof en cm 7

crâne			cerveau			tumeur		
rand	E en eV	trans crâne	dist	E finale	trans cerv	dist	E finale	trans tum
0,64999026	1,60E+06	1,00	8,88	8,00E+05	0,9994258	8,88	8,00E+05	0,99997419
0,32202709	2,73E+04	1,00	7,74	1,07E+02	0,99906732	8,56	5,33E+01	0,99929996
0,13913077	8,89E+01	1,00	7,31	3,47E-01	0,99309412	8,12	1,74E-01	0,98648451
0,64249587	1,53E+06	1,00	8,64	7,66E+05	0,99942571	8,64	7,66E+05	0,99997407
0,11759013	4,10E+01	1,00	7,31	1,60E-01	0,99011037	7,31	arrêt	0,98618124
0,31408954	2,22E+04	1,00	7,68	8,65E+01	0,9990277	8,49	4,33E+01	0,99921456
0,75300747	2,64E+06	1,00	7,62	2,64E+06	0,99942768	15,25	1,32E+06	0,99997488
0,3627578	7,80E+04	1,00	7,49	6,09E+02	0,99927822	8,31	3,05E+02	0,99971889
0,50137353	5,83E+05	1,00	7,63	7,29E+04	0,99941609	8,85	3,64E+04	0,99996488
0,19024104	4,49E+02	1,00	0,00	arrêt	0,99925322			
0,88768458	1,30E+07	1,00	24,66	1,30E+07	0,99942896	24,66	1,30E+07	0,99997572
0,56115949	8,75E+05	1,00	7,91	2,19E+05	0,99942197	9,68	1,09E+05	0,99997157
0,17835075	3,19E+02	1,00	7,32	1,25E+00	0,99608477	8,13	6,23E-01	0,99114885
0,63425004	1,46E+06	1,00	8,36	7,28E+05	0,9994256	8,36	7,28E+05	0,99997395

Figure 24. Tableau des données brutes en sorties

En sortie, nous pouvons donc accéder aux principaux paramètres (figure 24), à savoir :

- la durée de la simulation (heure de départ et de fin)
- la taille du cerveau traversé pour arriver jusqu'à la tumeur (profondeur)
- pour chaque milieu traversé, l'énergie finale du neutron, son pourcentage de transmission et sa distance totale effectuée avant un nouveau choc.

A noter que la taille de la tumeur a été fixée à 1 cm ce qui représente une tumeur de 1 g, et que l'énergie de sortie du crâne correspond à l'énergie d'entrée du neutron d'après nos hypothèses.

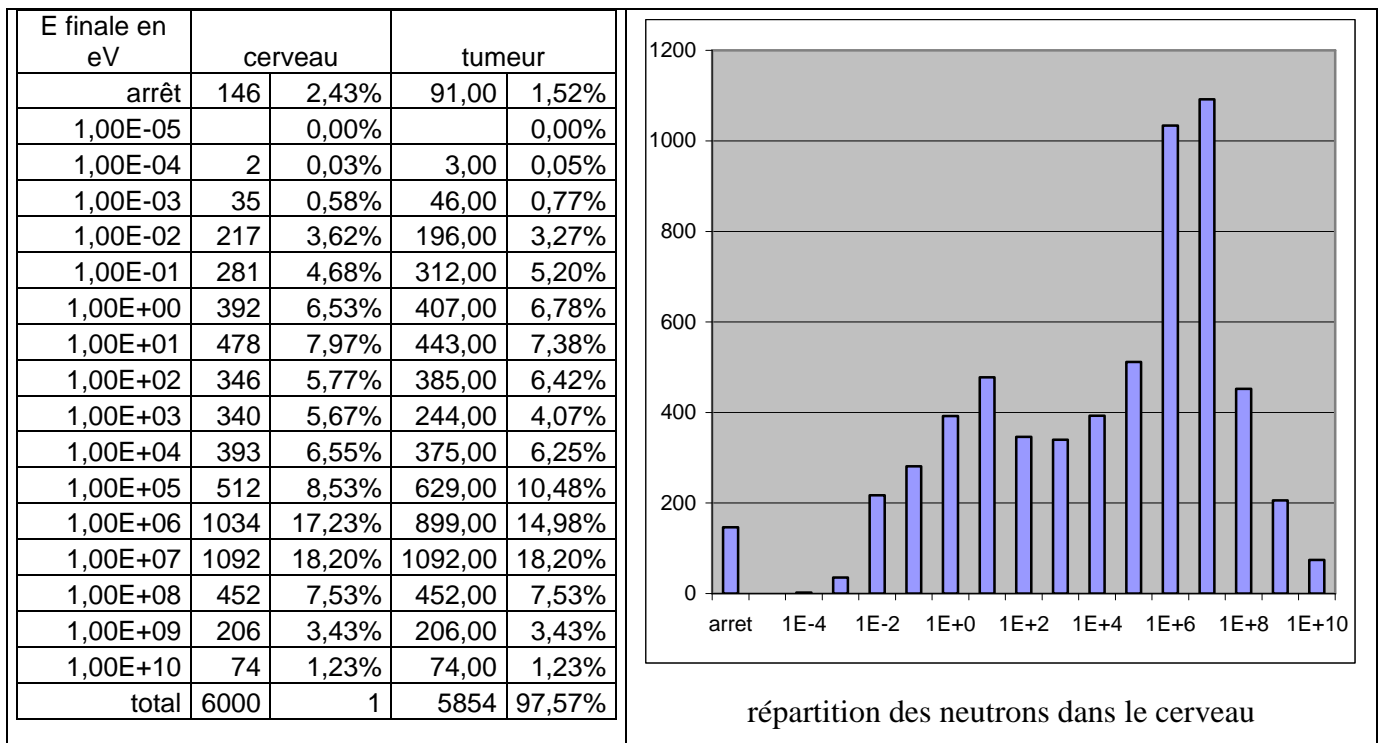


Figure 25. Tableau des données rangées

Ces données sont ensuite triées via une macro. Celle-ci range les neutrons par tranche d'énergie d'arrivée pour les différents milieux traversés par nombre et calcule le pourcentage correspondant (figure 25). Un histogramme de répartition est également tracé.

Pour comparer différents résultats, nous utiliserons principalement ces types de graphiques car ceux-ci rendent bien compte visuellement des écarts.

