

Un code de simulation pour la description de l'interaction de neutrons de 14 MeV sur des cellules de melanome humain

M-L. Nenot, J-P. Alard, J. Arnold, A. Tchirkov, P. Verrelle, C. Dionet

► **To cite this version:**

M-L. Nenot, J-P. Alard, J. Arnold, A. Tchirkov, P. Verrelle, et al.. Un code de simulation pour la description de l'interaction de neutrons de 14 MeV sur des cellules de melanome humain. Journees des LARD 18 Journees des Laboratoires Associes de Radiophysique et de Dosimetrie, Oct 2001, Barcelone, Spain. pp.55-61. in2p3-00012613

HAL Id: in2p3-00012613

<http://hal.in2p3.fr/in2p3-00012613>

Submitted on 5 Mar 2003

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.

UN CODE DE SIMULATION POUR LA DESCRIPTION DE L'INTERACTION DE NEUTRONS DE 14 MeV SUR DES CELLULES DE MELANOME HUMAIN

M.L. Nénot¹, J.P. Alard¹, J.Arnold¹, A. Tchirkov², P. Verrelle², C. Dionet²

1 Laboratoire de Physique Corpusculaire, IN2P3/CNRS, 63177 Aubière Cedex, France

2 Unité de Radiobiologie, Département de Radiothérapie Centre Jean Perrin, BP 392, 63011 Clermont-Ferrand, France

RESUME

Les résultats d'une étude expérimentale concernant l'irradiation de cellules de mélanome par des neutrons de 14 MeV ont été récemment publiés [1]. Nous avons observé pour la première fois une structure particulière des courbes de survie à très faible débit de dose ($0.8 \text{ mGy} \cdot \text{min}^{-1}$) avec une décroissance très rapide de la survie à 5 cGy, suivie par un plateau entre 10 et 30 cGy. En parallèle avec ces études, nous avons réalisé des expériences d'activation dans le but d'obtenir une évaluation précise de la fluence de neutrons. D'autre part, nous avons entrepris l'élaboration d'un code de simulation décrivant l'interaction de neutrons de 14 MeV avec les noyaux atomiques du milieu cellulaire et du milieu extérieur (flacons de culture et milieu de culture). Nous calculons l'énergie déposée dans un petit volume tel que la cellule ou un objet sub-cellulaire ; nous évaluons le nombre et le spectre d'énergie des électrons produits lorsque des noyaux de recul chargés issus des interactions des neutrons atteignent le milieu cellulaire. Une qualification de ce code est prévue par l'utilisation de la dernière version du code de transport MCNP4C, en cours d'installation dans l'équipe *Neutrons* du laboratoire.

INTRODUCTION

L'irradiation de cellules vivantes par des neutrons induit des dommages létaux qui se traduisent par une courbe de survie presque rectiligne aux faibles doses [2] ou avec un léger épaulement [3] lorsque la survie est représentée en coordonnées semi-logarithmiques. Néanmoins très peu de données existent pour les neutrons à très faible dose et très faible débit de dose. Nous avons irradié des cellules de mélanome humain dans ces conditions et utilisé la technique de formation de colonies pour étudier la survie à des doses inférieures à 1 Gy. Nous avons observé une forme inhabituelle de la courbe de survie à très faible débit de dose ($0.8 \text{ mGy} \cdot \text{min}^{-1}$) : une décroissance brutale de la survie jusqu'à 5 cGy suivie d'un plateau entre 10 et 30cGy. Cet aspect de la courbe suggère que les dommages peuvent être compensés par des processus de réparation de l'ADN dans la région du plateau. Par contre, des expériences réalisées à débit de dose modéré ($40 \text{ mGy} \cdot \text{min}^{-1}$) se traduisent par une décroissance linéaire et ne montrent pas l'existence d'un plateau.

Il est bien connu que les neutrons créent des particules chargées qui elles-mêmes produisent des électrons d'ionisation. Or nous manquons à l'heure actuelle d'informations aussi bien sur la manière dont est déposée l'énergie à l'intérieur du milieu cellulaire que sur les mécanismes liés à d'éventuels phénomènes de réparation.

