



**HAL**  
open science

# Modélisation de l'interaction rayonnement-milieu cellulaire dans le cadre de la radiothérapie par photoactivation d'éléments lourds

R. Delorme

► **To cite this version:**

R. Delorme. Modélisation de l'interaction rayonnement-milieu cellulaire dans le cadre de la radiothérapie par photoactivation d'éléments lourds. Rencontres Jeunes Chercheurs 2010, Société Française de Physique division " Physique Nucléaire "; Société Française de Médecine Nucléaire, Dec 2010, Nancy, France. cea-02570712

**HAL Id: cea-02570712**

**<https://cea.hal.science/cea-02570712>**

Submitted on 12 May 2020

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

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

# Modélisation de l'interaction rayonnement-milieu cellulaire dans le cadre de la radiothérapie par photoactivation d'éléments lourds



Rachel Delorme

CEA, LIST, Laboratoire de Modélisation, Simulation et  
Système, 91191 Gif-sur-Yvette CEDEX, France

## Résumé

Certaines tumeurs résistantes, comme les gliomes de haut grade, sont encore incurables avec les moyens actuels de traitements et soulèvent de nombreux efforts de recherche. Une approche thérapeutique innovante utilisant l'adjonction d'éléments de Z élevé à la radiothérapie semble offrir une voie prometteuse, en particulier en utilisant un rayonnement synchrotron. Cependant, les dommages radiobiologiques dus à la présence de ces éléments sont mal connus. Mon travail de thèse porte sur l'étude, par simulation Monte Carlo, de l'interaction RX - nanoparticules d'or à une échelle micrométrique afin d'approfondir les connaissances concernant les processus physiques mis en jeu dans ce type d'approche. Des expériences *in vitro* seront réalisées et comparées aux résultats de simulation.

## 1.1 Introduction et état de l'art

Les cancers du système nerveux central sont relativement rares chez l'adulte mais se distinguent cependant comme le deuxième groupe de tumeurs le plus fréquent chez l'enfant et la troisième cause de décès par cancer dans la gamme d'âge de 15 à 35 ans. En particulier, certaines tumeurs résistantes comme les gliomes de haut grade (Glioblastomes) ne présentent actuellement aucune solution de traitement d'une réelle efficacité curative (survie médiane de 9 à 15 mois), à cause notamment de leur localisation souvent délicate, de la radiosensibilité des tissus sains environnants et de la présence de la barrière hémato-encéphalique. C'est pourquoi de nombreuses stratégies thérapeutiques sont explorées, notamment autour de la radiothérapie, dont l'enjeu est d'obtenir un effet différentiel entre la tumeur et les tissus sains le plus élevé possible.

L'idée de combiner des éléments radio sensibilisants de Z élevé dans un but thérapeutique avec un rayonnement de qualité diagnostique (50 - 150 keV) est née dans les années 70 lorsque qu'une équipe de recherche a observé des dommages chromosomiques complexes chez des patients ayant subi un examen radiologique long avec injection de produit de contraste iodé [1]. La technique a ensuite été développée par différentes équipes et en particulier, est étudiée depuis de nombreuses années sur la ligne médicale de l'ESRF (European Synchrotron Radiation Facility). La présence d'éléments de numéro atomique élevé (ex : iode, or, platine, etc.) dans le volume cible vise à utiliser l'importante différence d'ab-

sorption des RX de basse énergie (Fig.1.1) par rapport aux tissus sains non chargés et ainsi favoriser une forte production d'électrons qui vont contribuer à la dose locale.