Il est important de remarquer que les pourcentages sont calculés en fonction du nombre de neutrons simulés et non du nombre de neutrons présents dans chaque milieu car sinon, il serait impossible de les comparer.

II Recherche des paramètres optimaux χ pour la simulation

1 Etude sur le temps de calcul

Dans un premier temps comme nous l'avons déjà vu, il a fallu construire un programme au temps de calcul raisonnable, tout en gardant des résultats finaux le plus proche possible de la réalité. L'objectif étant de trouver le bon compromis entre le temps de calcul, le nombre de neutrons à simuler et la véracité des résultats en prenant comme hypothèse de départ qu'une simulation recalculant les différents paramètres en fonction des données (sections efficaces de Los Alamos) pour chaque neutron était notre modèle de référence. Pour cela, nous avons donc codé deux programmes, un utilisant directement les données brutes de sections efficaces (que nous appellerons programme complet) et un utilisant les modèles d'ajustement de courbes (programme rapide).

Dans le programme complet, chaque calcul de transmission et de libre parcours moyen sont calculés pour chaque énergie de neutron et pour chaque isotope de chaque atome constituant les différents milieux. Pour cela, on interpole les valeurs de sections efficaces reliées aux énergies les plus proches de celle du neutron étudié, sections efficaces trouvées en utilisant les différentes fonctions de recherche d'Excel.

En fait, la fonction recherche nous donne la valeur d'énergie (x_{-1}) immédiatement inférieure à la valeur recherchée (x) et la colonne adjacente contient la section efficace à cette énergie (y_{-1}). Il suffit alors de récupérer l'énergie (x_{+1}) et la section efficace (y_{+1}) situés sur la ligne suivante dans le tableau et d'appliquer une interpolation linéaire entre ces deux valeurs :

$$y = \frac{y_{-1} - y_{+1}}{x_{-1} - x_{+1}} \cdot x + \frac{y_{+1} \cdot x_{-1} - y_{-1} \cdot x_{+1}}{x_{-1} - x_{+1}}$$

Dans le programme rapide, un ajustement de courbe a été préalablement réalisé pour certains calculs (transmission dans le crâne, le cerveau et libre parcours dans le cerveau). Il suffit donc ici de calculer le paramètre en utilisant la fonction trouvée lors de l'ajustement.

Comparaison des résultats des deux programmes :

L'objectif est de voir la différence de résultats et de temps de calcul des deux programmes.

Pour cela nous utiliserons comme configuration du programme : simulation de 6 000 neutrons (voir étude sur le nombre de neutrons) ayant pour cible une tumeur située à 7 cm de

profondeur (rayon moyen du cerveau). Nous nous intéresserons à la répartition de l'énergie des neutrons à l'entrée de la cible, c'est-à-dire après traversée du crâne et des 7 cm de cerveau. Cette expérience, ainsi que toutes celles qui suivront, a été réalisée sur un ordinateur Xéon de 3 GHz avec 2 GB de RAM.

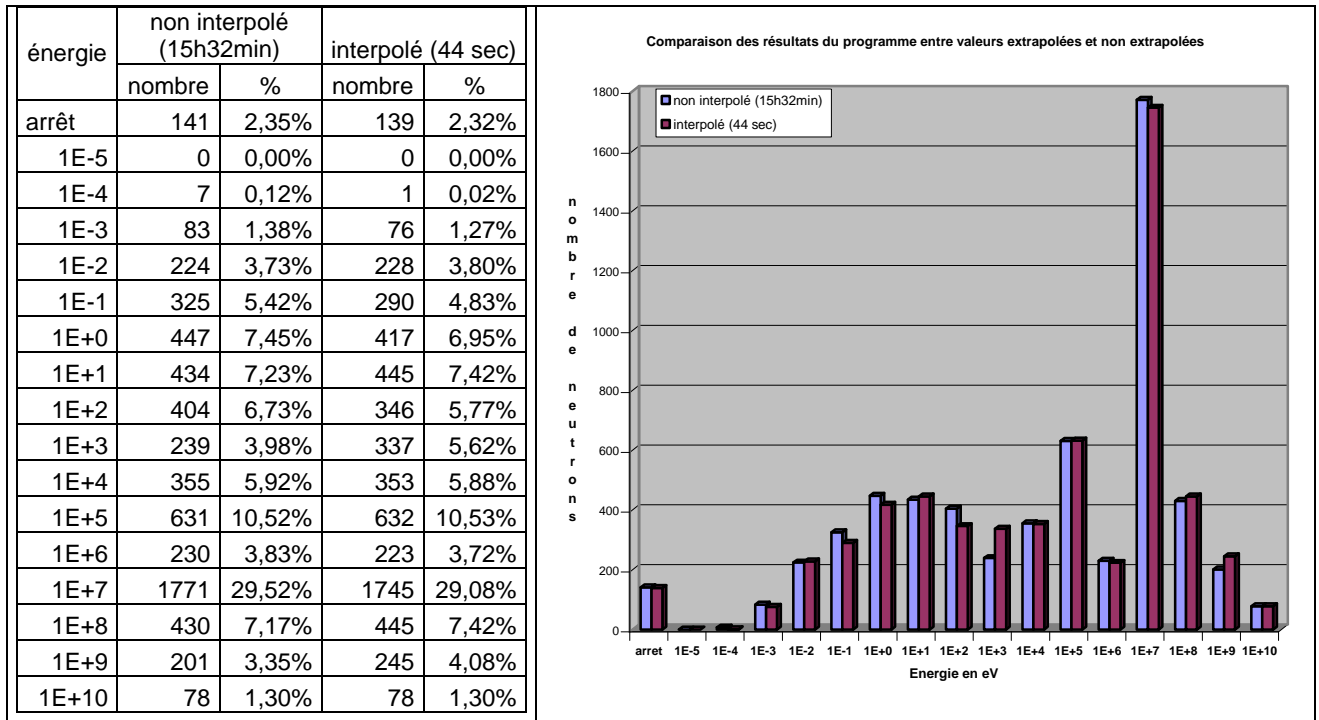


Figure 26. Comparaison entre les deux programmes

Une comparaison au sens strict, c'est-à-dire avec un calcul d'écart $(N_{réel} - N_{calculé}) / N_{réel}$ ne peut ici pas être appliqué car nous raisonnons sur des programmes utilisant des fonctions aléatoires et donc par définition non reproductibles à l'identique. Nous nous évertuerons donc à regarder les différences relatives (différences des pourcentages) obtenues entre ces deux programmes. Il existe quelques différences significatives, notamment ici pour les neutrons des gammes d'énergie de 100 et 1 000 eV. Cependant, étant donné le très grand gain en temps, 44 secondes contre plus de 15 heures, et les très bons coefficients de corrélation des différentes courbes d'ajustement ($R^2 > 0,994$), le modèle utilisant ces ajustements sera conservé pour les études menées.