Ceci nous a amené à élaborer un code de simulation décrivant les processus physiques de dépôt d'énergie dans la cellule et dans le milieu environnant. Nous nous sommes également intéressés dans ce code au spectre d'énergie des électrons créés par les particules chargées (protons, particules alpha, ions lourds).

MATERIELS ET METHODES

Les cellules de mélanome ont été irradiées par des neutrons de 14 MeV délivrés par un générateur SODERN Genie 26. Celui-ci fournit un flux isotrope de neutrons de 14.1 MeV et une faible composante (moins de 1%) de neutrons de 2.4 MeV. La figure 1 montre une photographie du dispositif expérimental. Le faisceau de neutrons peut-être contaminé par des électrons et des photons provenant des interactions nucléaires et électromagnétiques qui se produisent avec les différents composants du dispositif expérimental : flacons de culture, supports, parois de béton de la casemate d'irradiation. Des études précédentes, utilisant le code MCNP4B, ont montré que la contribution des photons et électrons au niveau des cultures cellulaires était négligeable [4].

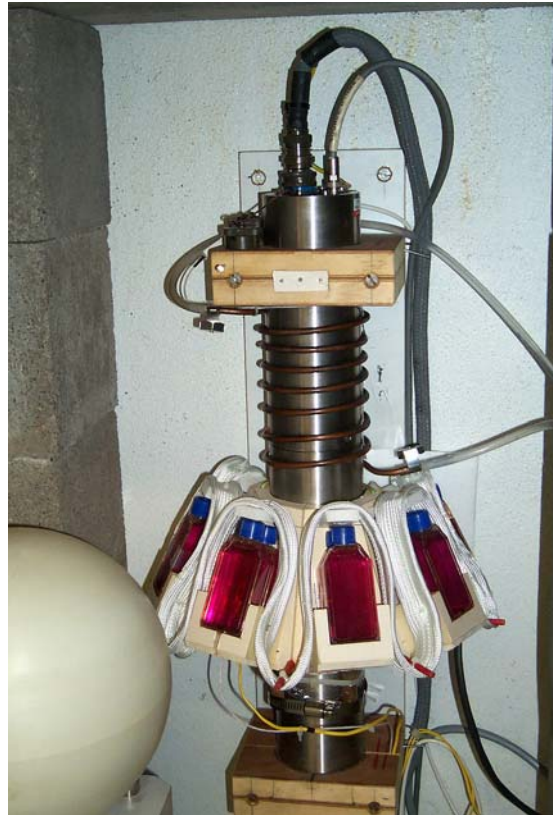


Figure 1 : Le dispositif expérimental

D'autre part, nous avons élaboré un code Monte Carlo décrivant l'interaction de neutrons de 14 MeV avec les cellules et leur environnement. Ce code peut être utilisé pour simuler les phénomènes soit à l'échelle microscopique (irradiation de cellules isolées) soit à l'échelle macroscopique (irradiation de tissus ou animaux vivants). La méthode de Monte Carlo est très bien adaptée pour prendre en compte la nature stochastique des phénomènes physiques qui se produisent lors de l'interaction des neutrons avec le milieu vivant.

Dispositif expérimental

Les irradiations à faible débit de dose sont réalisées avec un générateur SODERN Génie 26 émettant $3 \cdot 10^8 \text{ n.s}^{-1}$ dans un angle solide de 4π stéradians. L'émission neutronique est produite dans un tube scellé par une réaction de fusion entre le deutérium et le tritium ${}^2\text{H}({}^3\text{H}, {}^3\text{He})\text{n}$.

Les cellules sont irradiées dans des flacons de culture ; chaque flacon, placé à 11.25 cm de la source de neutrons, contient 100 cellules adhérentes à la paroi. L'ensemble est maintenu à une température de 37°C pendant les expériences. Un compteur à He3 est utilisé pour contrôler le flux de neutrons durant les irradiations.

