



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'effet Auger dans le mécanisme radio-sensibilisant des nanoparticules d'or à l'aide du logiciel de calcul Monte-Carlo LQD.

Olivier Rey, Gerard Montarou

► **To cite this version:**

Olivier Rey, Gerard Montarou. Évaluation de l'effet Auger dans le mécanisme radio-sensibilisant des nanoparticules d'or à l'aide du logiciel de calcul Monte-Carlo LQD.. [Interne] PCCF RI 14-08, Laboratoire de physique corpusculaire de Clermont-Ferrand. 2014. in2p3-01105109

**HAL Id: in2p3-01105109**

**<https://hal.in2p3.fr/in2p3-01105109>**

Submitted on 19 Jan 2015

**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.

# Évaluation de l'effet Auger dans le mécanisme radio-sensibilisant des nanoparticules d'or à l'aide du logiciel de calcul Monte-Carlo LQD

Olivier Rey et Gerard Montarou

Pôle santé du laboratoire de physique corpusculaire de Clermont-Ferrand  
travail de Master 2 pour le Labex PRIMES

## RÉSUMÉ

Les nanoparticules constituées d'éléments lourds comme l'or et le gadolinium, pourraient être prochainement utilisés dans la lutte contre le cancer. En effet, l'utilisation de nanoparticules permettrait d'accroître nettement l'efficacité des traitements radio-thérapeutiques. Cependant, les origines de cet effet radio sensibilisant restent encore méconnues.

Nous avons mené cette étude préliminaire dans le but de mettre en évidence des pistes de recherches en lien avec la génération d'électrons Auger. Pour cela nous avons été amenés à développer et utiliser le code de calcul Monte et Carlo : LQD.

Ce code est dédié à l'étude des dépôts d'énergie dans l'eau, il présente l'avantage de permettre le suivi des particules jusqu'à de très basses énergies ( $< 1$  eV), en outre ce code permet de modéliser la création d'espèces radicalaires dans l'eau à partir des dépôts d'énergie.

Nous avons alors montré deux effets en lien avec les cascades Auger qui pourraient en partie expliquer l'efficacité des nanoparticules dans les traitements radio-thérapeutiques.

# 1 INTRODUCTION

L'effet combiné des éléments lourds et des rayonnements X a été découvert dans les années 70. Des patients ayant subi de longs examens radiologiques, avec injection de produit de contraste iodé ont montré des signes cliniques particuliers qui n'apparaissaient que pour de hautes doses délivrées [1]. Une augmentation de dose allant jusqu'à un facteur 3 en présence du produit de contraste fut constatée. Ces études préliminaires ont impulsé toute une série d'expérimentations, d'abord in-vivo, puis plus préclinique, notamment avec le traitement de huit patients atteints de métastases cérébrales multiples via l'association de la tomographie et d'une dose concentrée de produit de contraste iodé [2].

Ces travaux ont été précurseurs d'étude portant sur le traitement spécifique de tumeurs cérébrales (gliomes), en particulier sur la ligne médicale de l'ESRF. Une première étude menée en 2003 à l'ESRF sur des rats porteurs de gliomes (cellules F98) a permis de démontrer l'efficacité de cette modalité de radiothérapie [3]. Les rats ayant reçu un agent de contraste, injectée en intraveineuse, puis irradiés grâce à un synchrotron par des photons de 50 keV jusqu'à 10 Gy, ont survécu en moyenne 18 jours après implantations de la tumeur et donc significativement plus longtemps (de 20 %) que ceux irradiés sans agent de contraste (survie moyenne de 15 jours).

Dans le but d'étudier l'impact de la méthode d'injection et de la quantité produit de contraste administré sur la réponse thérapeutique deux autres études ont été menées par le même groupe [4][5].

Les possibles applications de cette méthode pour le traitement du cancer chez l'homme sont à modérer par des limites évidentes. L'agent de contraste ne peut pas toujours être injecté avec une forte concentration à cause de la tolérance rénale. La présence de la barrière hémato-encéphalique, limite la quantité d'agent de contraste qui peut s'accumuler à l'intérieur des tumeurs cérébrales.

Ces protocoles font aujourd'hui l'objet d'essais cliniques de phases I et II, qui ont débuté chez l'homme en juin 2012, sur la ligne médicale de l'ESRF [6].

En parallèle une recherche pré-clinique intense été menée afin de trouver des solutions pertinentes pour augmenter l'efficacité biologique de la combinaison des rayonnements avec des nanoparticules constituées d'atomes lourds.

Les nanoparticules composées d'atomes de numéros atomiques élevé (Or, Platine, gadolinium essentiellement) font l'objet depuis plusieurs années, d'un intérêt grandissant pour la radio-sensibilisation tumorale.