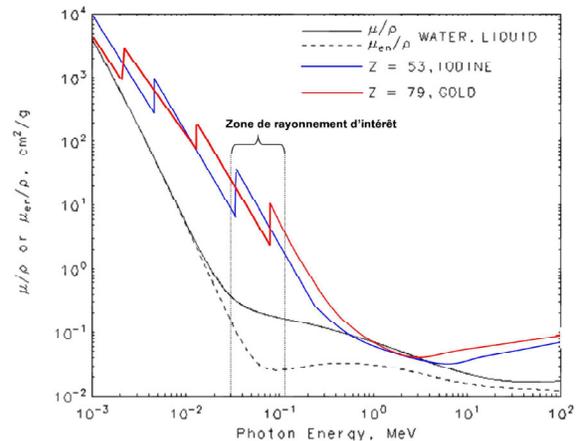


FIG. 1.1 – Coefficients d'atténuation des photons dans la matière en fonction de leur énergie. Comparaison de l'eau (noir), l'iode (bleu) et l'or (rouge)

La distribution sélective de l'agent de contraste dans la tumeur est possible dans le cerveau car au niveau d'une tumeur cérébrale vascularisée, la barrière hémato-encéphalique est partiellement lésée et laisse passer les macromolécules. Ces dernières années, un engouement particulier dans la communauté scientifique tend vers l'utilisation de nanoparticules suite à différentes études démontrant une radiosensibilisation particulièrement importante et une meilleure maîtrise de la composition chimique et vectorisation de l'objet. Une expérience pionnière réalisée sur petit animal en 2004 [2] a suscité un intérêt plus spécifique pour les nanoparticules d'or (NPO). Cette équipe a en effet obtenu des taux de survies supérieurs, jusqu'à un facteur 4, chez les souris injectées avant irradiation avec des NPO de 2 nm de diamètre comparés à ceux des souris seulement irradiées (Fig.1.2).

De nombreuses observations lors d'expériences *in vivo* et *in vitro* ont par la suite confirmé cet effet radiosensibilisateur des NPO mais ont cependant mis en évidence des lacunes de compréhension des effets physiques et chimiques responsables de tels dommages complexes causés à l'échelle cellulaire. Certaines études ont d'ores et déjà été réalisées pour tenter d'expliquer les effets d'augmentation de dose

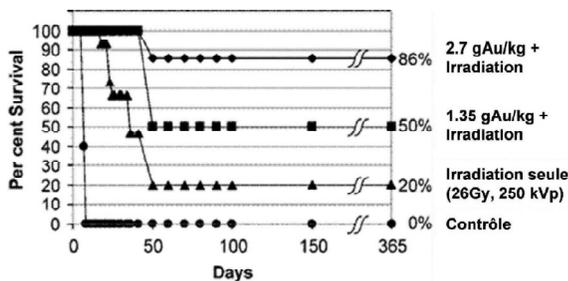


FIG. 1.2 – Résultats de survie de souris cancéreuses suite à 4 différents traitements : sans traitement (rond), irradiation seule de 26 Gy (triangles), irradiation de 26 Gy avec injection préalable d'or à 1,35 g/kg (carrés) et 2,7 g/kg (losanges). [2].

due à l'or par simulation Monte Carlo. Une première étude utilisant la simulation pour réaliser un calcul de dose macroscopique avec les mêmes paramètres géométriques et de concentration en or que pour l'expérience d'Hainfeld a pu démontrer une augmentation de dose physique allant jusqu'à un facteur 2 dans la tumeur [3]. Une autre étude publiée en 2009 [4] a ensuite mis en évidence une importante différence de valeur de la dose macroscopique dans un volume si l'on considère que ce volume est rempli d'un milieu homogène or-eau (cas de Cho) ou si l'on représente la structure sous forme de nanoparticules. Dans le premier cas, la dose est surestimée dans le volume jusqu'à 16 % par rapport à la géométrie considérant les nanostructures.

Ces deux études montrent l'importance pour une meilleure compréhension, d'une part, de considérer l'impact de la géométrie des nanoparticules quant au dépôt de dose dans le milieu et d'autre part, de trouver d'autres observables physiques plus pertinentes que la dose lorsque l'on étudie un phénomène à une échelle microscopique. L'une des observables potentiellement pertinente peut être par exemple la forte production d'électrons de basse énergie suite aux ionisations de l'or en couches internes, ces électrons ayant un impact biologique d'autant plus important que leur transfert d'énergie linéique est élevé.