Dosimétrie et mesures de fluence

L'évaluation de la dose pendant les irradiations des cellules est effectuée au moyen de diodes PIN au silicium (FIMEL). De tels détecteurs sont peu précis à faible dose et faible débit de dose mais leur petite taille permet de les fixer le plus près possible des cellules irradiées. Une étude de la réponse des diodes en fonction du temps d'irradiation a montré une linéarité satisfaisante (figure 2). Ceci nous permet de valider l'utilisation de ce type de détecteur pour nos expériences.

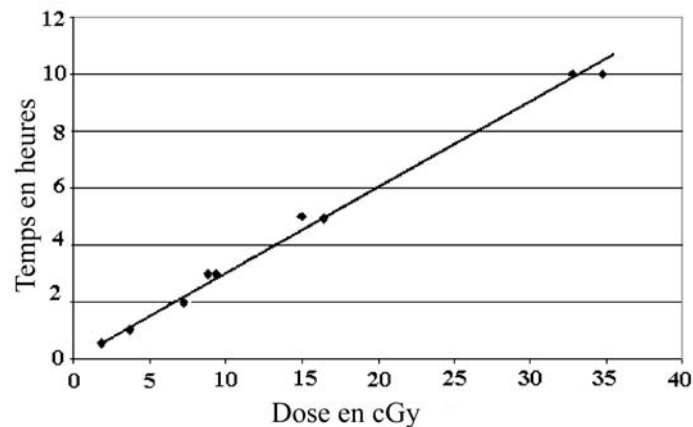


Figure 2 : Réponse des diodes en fonction du temps

D'autre part, nous avons réalisé des mesures de fluence par activation d'une feuille d'or de haute pureté, celle-ci étant placée entre deux flacons de culture. Cette méthode permet d'évaluer la fluence neutronique au niveau des cellules. Nous avons choisi d'irradier de l'or (^{197}Au) car cet élément possède de nombreuses propriétés qui sont intéressantes pour notre étude. En effet, l'or présente une bonne section efficace d'interaction pour la réaction nucléaire utilisée dans notre calcul : $^{197}\text{Au}(n,2n)^{196}\text{Au}$. Le produit de la réaction est un émetteur gamma qui possède une période, une énergie et une intensité de raie gamma bien adaptées à l'analyse spectrométrique. De plus, l'or a été irradié sous forme d'une fine feuille de 100 μm d'épaisseur ce qui permet à la fois de négliger les phénomènes d'auto absorption des gammas dans l'échantillon et de présenter une surface d'interaction suffisante.

L'isotope produit (^{196}Au) émet deux raies en cascade à 332 et 356 keV et nous faisons notre calcul de fluence sur la raie somme à 688 keV avec la relation suivante :

$$\phi = \frac{A}{N_A \sigma (1 - e^{-\lambda_B t_i}) e^{-\lambda_B t_r}}$$

où :

A est l'activité de l'échantillon

N_A est le nombre de noyaux cibles

σ est la section efficace d'interaction en barns

λ_B est la constante de décroissance radioactive

t_i est le temps d'irradiation

t_r est le temps de transfert entre la fin de l'irradiation et le début de l'analyse spectrométrique

Le code de simulation

Beaucoup de codes ont été réalisés pour décrire l'interaction des particules chargées ou neutres avec divers matériaux [5,6,7]. Dans notre étude, nous calculons l'énergie déposée dans un petit volume tel que la cellule ou un objet sub-cellulaire. Le code peut aussi être utilisé pour simuler les dépôts d'énergie dans des objets de dimension macroscopique.

Géométrie utilisée dans le code

Dans notre code de simulation, la source de neutrons est considérée comme étant ponctuelle et les neutrons ont une trajectoire perpendiculaire aux faces du flacon de culture. Chaque flacon est représenté par ses deux faces de polyméthacrylate de méthyle (PMMA) et son milieu de culture cellulaire composé des noyaux suivants : C, H, O, N, P. La cellule est assimilée à un volume sphérique (diamètre 40 μm) et peut être adhérente à la paroi de PMMA ou être placée n'importe où dans le milieu de culture (cas d'une irradiation à l'échelle macroscopique).