Les seuls paramètres d'entrées sont donc au final le nombre de neutron à simuler, la profondeur de la tumeur et la taille de celle-ci, le spectre de départ des neutrons étant fixe. Ce sont donc ces paramètres que nous allons principalement tester.

2 Etude sur le nombre de neutrons

Voyons tout d'abord combien de neutrons sont nécessaires pour représenter une irradiation d'une heure.

On peut estimer par un rapide calcul qu'en une heure de vol à une latitude moyenne de 45° et une altitude de 12 km, environ 60 000 neutrons traversent 1 cm² de cerveau. Nous allons donc réaliser plusieurs simulations avec différents nombres de neutrons en utilisant le programme rapide toujours avec une traversée de 7 cm de cerveau.

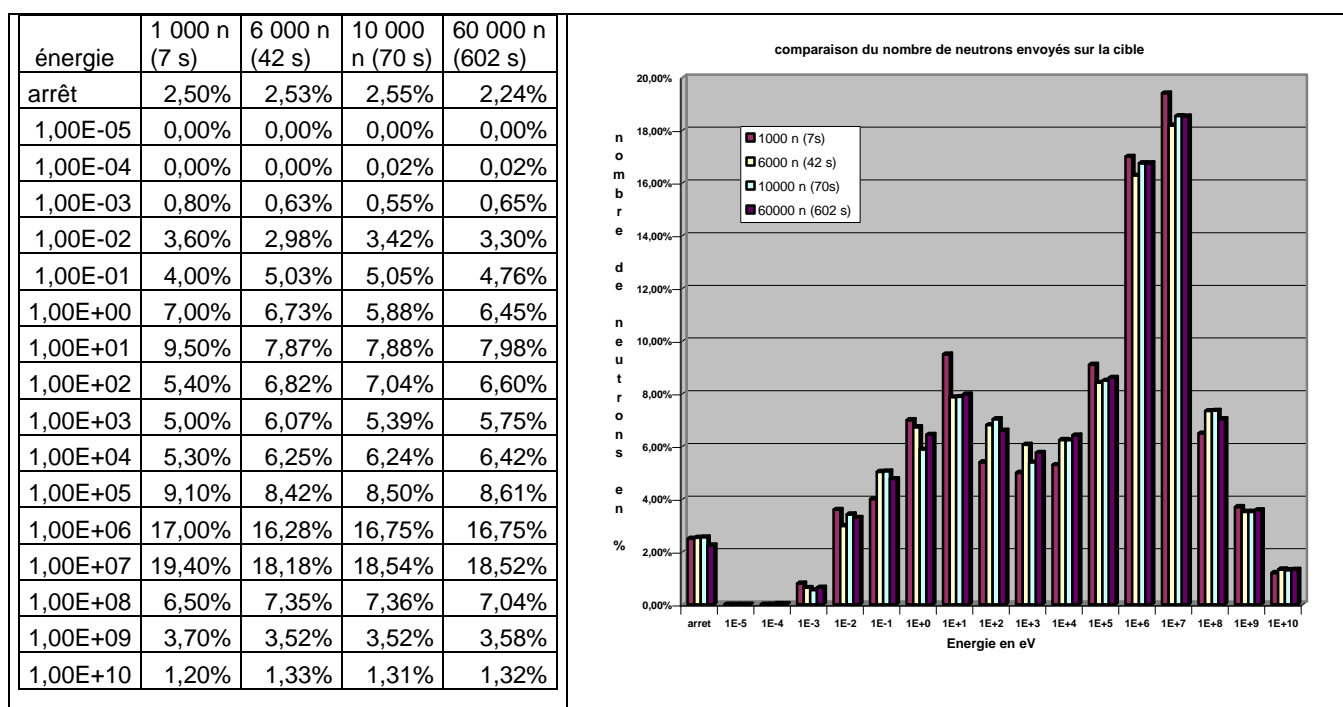


Figure 27. Comparaison de différents nombres de neutrons simulés

Après avoir testées différentes quantités de neutrons il nous est apparu que 10 % des 60 000 neutrons suffisaient à avoir une bonne représentation de la distribution en énergie à l'entrée de la cible et un gain de temps significatif (42 secondes contre 602).

Ce nombre de neutron sera donc utilisé pour les différentes études menées par la suite, à commencer par le suivi pas à pas de la perte d'énergie des neutrons dans le cerveau puis dans la tumeur. Mais avant cela revenons sur les neutrons de hautes énergies.

3 Etude sur les neutrons de très hautes énergies

Comme nous l'avons déjà vu, pour les neutrons de très hautes énergies (> 50 MeV), d'autres phénomènes et réactions rentrent en jeu et ne sont pas modélisés dans ce programme. Nous avons pu remarquer que pour des énergies supérieures au MeV, les neutrons ayant déjà un grand libre parcours moyen, il était éventuellement possible pour augmenter la rapidité du programme d'instaurer une énergie de coupure à 1 MeV dans le programme. Si on tire un neutron d'énergie supérieure à ce seuil, on considère l'énergie de sortie égale à l'énergie d'entrée pour ne pas effectuer des calculs inutiles.