L'objectif de ce travail de thèse est de modéliser précisément, par simulation Monte Carlo, les interactions des photons et des électrons dans les NPo et leur impact sur le milieu à une échelle micrométrique dans le but d'approfondir les connaissances concernant les processus physiques mis en jeu dans ce type d'approche thérapeutique. Dans un premier temps, les NPo ont été caractérisées en termes de types et de spectre des particules émises en fonction de deux paramètres, l'énergie d'irradiation utilisée et le diamètre des NPo. L'impact en termes de dose à 1  $\mu\text{m}$  a ensuite été étudié. Des expériences *in vitro* ont en parallèle été réalisées à l'ESRF mais des simulations plus proches des conditions expérimentales seront nécessaires pour envisager une comparaison entre les deux types de résultats.

## 1.2 Simulation Monte-Carlo et physique associée

Dans le domaine de la physique des interactions rayonnement-matière, la méthode de Monte Carlo permet de générer aléatoirement des histoires (ou traces) de particules dans la matière à partir des sections efficaces différentielles des interactions pertinentes pour le type de physique étudié. Les distributions de probabilités calculées à partir de ces sections efficaces permettent de produire pas à pas la trace de la particule. A chaque pas, sont tirés aléatoirement selon ces distributions : 1) la distance à la prochaine interaction 2) le type d'interaction ayant lieu et 3) la perte d'énergie, le changement de direction et éventuellement la production de particules secondaires. Elles dépendent bien sûr des paramètres initiaux tels que la densité et composition du matériau ainsi que l'énergie initiale, la direction et le type de particule.

La figure 1.1 est un exemple de sections efficaces totales d'interaction de photons, pour trois matériaux, en fonction de leur énergie initiale. On peut décomposer ces sections efficaces en différents types d'interactions : diffusions élastique de Rayleigh et inélastique de Compton, interaction photoélectrique et création de paire (cf. Fig.1.3-A). Pour le domaine d'énergie qui nous intéresse dans cette étude (30 - 200 keV) la diffusion Compton est l'interaction prépondérante des RX dans l'eau et l'effet photoélectrique celle dans l'or. Dans les deux cas l'énergie est trop faible pour observer la création de paire.

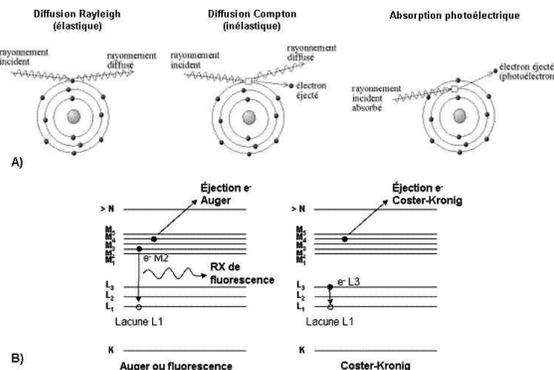


FIG. 1.3 – A) interactions possibles pour des photons d'énergie  $< 1 \text{ MeV}$ . B) processus de réorganisation électronique avec émission d'un photon de fluorescence ou d'un électron Auger (le C-K étant un cas particulier du Auger) suite à une ionisation en couche L.

Dans une visée thérapeutique, l'ajout de l'or dans le volume cible combiné à un rayonnement de qualité diagnostique apporte un double intérêt car il permet non seulement d'augmenter le nombre d'interactions en augmentant la densité mais aussi de localiser le dépôt d'énergie puisque pour l'effet photoélectrique, toute l'énergie disponible est transférée à un électron dont le parcours maximal est de quelques millimètres dans

l'eau. Cela suppose bien sûr d'avoir une concentration suffisante d'or dans la tumeur pour que ces avantages soient significatifs, ce qui est une difficulté importante pour une utilisation *in vivo*.