Traitement des réactions nucléaires

Nous avons traité les réactions nucléaires qui possédaient les sections efficaces d'interaction les plus importantes : les diffusions élastiques sur l'hydrogène et les autres noyaux ainsi que les réactions (n,n') , (n,α) , (n,p) sur les noyaux de carbone, azote, oxygène et phosphore. Concernant la diffusion élastique sur l'hydrogène, nous avons fait l'hypothèse d'une distribution angulaire isotrope dans le système du centre de masse (CM). Pour les diffusions élastiques sur les autres noyaux, nous avons utilisé une paramétrisation proposée par Vilaithong et al [8].

Pour les réactions (n,n') , (n,α) , (n,p) , nous avons fait l'hypothèse de la formation d'un noyau composé suivi de sa désintégration, la particule légère et le noyau de recul étant émis avec des impulsions égales et opposées dans le système du centre de masse. Les distributions en énergie sont obtenues à partir d'un modèle d'évaporation nucléaire proposé par Faï et al [9] [10]. Dans tous les cas, nous utilisons une transformation de Lorentz pour obtenir les énergies et les angles d'émission de chaque éjectile dans le système du laboratoire.

Simulation

En utilisant un générateur de nombres pseudo-aléatoires, nous déterminons le paramètre d'impact R des neutrons incidents, c'est à dire la distance entre la trajectoire du neutron et le centre de la cellule (figure3). R est choisi de manière à prendre en compte toutes les particules chargées qui ont une énergie suffisante pour atteindre la cellule. La trajectoire du neutron est définie à la fois par R et par son angle azimutal φ qui est uniformément distribué entre 0 et 2π .

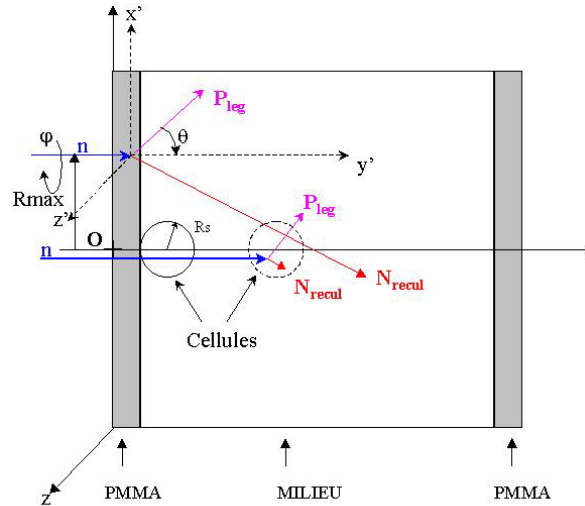


Figure 3 : Géométrie utilisée dans la simulation

Grâce au libre parcours moyen des neutrons, nous déterminons la position du point d'interaction. Celle-ci peut avoir lieu soit dans les parois en PMMA du flacon, soit dans le milieu de culture soit directement dans la cellule.

Ensuite, nous choisissons la réaction nucléaire mise en jeu et nous déterminons les paramètres suivants : direction et énergie qui définissent respectivement la trajectoire et le parcours des particules chargées émises. Ces dernières sont supposées avoir un parcours rectiligne. Si elles ont une énergie suffisante et une trajectoire traversant le volume cellulaire, nous calculons l'énergie déposée par chaque particule dans la cellule.

Nous avons aussi modélisé l'émission d'électrons à partir des traces de particules chargées en utilisant un formalisme proposé par Cucinotta et al [11] donnant le nombre d'électrons éjectés par unité de longueur, ayant une énergie comprise entre ω et $\omega + d\omega$:

$$\frac{dn}{d\omega} = \frac{2\pi N Z^{*2} e^4}{mc^2 \beta^2} \frac{1}{\omega^2} \left[1 - \frac{\beta^2 \omega}{\omega_m} + \frac{\pi \beta Z^{*2}}{137} \sqrt{\frac{\omega}{\omega_m}} \left(1 - \frac{\omega}{\omega_m} \right) \right]$$