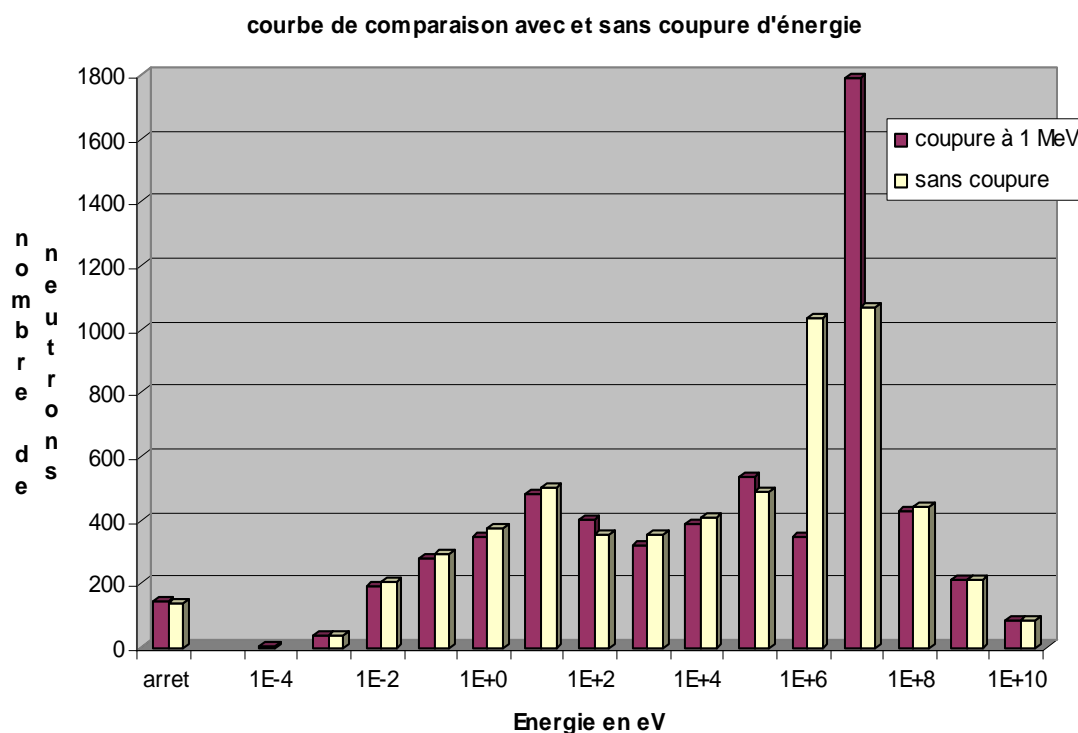


Figure 28. Comparaison de spectre avec et sans énergie de coupure dans 10 cm de cerveau

Ces résultats nous ont permis de voir que l'énergie de coupure était en fait trop faible si nous considérons une tumeur placée au delà de 10 cm et que le gain de temps de calcul était négligeable. Nous pouvons également voir que par contre les neutrons au-delà des 50 MeV ne subissaient aucune interaction.

Ce système d'énergie de coupure a donc été abandonné.

4 Etude sur le suivi de la perte d'énergie dans les différents

milieux

Pour cette étude, nous avons légèrement modifié le programme pour pouvoir accéder à l'énergie du neutron tous les cm dans le cerveau, ceci dans le but de voir l'importance de la localisation de la cible.

E départ	E à 1cm	E à 2 cm	E à 3 cm	E à 4cm	E à 5 cm	E à 6 cm	dist finale	E finale
1,54E+06	1,54E+06	1,54E+06	1,54E+06	1,54E+06	1,54E+06	7,72E+05	8,68	7,72E+05
2,30E+00	1,15E+00	5,74E-01	2,87E-01	1,44E-01	3,59E-02	arrêt	5,87	Arrêt
3,40E+00	1,70E+00	8,51E-01	4,25E-01	2,13E-01	5,32E-02	2,66E-02	7,30	1,33E-02
2,85E+06	2,85E+06	2,85E+06	2,85E+06	2,85E+06	2,85E+06	2,85E+06	8,06	2,85E+06

Figure 29. Exemple de données obtenues à la sortie du programme

Ces données ont ensuite été triées et groupées en cumulant pour chaque cm le nombre de neutrons compris dans une gamme d'énergie, sachant que plus l'énergie du neutron est faible à l'entrée de la cible, plus il aura de chance d'interagir avec du ^{10}B .

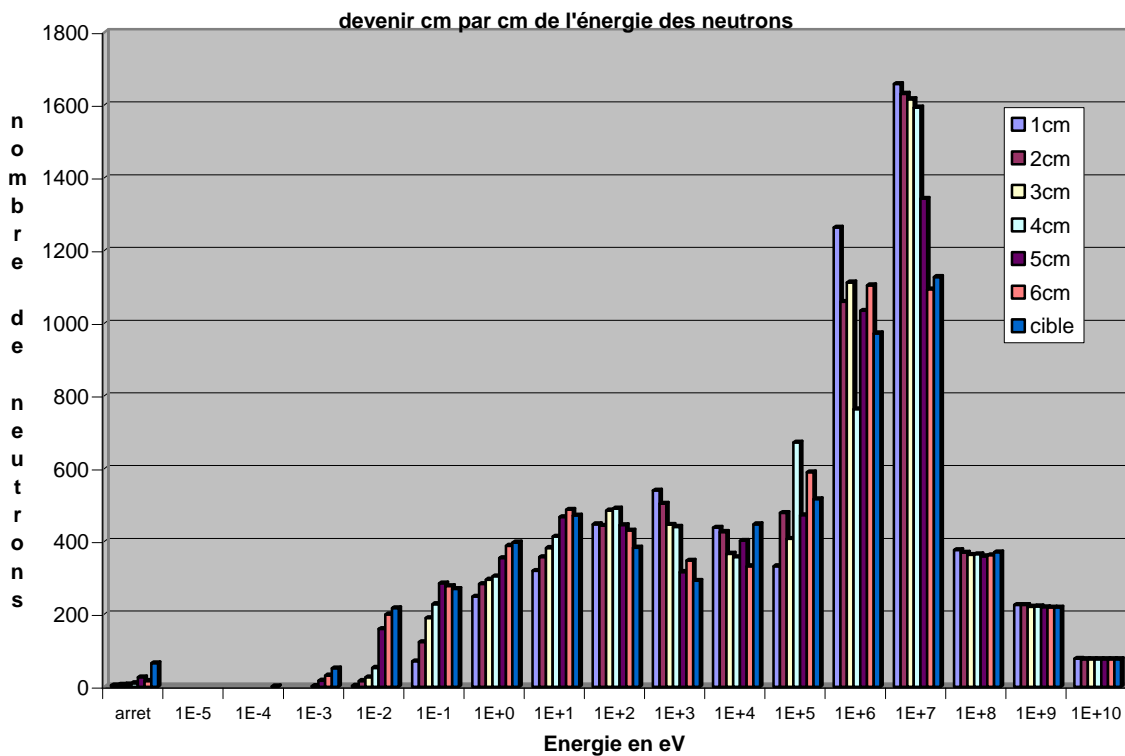


Figure 30. Histogramme de répartition cm par cm des neutrons en fonction de l'énergie dans le cerveau

Nous pouvons donc voir que plus le neutron parcourt une grande distance dans le cerveau et plus il perd de l'énergie, ce qui devient intéressant pour notre étude. Cependant, si le milieu est trop épais, il aura d'autant plus de chance de s'arrêter avant la cible et donc de ne jamais interagir avec elle. Cela étant, vu que la plus grande partie des neutrons possède au départ une énergie supérieure au MeV, ceux-ci ne vont perdre que peu d'énergie car leurs libres parcours moyens sont élevés et donc leurs nombres moyens de choc dans 7 cm sont faibles.