Dans le cadre de cette étude, le code Monte Carlo doit être capable de suivre précisément le transport des photons et des électrons jusqu'à quelques nanomètres mais aussi les interactions dans les différentes couches électroniques ainsi que les cascades de réorganisations dans le cas des éléments de  $Z$  élevés (cf. Fig.1.3-B). En effet, pour des éléments comme l'or, les cascades de réorganisations suite à une ionisation en couche interne sont très complexes et entraînent une production d'un grand nombre de photons de fluorescence et d'électrons Auger de basse énergie qu'il est important de pouvoir suivre lorsque l'on étudie des effets à une échelle micrométrique. Cette forte production d'électrons Auger est suspectée par beaucoup d'auteurs comme étant une cause majeure de l'impact biologique due à la présence de l'or mais les points de vue divergent quant à l'impact précis de ces électrons en fonction de l'échelle géométrique (ADN, noyau, cellule, tumeur) et énergétique (électrons d'excitation de quelques eV ou d'ionisation ayant quelques keV) observée.

Le code utilisé dans cette étude est PENELOPE, développé par Salvat, Fernández-Varea, Acosta et Sempau en 2001 [5]. Ce code très utilisé dans le domaine de la physique des interactions rayonnement-matière et plus particulièrement de la physique médicale. L'étude détaillée des spectres simulés d'électrons et de photons à la sortie d'une NPo ont permis de confirmer la bonne prise en compte dans Penelope des ionisations par couche et des cascades de réorganisations (résultats non montrés ici). En deçà de 100 eV l'incertitude sur les sections efficaces pour le transport des électrons est très importante. Les résultats qui suivent ont été réalisés avec une énergie de coupure pour les électrons et positrons de 500 eV, ce qui correspond à un parcours d'environ 15 nm dans l'eau.

### 1.3 Résultats de simulation

La première étape de ce travail de thèse en termes de simulation a été de caractériser le comportement d'une NPo isolée sous irradiation en fonction de différents paramètres. La démarche était d'étudier précisément les phénomènes dus à la NPo avant de passer à une configuration plus complexe et plus proche de conditions expérimentales, dans laquelle un événement spécifique dû aux NPo aurait été noyé au milieu de nombreux autres effets. C'est pourquoi tous les résultats présentés dans la suite ont été réalisés avec une source de RX circulaire de même rayon que la NP et monochromatique (très proche des conditions de faisceau de l'ESRF) placée juste devant la NP.

Deux géométries ont été étudiées ici. Dans un premier temps, les études ont été focalisées sur les spectres des photons et électrons secondaires émis par une nanoparticule remplie d'eau ou d'or pour

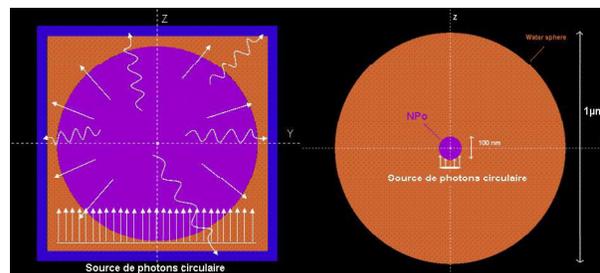


FIG. 1.4 – Gauche : géométrie pour l'étude du spectre : NP remplie d'eau ou d'or (violet), détecteurs virtuels électrons (orange) et photons (bleu). Droite : géométrie pour l'étude de dose, NPo au centre d'une sphère d'eau de 1  $\mu\text{m}$ .

en permettre la comparaison (cf. Fig.1.4). Dans un but de corrélations avec des données expérimentales et d'optimisation, il est plus aisé de confronter les variations d'une caractéristique en fonction d'un paramètre, c'est pourquoi les spectres ont été étudiés en fonction de l'énergie du faisceau incident et du rayon des nanoparticules. Dans un deuxième temps, la dose due à ces particules secondaires a été calculée dans un rayon de 500 nm autour de la nanoparticule en fonction des mêmes paramètres d'énergie de faisceau et de taille des NPo.