où : e est la charge de l'électron

m est la masse de l'électron

N est le nombre d'électrons libres par unité de volume de la cible

ω_m est l'énergie maximale qu'un ion peut transférer à un électron libre

Z^* est la charge effective de l'ion

β est la vitesse de l'ion incident rapportée à la vitesse de la lumière

RESULTATS

La figure 4 montre la distribution des dépôts d'énergie dans la cellule pour chaque événement. La ligne en pointillés correspond aux protons de recul et la ligne continue aux particules lourdes chargées. Ce spectre a été obtenu par la simulation de 10^9 neutrons incidents afin d'obtenir une bonne statistique.

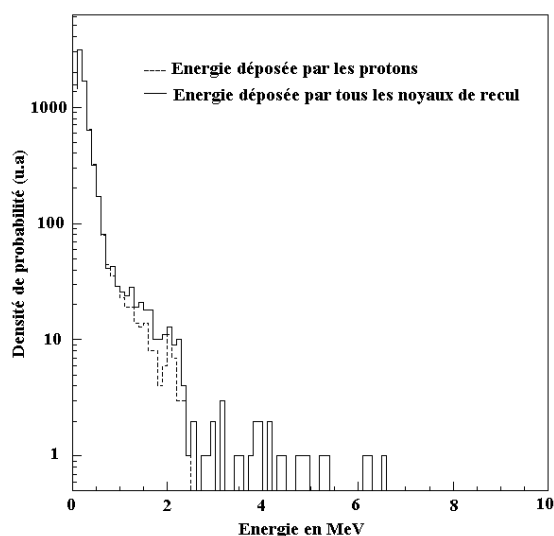


Figure 4 : Distribution des dépôts d'énergie dans la cellule

Nous avons obtenu deux principaux résultats :

- 1- L'énergie déposée en dessous de 2 MeV est principalement due aux protons de recul. Nous observons aussi des événements à grand transfert d'énergie. Ces événements sont associés aux ions lourds chargés qui proviennent de l'interaction directe d'un neutron dans la cellule. De tels transferts d'énergie peuvent induire des clusters de lésions qui sont connus pour être associés avec des dommages létaux capables d'induire une mort cellulaire d'emblée.
- 2- Si nous considérons le milieu environnant défini par R dans lequel toutes les particules chargées peuvent éventuellement atteindre la cellule, nous comptabilisons approximativement $2.8 \cdot 10^8$ interactions alors qu'il y a seulement $2.8 \cdot 10^2$ interactions directes d'un neutron dans la cellule. Nous pouvons donc dire qu'une grande partie des dépôts d'énergie est due aux protons créés dans le milieu extérieur à la cellule. Ces protons de recul peuvent être associés à des densités d'ionisations moins élevées que celles produites par des ions lourds chargés. Ils peuvent conduire à des dommages sublétaux qui peuvent être partiellement réparés par la cellule.

La simulation des électrons produits par les noyaux de recul montre que les électrons de basse énergie constituent la plus grande partie des électrons émis. Ce dernier résultat est illustré par la figure 5 qui montre le spectre d'énergie des électrons produits par les protons traversant la cellule.

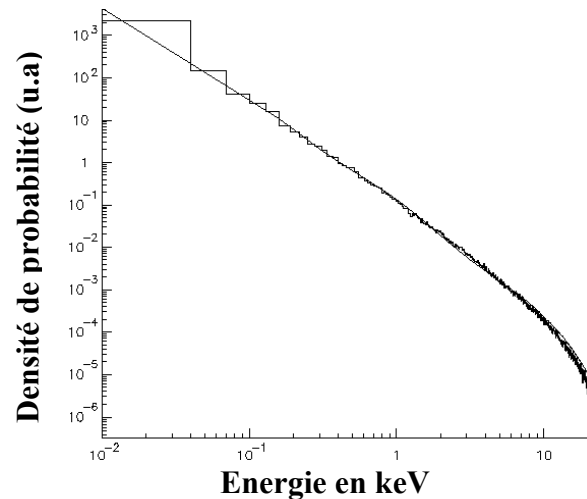


Figure 5 : Spectre d'énergie des électrons

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre code est pour l'instant dans une version préliminaire. C'est un outil qui peut partiellement expliquer nos résultats expérimentaux c'est à dire une chute brutale de la survie à 5 cGy, due à des dépôts d'énergie très élevés dans la cellule, si nous admettons que ces dépôts d'énergie correspondent à une dose létale d'emblée.