Maintenant que nous avons étudié les neutrons jusqu'à l'arrivée de la cible, voyons comment ceux-ci se comportent dans la tumeur.

Pour cela, nous allons prendre une tumeur de 1 cm d'épaisseur située à 7 cm de profondeur dans le cerveau, le faisceau de neutron étant donné pour 1 cm², nous aurons donc 1 cm³ de tumeur soit environ 1 gramme. Comme nous l'avons vu précédemment, pour un traitement par BNCT nous avons 20 µg de ¹⁰B par gramme de tumeur donc dans notre cas la cible contiendra 20 µg de ¹⁰B.

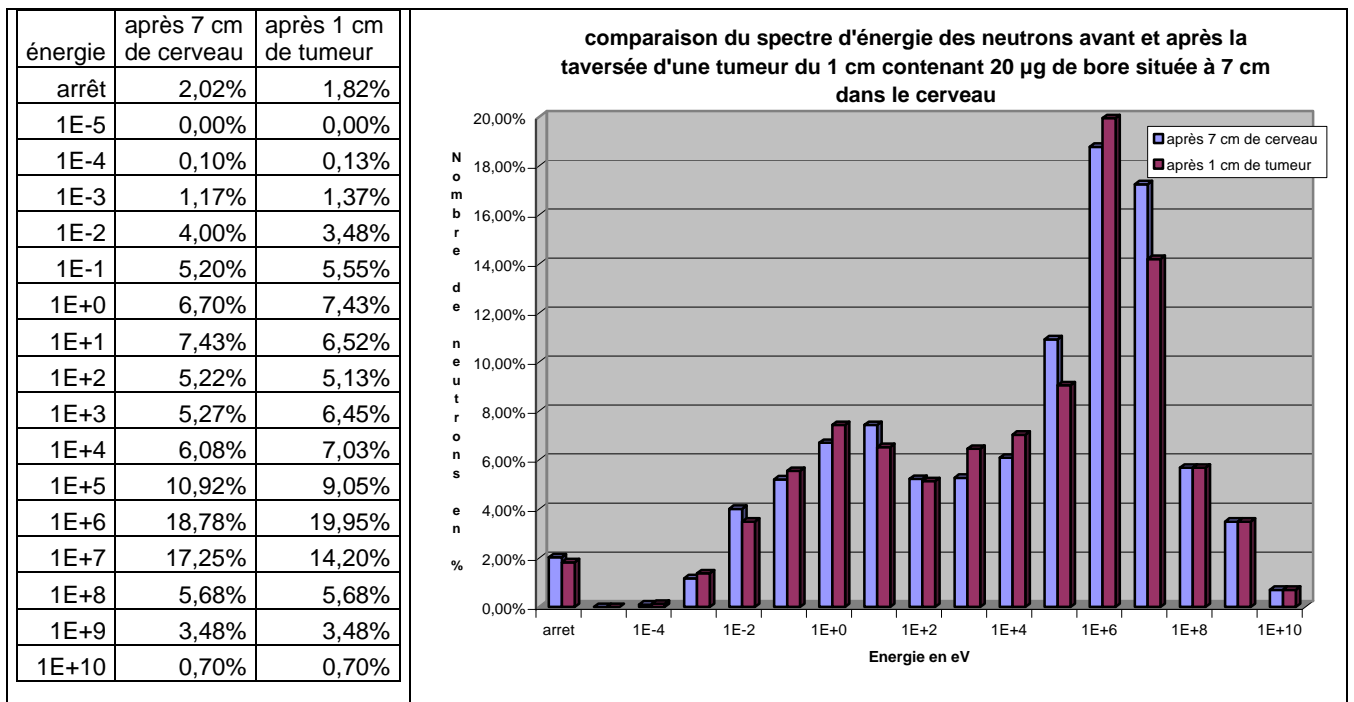


Figure 31. Etude de la traversée de la tumeur

Nous voyons ici nous avons quasiment autant de neutrons arrêtés dans le centimètre de tumeur que dans les 7 cm de cerveau. En effet, le ^{10}B possède une section efficace tellement élevée pour les neutrons de faibles énergies (4 000 barns) que ceux-ci ont donc beaucoup plus de chance d'interagir avec cet atome et donc de stopper leurs courses. La traversée du cerveau a aussi permis un décalage des neutrons vers les faibles énergies, ce qui amplifie également ce phénomène d'arrêt.

A noter qu'après cela, une étude de la répartition millimètre par millimètre des neutrons arrêtés dans la tumeur a été effectuée mais que celle-ci n'était que très peu reproductible, avec très peu de données et ne présentant pas un grand intérêt étant donné notre hypothèse de départ (une interaction = une cellule détruite).

Cependant ces deux dernières études montrent bien que le nombre de neutrons stoppés dans la tumeur n'est pas très conséquent car le faisceau de neutron possède une énergie moyenne trop élevée. On peut donc se demander s'il ne serait pas judicieux de « ralentir » ces neutrons pour décaler le spectre d'entrée vers les plus faibles énergies. Une étude menée par une équipe marocaine a montré que l'énergie optimale d'entrée des neutrons se situerait entre 1 eV et 10 keV [25]. Dans cette même étude est proposé un « ralentisseur » composé d'eau, d'eau lourde, de BeO et d'autres éléments pour freiner des neutrons issus d'accélérateurs utilisés dans les traitements de BNCT. En s'inspirant de cette idée, nous allons de nouveau prendre l'hypothèse que le cerveau est équivalent à de l'eau, et nous allons « ralentir » les neutrons dans différentes épaisseurs de cerveau équivalent eau.