Les spectres photons et électrons ont été détaillés pour des énergies incidentes allant de 30 keV à 2 MeV et pour des rayons de NPo allant de 4 à 50 nm. Afin de faire une analyse globale de la variation du spectre en fonction des paramètres d'énergie et de taille, deux variables choisies comme représentatives ont été étudiées : la quantité totale d'électrons produits et l'énergie moyenne du spectre, renseignant sur la portée d'action des électrons produits. Les résultats de l'étude des spectres en électrons est représentée sur la figure 1.5.

Ces courbes nous permettent de tirer plusieurs conclusions intéressantes. Il peut être observé sur le graphique A que la tendance globale, lorsque l'énergie incidente augmente, est une diminution du nombre d'électrons produits, lié à la diminution des sections efficaces d'interaction, et une augmentation de l'énergie moyenne du spectre d'électrons émis. Une singularité est néanmoins marquante au niveau du passage de la couche K de l'or (située à 80,7 keV) après laquelle une augmentation de la production d'électrons est observée liée à une chute de leur énergie moyenne. Cela est dû au fait qu'au-delà de cette énergie seuil, les interactions photoélectriques en couche K sont prépondérantes créant ainsi un grand nombre de photoélectrons de quelques keV ayant une portée dans l'eau inférieure au micromètre. Dans un objectif d'optimisation clinique et en supposant que les nanoparticules se trouvent proche de cibles biologiques, cette énergie semble particulièrement intéressante puisqu'elle permet à la fois de localiser le dépôt d'énergie dans la cible (une cellule par exemple, d'une taille moyenne de 10  $\mu\text{m}$ ) et d'avoir un faisceau RX qui peut pénétrer assez loin

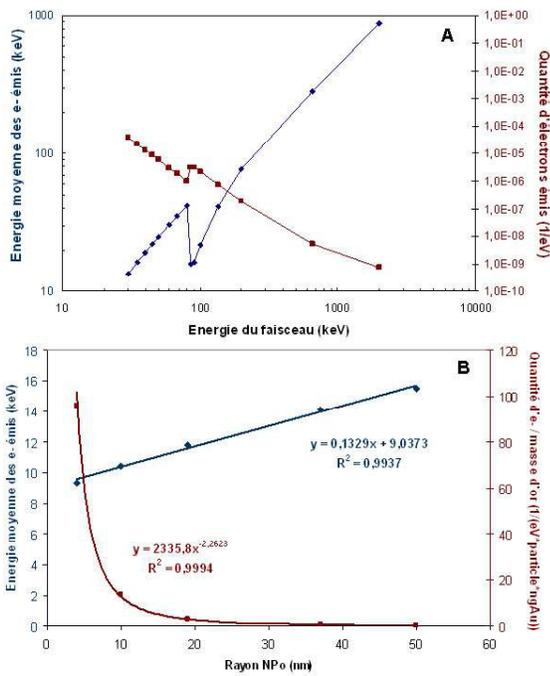


FIG. 1.5 – Energie moyenne et quantité des électrons émis et fonction de l'énergie du faisceau incident (A) et du rayon des NPo avec un faisceau 85 keV (B)

dans la matière comparé à un faisceau de 30 keV qui serait arrêté en majorité dans les premiers centimètres d'un patient.

Pour l'étude de la taille de la nanoparticule (B), un faisceau de 85 keV a été utilisé. La quantité d'électrons émis a été normalisée par la masse en or. Une très forte diminution de cette quantité peut être observée lorsque la taille de la NPo augmente. Ce résultat semble pertinent puisqu'en diminuant le rayon, le nombre d'électrons de basse énergie auto-absorbés par la NPo diminue impliquant un plus grand nombre détecté à la surface de la NPo. Cette conclusion est aussi cohérente avec l'énergie moyenne du spectre d'électrons émis qui diminue, ici linéairement, lorsque le rayon de la NPo diminue. Il faut tout de même noter qu'une telle étude en fonction de la taille peut être biaisée du fait qu'elle ne comporte qu'un seul objet. Des simulations comportant plusieurs NPo sont prévues prochainement.