Le plateau observé sur la courbe de survie pourrait alors correspondre au déclenchement de phénomènes de réparation.

Les deux effets biologiques peuvent être influencés par les grands dépôts d'énergie dus aux ions lourds chargés et aux protons de recul venant du milieu environnant.

A ce stade il est nécessaire d'envisager d'autres expériences d'irradiation (souches cellulaires différentes, utilisation d'inhibiteurs de réparation, recherche de phénomènes d'apoptose...)

D'autre part nous envisageons d'étudier le rôle que peut jouer l'attachement dissociatif des électrons de basse énergie dans la rupture des brins d'ADN, tel qu'il est décrit par Boudaïffa et al [12].

Enfin, il est prévu de qualifier notre simulation par l'utilisation du code de transport MCNP4C, en particulier en ce qui concerne la production d'électrons.

- [1] C.Dionet et al : Effects of Low-Dose Neutrons Applied at Reduced Dose Rate on Human Melanoma Cells, *Radiation Research* 154, 406-411 (2000)
- [2] GW Barendsen. : Mechanisms of cell reproductive death and shapes of radiation dose-survival curves of mammalian cells, *Int J Radiat Biol* 57, 885-896 (1990)
- [3] JC Fox : Evidence to support the existence of efficient DNA double-strand break rejoining in a radiosensitive mutant of V79-4 following irradiation with 250 kVp X-rays or neutrons, *Mutat Res* 235, 41-47 (1990)
- [4] V. Bodez, Irradiation de cellules de mélanome humain par des neutrons de 14 MeV ; interprétation des courbes de survie ; simulation physique de l'interaction des neutrons dans le milieu cellulaire, *Thèse Université Blaise Pascal Clermont-Ferrand* (2000)
- [5] V. Cobut, Y. Frongillo, J.P. Patau, T. Goulet, M.J. Fraser and J.P. Jay-Gerin : Monte Carlo simulation of fast electron and proton tracks in liquid water-I. physical and physicochemical aspects, *Radiat. Phys. Chem.* 51(3), 229-243 (1998)
- [6] DJ. Brenner, FA Smith : Dose and LET distribution due to neutrons and photons emitted from stopped negative pions, *Phys Med Biol* 22(3), 451-465 (1977)
- [7] A. Ottolenghi, M. Merzagora, H.G. Paretzke : DNA complex lesions induced by protons and α -particles : track structure characteristics determining linear energy transfer and particle type dependence, *Radiat Environ Biophys* 36, 97-103 (1997)
- [8] T. Vilaithong, R. Madey, T. R. Witten, B. D. Anderson, A. R. Baldwin and F. M. Waterman : Neutron doses in negative pion radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* 28(7), 799-816 (1983)
- [9] G. Faï and J. Randrup : Explosion-evaporation model for fragment production in medium-energy nuclear collisions, *Nuclear Physics* A381, 557-576 (1982)
- [10] G. Faï and J. Randrup : Statistical simulation of complete events in energetic nuclear collisions, *Nuclear Physics* A404, 551-577 (1983)
- [11] F.A. Cucinotta, R. Katz, J.W. Wilson, R.R. Dubey : Heavy Ion Track-Structure Calculations for Radial Dose in Arbitrary Materials, *NASA Technical Paper* 3497, (1995)
- [12] B. Boudaïffa, P. Cloutier, D. Hunting, MA. Huels, L. Sanche : Resonant Formation of DNA Strand Breaks By Low-Energy (3 to 20 eV) Electrons, *Science* 287, 1658-1660 (2000)