énergie	5 cm	10 cm	15 cm	20 cm	25 cm	30 cm	35 cm
1E-5	0,00%	0,02%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
1E-4	0,00%	0,42%	0,95%	1,43%	0,62%	1,02%	0,78%
1E-3	0,23%	2,38%	3,73%	3,82%	3,85%	3,35%	2,92%
1E-2	1,87%	4,67%	6,88%	4,65%	4,40%	6,33%	4,20%
1E-1	4,27%	6,13%	5,97%	4,23%	7,85%	4,92%	4,92%
1E+0	5,68%	7,63%	5,13%	7,58%	4,55%	4,87%	1,92%
1E+1	7,12%	4,73%	5,98%	5,67%	5,07%	5,33%	1,73%
1E+2	7,45%	6,05%	5,32%	6,45%	5,13%	2,05%	1,83%
1E+3	5,17%	5,55%	8,27%	5,27%	5,33%	1,77%	1,85%
1E+4	6,20%	8,52%	5,33%	5,60%	2,37%	1,95%	1,55%
1E+5	7,07%	7,63%	5,53%	5,00%	2,28%	2,37%	1,08%
1E+6	17,83%	11,42%	11,73%	4,22%	4,87%	2,53%	1,65%
1E+7	24,55%	17,97%	9,00%	7,25%	4,52%	4,05%	3,67%
1E+8	7,08%	7,08%	7,08%	7,08%	6,10%	5,07%	5,55%
1E+9	3,58%	3,58%	3,58%	3,58%	3,58%	3,58%	2,72%
1E+10	1,10%	1,10%	1,10%	1,10%	1,10%	1,10%	0,63%

Figure 32. Tableau de répartition des neutrons en fonction de l'énergie pour différentes épaisseurs d'atténuation

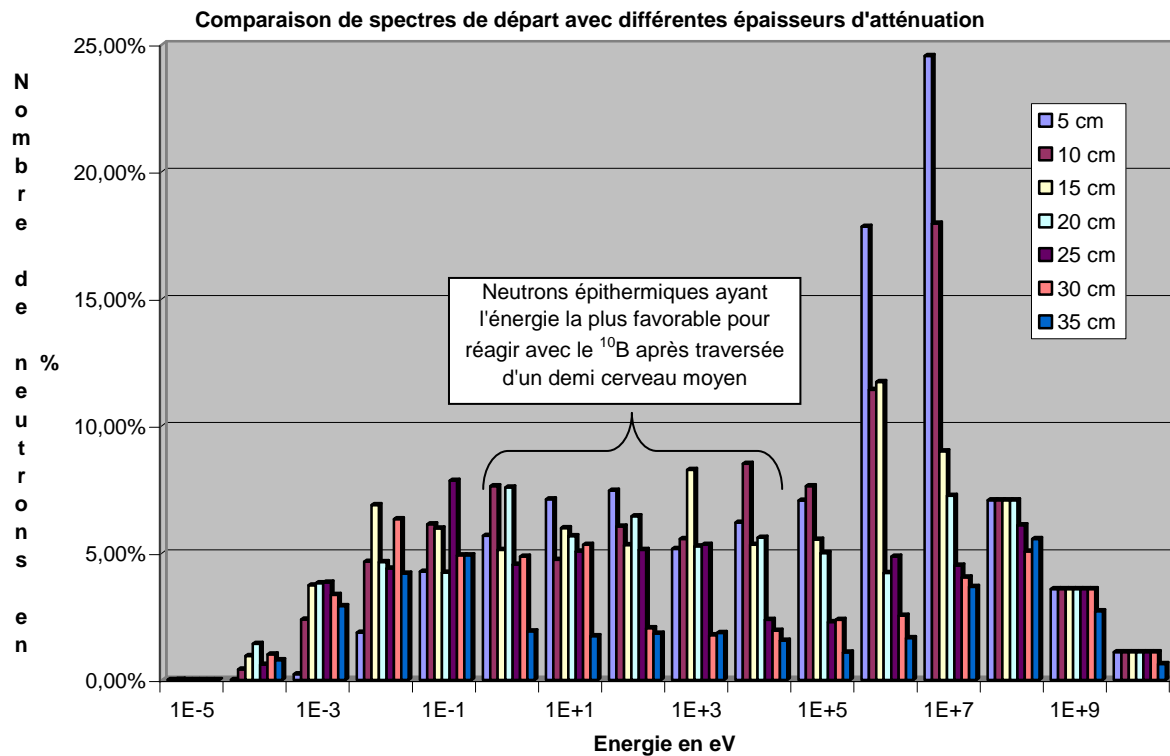


Figure 33. Histogramme de comparaison de répartition des neutrons en fonction de l'énergie pour différentes épaisseurs d'atténuation

Il ressort de ces valeurs que le spectre en énergie ne varie pas « linéairement » avec l'épaisseur à traverser. En effet il est très difficile de choisir la bonne épaisseur de filtration au vu des fluctuations du nombre de neutrons dans les différentes gammes d'énergies potentiellement les plus intéressantes pour nous, à savoir les neutrons épithermiques. Nous allons cependant considérer que les neutrons dont l'énergie sera proche du eV seront les plus susceptibles de s'arrêter dans la tumeur et donc utiliser une atténuation entre 10 cm et 20 cm pour le calcul du nombre de cellules potentiellement détruites.