Dans la suite des simulations, la dose a été calculée en plaçant la NPo au centre d'une sphère d'eau de diamètre 1  $\mu\text{m}$  de manière à observer l'impact en termes de dose microscopique de ces particules secondaires créées. La figure 1.6 représente un exemple de profil de dose selon l'axe de propagation de la source (z) pour une énergie de faisceau de 85 keV avec et sans la présence d'une NPo (dans cet exemple, de rayon 50 nm). Cette courbe met en évidence le caractère diffuseur de la dose lorsque la NPo est présente et montre bien que cette dose locale est dominée par les électrons de basse énergie émis de manière quasiment isotrope autour de la NPo.

De la même manière que précédemment, une variable

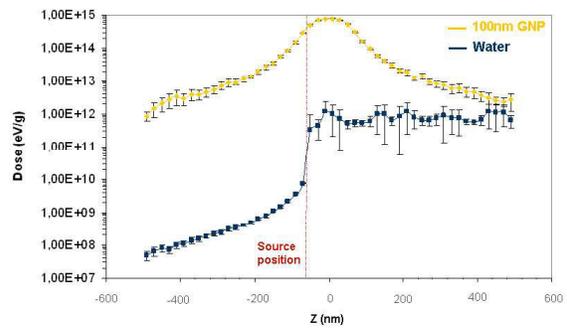


FIG. 1.6 – Profil de dose dans la sphère de 1  $\mu\text{m}$  selon l'axe z avec (jaune) et sans (bleu) NPo

pertinente a été étudiée en fonction de l'énergie d'incidence et de la taille des NPo. Pour l'énergie, la variable choisie est le facteur d'augmentation de dose (DEF) dans la sphère, le DEF étant défini comme la dose moyenne dans la sphère de 1  $\mu\text{m}$  avec la NPo divisé par la dose moyenne sans nanoparticule. Pour l'étude de la taille, cette variable est la dose moyenne normalisée par la masse en or. Le résultat des simulations est représenté sur la figure 1.7.

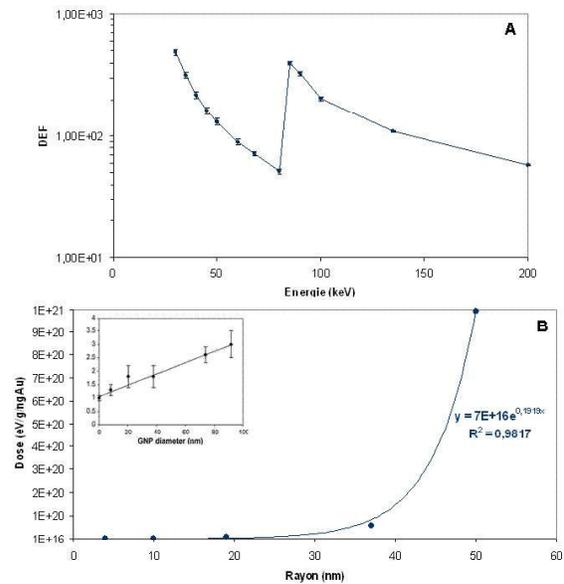


FIG. 1.7 – A) DEF dans la sphère de 1  $\mu\text{m}$  de diamètre en fonction de l'énergie du faisceau. B) Dose moyenne normalisée par la masse en or en fonction du rayon de la NPo