III Quantification du nombre de cellules cancéreuses détruites dans le cerveau

Toutes ces expériences nous ont donc permis de trouver les valeurs optimales des différents paramètres d'entrée du programme pour pouvoir obtenir le maximum d'interaction entre les neutrons atmosphériques et le ^{10}B . Nous allons donc pour quantifier l'efficacité de la source de neutrons naturels utiliser les paramètres suivants :

- Utilisation du programme se servant des modèles d'ajustement
- Traversée préalable par les neutrons d'un atténuateur de 10 cm d'épaisseur
- Traversée du crâne du patient de 0,5 cm
- Traversée d'un cerveau moyen de 7 cm
- Traversée d'une tumeur de 1 cm contenant $20\ \mu\text{g}$ de ^{10}B
- Simulation réalisé sur 6 000 neutrons

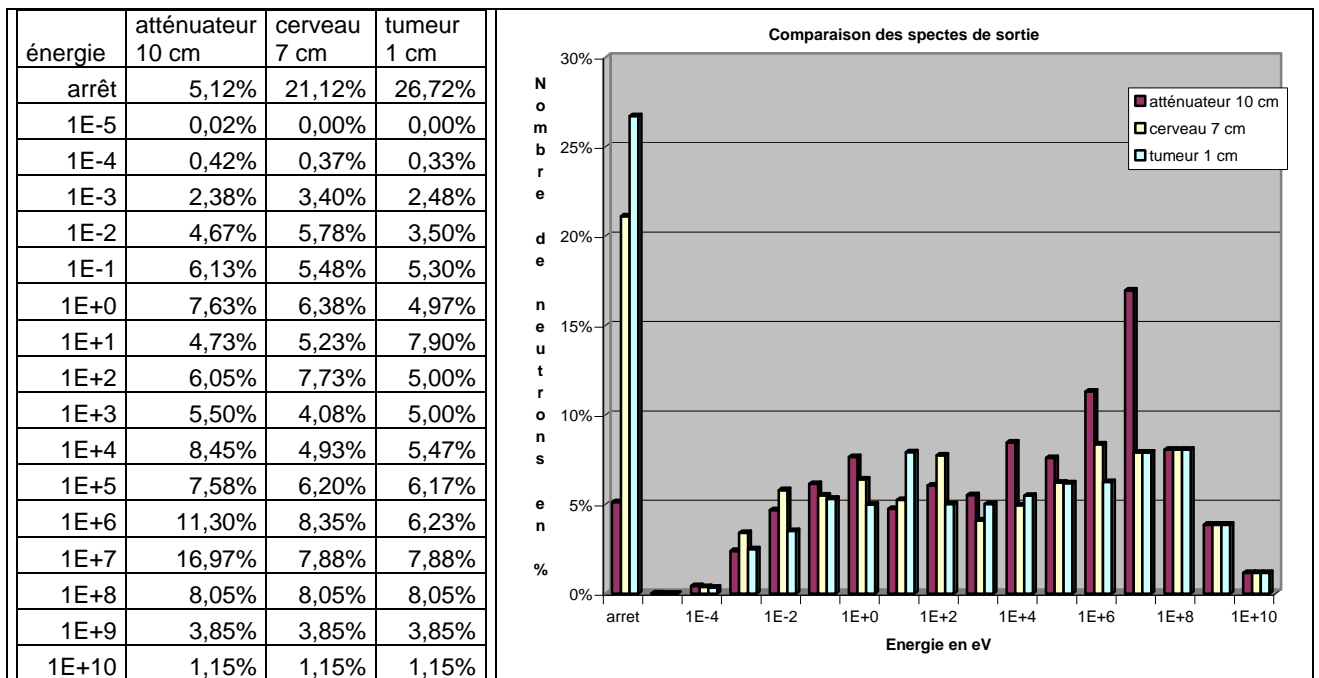


Figure 34. Bilan de l'énergie de sortie des neutrons après traversée des différents milieux

Le nombre de neutrons stoppés dans un gramme de tumeur (10^9 cellules) après traversée de 10 cm d'atténuateur équivalent eau puis de 7 cm de cerveau est donc de

$21,12 - 26,72 = 5,6 \%$. Si on considère que chacun de ces neutrons a interagi avec un atome de ^{10}B , alors chaque cellule touchée a reçue 0,37 Gy et est considérée comme détruite.

En une heure de vol, on détruit donc au sein de ce gramme de tumeur :

$$14,7 \times 3\,600 \times 0,056 = 3\,000 \text{ cellules sur } 10^9$$

Ce nombre est la limite haute car on émet l'hypothèse que chaque cellule touchée est tuée.

Nous avons vu que l'effet de proximité pouvait s'étendre sur les 2 500 cellules adjacentes, ce qui nous donne un potentiel de destruction de l'ordre de 7,5 millions de cellules soit 0,75 % de la tumeur.

Sachant que les tumeurs ont un potentiel de doublement de l'ordre de 90 jours [26], ce qui signifie que la taille de la tumeur double tous les 90 jours, 1h30 de vol suffirait en théorie à annihiler la croissance journalière de la tumeur, ce qui permettrait une stabilisation de la maladie mais hélas pas une régression ou une guérison. Cependant, nous avons travaillé ici avec une tumeur de 1 gramme c'est-à-dire déjà conséquente. Mais au vu du potentiel destructeur des neutrons lorsqu'une cellule est touchée, on peut penser que cette technique pourrait éventuellement prévenir un risque de récurrence, ou bien stabiliser voire détruire des micrométastases qui quant à elles ne sont composées que de quelques millions de cellules.

On pourrait donc s'imaginer un avion médicalisé dans lequel on aurait disposé un équivalent de 10 cm d'eau et des patients à bord accompagné de leurs injecteurs de Bore.

Cas des cellules saines contenant du bore :

On peut estimer qu'en moyenne, au vu des différentes études menées, le ratio tumeur/sang est environ égal à 2. Toutes ces études ont montré une non toxicité car en effet les cellules sanguines contiennent moins de ^{10}B et ont donc moins de chance d'interagir avec un neutron thermique et elles sont en plus mobiles. Le ratio tumeur/cellule saine est quant à lui de l'ordre de 10, ce qui implique que l'on détruira 10 fois moins de cellules saines que de cellules malignes et étant donné le meilleur potentiel de remplacement des cellules normales on peut là aussi conclure quant à une non toxicité.

Un rapide calcul pour estimer la dose reçue par le cerveau « sein » sans bore a également été réalisé en effectuant la différence entre l'énergie d'entrée dans le cerveau et l'énergie d'entrée dans la tumeur pour chaque neutron. Il en ressort que la dose reçue par les 7 cm sur 1 cm² de cerveau irradié en 1 heure est de l'ordre du dixième de microgray, donc non nocive.

CONCLUSION

Cette étude aura donc permis de réaliser une estimation de l'efficacité d'une nouvelle technique de traitement des tumeurs du cerveau. Cette technique utiliserait le principe de fonctionnement de la Thérapie par Capture de Neutrons par le Bore (BNCT) et principalement l'interaction des neutrons avec l'atome de Bore 10, atome apporté dans les cellules cancéreuses via des vecteurs de BSH et BPA. Mais la source de neutron serait ici d'origine naturelle à savoir l'utilisation du rayonnement cosmique qui fournit une source d'environ 15 n/cm²/s aux altitudes avioniques (environ 12 km). Après avoir étudiés les différents phénomènes physiques et radiobiologiques mis en jeu, nous avons réalisé une simulation de type Monté Carlo pour suivre le devenir des neutrons au travers de la tête du patient jusqu'à la tumeur, puis nous avons optimisé les différents paramètres ajustables. Il en ressort pour les paramètres suivants :

- Traversée préalable par les neutrons d'un atténuateur de 10 cm d'épaisseur
- Traversée du crâne du patient de 0,5 cm
- Traversée d'un cerveau moyen de 7 cm
- Traversée d'une tumeur de 1 cm contenant 20 µg de ¹⁰B

les résultats suivants : 0,75 % de la tumeur est potentiellement détruite.

Ce résultat est somme toute assez faible, mais la simulation a été effectuée ici avec des tumeurs déjà conséquentes de l'ordre du gramme (pour simplifier les calculs). On peut donc penser que cette technique peut par contre être utilisée pour la prévention des micrométastases, car pour chaque cellule contenant du ¹⁰B interagissant avec un neutron, on peut estimer détruire 2 500 cellules environnantes grâce notamment à l'effet bystander.

Il faut également signaler que lors de la comparaison de notre modèle avec les valeurs de la littérature, nous avons obtenu une erreur de près de 30 % due aux différentes hypothèses posées, erreur qui pourrait tendre à augmenter le pouvoir destructeur de cette technique.

A noter enfin que cette technique serait selon nos estimations non nocives pour les parties saines du cerveau. Cependant ici, l'aspect cinétique notamment des agents vecteurs du Bore (demi-vie biologique et aspect cinétique de la fixation) ne sont pas pris en compte.

En résumé, l'utilisation d'une source souvent considéré comme pollution radiologique à des fins thérapeutiques est donc envisageable, en tout cas d'un point de vue médical.

Mais il ne s'agit ici que d'une étude préclinique qui ne prend à aucun moment en compte l'aspect financier et l'aspect « pratique » de la mise en œuvre d'un tel « traitement aérien ».

Est-il possible de fabriquer des avions « médicaux » ?

Est-ce viable d'un point de vu purement économique ?

Voilà les questions qu'il reste peut-être à poser avant d'aller plus loin dans l'étude purement physico médicale.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] : Dictionnaire FNLC
- [2] : O. Chinot, P-M Martin *Biologie des tumeurs cérébrales gliales*, livre
- [3] : F.Ducray et al *Biologie des gliomes cérébraux*, Cancer Radiothérapie, Novembre 2008
- [4] : G.Kantor et al *Radiothérapie des tumeurs gliales : techniques et indications*, Cancer Radiothérapie, Novembre 2008
- [5] : G.Noel et al *Les délais au diagnostic et à la mise en traitement n'altèrent pas les résultats des traitements délivrés aux patients atteints de glioblastome*, Cancer Radiothérapie, Janvier 2009
- [6] : JG.Gomez *report of the 8th International seminar of NCT*, in la Jolla, California, 1998
- [7] : D.Giangiacomi *Recent development in Boron Neutron Capture Therapy*, Thèse
- [8] : S.J. Walker *Boron neutron capture therapy: principles and prospects*, Radiography 4, 211-219, 1998
- [9] : O.K.Harling et al *The MIT user center for neutron capture therapy research*, Radiation Research 164, 221-229, 2005
- [10] : E.Bourhis-Martin et al *Application du code de calcul MCNP à la thérapie par capture de neutrons*
- [11] : D. Lambert *Analyse par simulation Monte-Carlo de la sensibilité aux aléas logiques des mémoires SRAM soumises à un environnement protonique spatial ou neutronique terrestre*, Thèse de Doctorat à l'Université de Montpellier II, 2006
- [12] : K. Fujitaka et al *High-level doses brought by cosmic rays*, International Congress Series 1276 (2005) 124-128, Japon
- [13] : J.Tatje *Dosimétrie des neutrons atmosphériques : dosimétrie du personnel naviguant et applications thérapeutiques*, Mémoire de Recherche de Toulouse III, 2008.
- [14] : D.Blanc *Physique nucléaire, particules*, livre
- [15] : C. Voyant *Etude du couplage des matériaux OSL borés avec un liant fortement hydrogéné à des fins de dosimétrie neutron*, Rapport de stage de DEA à l'Université de Montpellier II, 2002.
- [16] : Dossier de presse *Un nouvel outil Internet : le Système d'Information et d'Evaluation par Vol de l'Exposition au Rayonnement cosmique dans les Transports aérien SIEVERT*, mars 2002.
- [17] : EURADOS WG 5 *Radiation Protection 140 : Cosmic Radiation Exposure of Aircraft Crew, Compilation of Measured and Calculated Data*, 2004
- [18] : D.A.H.Rasolonjatovo *Measurement for the Dose-rates of the Cosmic-ray Components on the Ground*, J.Radiat.Res, 2002
- [19] : M.Million, C.Perks, S.Faugouin *Développement en dosimétrie neutrons : Un système automatique de détection de traces*, ATSR juin 2008
- [20] : Crister P.Cerberg et al *Performance of sulfhydryl boron hydride in patients with grade III and IV astrocytoma : a basis of boron neutron capture therapy*, J.Neurosurg 83:79-85,1995
- [21] : G.Wu et al *Boron containing macromolecules and nanovehicles as delivery agents for neutron capture therapy*, anti-cancer agents in Medicinal Chemistry, vol 6 no 2, 2006
- [22] : H.Zhou et al *Radiation risk to low fluences of α particles may be greater than we thought*, PNAS, vol 98 no 25, December 2001
- [23] : H.Nagasawa et al *Involvement of membrane signalling in the Bystander effect in irradiated cellst*, Cancer Research 62, 2531-2534, May 2002

- [24] : J.Mazurier, M.Terrissol *Méthode de Monte Carlo*, Support de cours du Master RIM de Toulouse III, 2009
- [25] : F.El moussaoui al *Monte Carlo calculation for the development of a BNCT neutron source (1 eV-10 KeV) using MCNP code*, Cancer Radiothérapie vol 12 no 5 : 360-364, Septembre 2008
- [26] : G.Gordon Steel *Basic Clinical Radiobiology 3rd edition*, livre