La courbe A met clairement en évidence l'impact sur la dose locale des électrons de basse énergie produits en grande quantité après la raie K de l'or. La courbe B est moins aisée à expliquer. Une augmentation exponentielle de la dose moyenne peut être observée lorsque le rayon des NPo augmente. La tendance est complètement différente de celle du nombre d'électrons produits et nécessite d'être approfondie pour une meilleure compréhension. A titre de comparaison rapide, l'insert dans la figure B est un résultat expérimental représentant

un facteur d'efficacité en fonction du diamètre des NPo sur des plasmides en solution [6]. Le facteur d'efficacité est calculé comme le nombre de cassures d'ADN en présence de NPo divisé par ce même nombre sans NPo. On peut observer que la tendance est une augmentation linéaire et non exponentielle. Ces résultats montrent que la variable de dose moyenne à l'échelle du micromètre, définie à l'origine pour des grandeurs macroscopiques, n'est probablement pas la mieux adaptée pour étudier l'impact de la variation de taille des NPo et la description de dommages radiobiologiques à une échelle cellulaire. Une réflexion est nécessaire sur le choix d'observables pertinentes de simulation pour envisager une corrélation à des données expérimentales.

## 1.4 Perspectives

Les simulations réalisées jusqu'à présent étaient une approche préliminaire à la problématique globale de la thèse, visant à caractériser les nanoparticules d'or de manière précise et isolée. Les résultats obtenus doivent maintenant être confrontés à des problèmes plus complexes tenant compte par exemple de l'atténuation dans l'eau du rayonnement avant interaction dans l'or et de l'influence des NPo les uns par rapport aux autres lorsqu'un grand nombre est considéré. L'étape suivante de simulation vise à considérer les NPo à l'échelle d'une cellule (taille 10  $\mu m$ ) afin d'étudier l'impact de la variation de différents paramètres (énergie du faisceau, taille, localisation spatiale et concentration des NPo) dans une configuration «plus proche» des conditions expérimentales. Cette étape met en évidence un problème de saturation du code lié au très grand nombre de volumes à prendre en compte. Le code utilisé tel quel pour ce type de simulation permet peu de cas d'études et demande des temps de calculs extrêmement longs, c'est pourquoi l'orientation actuelle du sujet tend vers la modification de Penelope pour permettre la génération d'un milieu stochastique. Cette alternative a été envisagée selon la méthode décrite dans une publication de J. Tickner [7] qui utilise la fonction de bruit de Perlin pour le transport de photons dans un milieu inhomogène. L'adaptation de cette méthode pour la génération aléatoire des NPo sur le parcours de la particule suivie permettrait une meilleure flexibilité des simulations réalisées avec des nanoparticules et une optimisation des temps de calculs.

## Références

[1] Norman, A., Adams, F. H., and Riley, R. F. *Cytogenetic effects of contrast media and triiodobenzoic acid derivatives in human lymphocytes*. Radiology, 129(1) :199-203 (1978a).

[2] J. F. Hainfeld, D. N. Slatkin and H. M. Smilowitz. *The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice*. Phys. Med. Biol. 2004; 49 :N309-N315.

[3] Cho S H. *Estimation of tumour dose enhancement due to gold nanoparticles during typical radiation treatments : a preliminary Monte Carlo study*. Phys. Med. Biol. 2005. 50 N163-73

[4] Sean X. Zhang et al. *Quantifying tumor-selective radiation dose enhancements using gold nanoparticles : a monte carlo simulation study*. Biomed Microdevices 2009 11 :925-933

[5] F.Salvat, J.M. Fernandez-Varea, and J.Sempau. *PENELOPE-2008, A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport*. OECD 2009, NEA No. 6416, ISBN 978-92-64-99066-1

[6] Emilie Brun, Léon Sanche, Cécile Sicard-Roselli. *Parameters governing gold nanoparticle X-ray radiosensitization of DNA in solution*. Colloids and Surfaces B : Biointerfaces 2009, 72 128-134.

[7] J. Tickner. *Simulating nuclear particle transport in stochastic media using Perlin noise functions*. Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B 213 (2004) 124-128.