Les travaux pionniers dans le domaine ont été réalisés par Hainfeld et al qui ont montré dès 2004 une guérison importante (86% de survie à long terme) de souris porteuses de tumeurs sous-cutanées grâce à la combinaison d'une injection intraveineuse de 2.7 g de nanoparticules d'or par Kg (AuNPs, 1.9 nm de diamètre 270 mg Au/cm<sup>3</sup>) suivie d'une radiothérapie X délivrant une fraction de 26 Gy à 250 kVp [7]. Cet effet s'est montré dépendant de la concentration de nanoparticules injectées puisqu'une injection de 1.35 g de nanoparticules d'or par kg (135 mg Au/cc) a conduit à seulement 50% de survie à long terme. La radiothérapie seule n'a guéri que 20% des animaux.

Depuis la publication de ces résultats très positifs, de nombreuses équipes de recherche se sont intéressées à ce phénomène dans le but d'exploiter mais aussi d'expliquer les effets du couple RX-nanoparticules.

En effet les mécanismes d'action sur lesquels repose le couple RX-nanoparticule semblent différents de ceux observés pour la combinaison RX-agent de contraste. Il serait intéressant de parvenir à tirer parti de la capacité des nanoparticules composées d'atomes de numéros atomiques élevés d'augmenter localement les dépôts de dose. Cependant, les processus physiques, chimiques et même biologiques sur lesquels repose cet effet restent encore difficiles à comprendre.

La production d'électrons de basses énergies via les phénomènes de cascades Auger pourrait, en partie expliquer leur effet radio-sensibilisant.

La modélisation des effets physique précoces induits lors de l'irradiation par rayons X de basses énergies a été abordée dans de nombreux travaux de simulations utilisant les codes de Monte-Carlo (Geant4 [8] et PENELOPE [9]).

Si la phase physique initiale de dépôt d'énergie, via un mécanisme du type production d'électron Auger est probablement à l'origine des effets d'augmentation locale de la dose, il semble incontestable que ce dépôt de dose doit avoir des conséquences en matière de production de radicaux chimiques (radiolyse de l'eau, effets physico-chimiques dans le milieu).

Par conséquent, les simulations ne doivent pas s'arrêter à la simple simulation de la dose physique initiale mais doivent aussi prendre en compte la suite des effets physico-chimiques produits lors de l'irradiation.

D'où la nécessité d'utiliser un code de calcul adapté à reproduire l'ensemble des processus mis en jeu lors de l'irradiation d'un milieu équivalant à de l'eau en présence de nanoparticule de numéro atomique élevé.

C'est pour quoi, pour cette étude préliminaire, nous avons choisi d'utiliser le code LQD.

Dans une première section, nous rappellerons brièvement les principes du code LQD.

## 2 DESCRIPTION DU CODE LQD

Le code LQD a commencé à être écrit en 1998 et avait alors pour objectif, la simulation des dépôts d'énergie des ions et électrons dans l'eau, puis de traiter à partir de ces dépôts d'énergie la production des espèces radicalaires issues de la radiolyse de l'eau [10].

L'utilisateur fixe les valeurs en énergie, direction, position, charge et masse des particules incidentes. Ces particules sont suivies jusqu'à déposer la totalité de leur énergie cinétique. Le parcours des particules est échantillonné selon les probabilités des différents processus physiques pris en compte. Le code sauvegarde la production des dépôts d'énergie puis, suit le parcours des particules secondaires. À partir de la topologie des dépôts de dose, la seconde partie du code génère les espèces chimiques créées par la radiolyse de l'eau.

LQD a été modifié en 2007 par Benoît Gervais afin de pouvoir inclure un autre matériau (la silice) différent du milieu ambiant (l'eau) [11]. La modification a permis en outre de pouvoir gérer des géométries simples (une sphère ou un cylindre dans un cube de dimensions choisies).

Le logiciel LQD offre une approche alternative au code Geant4. En effet Geant4 est un code généraliste, permettant d'effectuer le transport d'une grande variété de particules dans des géométries complexes, grâce à la définition à la fois d'un grand nombre de volumes élémentaires, complétés par une logique sophistiquée de combinaison et d'association de ces volumes.

Les géométries possibles dans LQD sont simplifiées et les simulations suivent les particules une à une.

LQD et ses évolutions peuvent être considérés comme un code spécifique permettant de comprendre comment s'effectuent les dépôts de doses à proximité des nanoparticules, et surtout d'évaluer la quantité de radicaux libres induits par l'irradiation des nanoparticules contenues dans l'eau.

Les radicaux libres sont la première cause de lésion de l'ADN, loin devant les interactions directes des rayonnements.

LQD permet de faire l'union entre la physique et la chimie cellulaire, et pourrait permettre d'expliquer l'effet radiosensibilisant des nanoparticules. La prochaine version de Geant4 DNA devrait inclure également le calcul des étapes physico-chimiques et chimiques [12].

Au contraire des codes généralistes, LQD, n'incluait pas la production des électrons Auger. Notre travail exploratoire avait donc pour but d'inclure de manière simplifiée l'effet Auger dans le code LQD et de comparer les résultats des simulations avec ceux de Geant4-ADN dans sa version 4.9.3. Pour ce travail nous ne nous étudierons que des nanoparticules d'or dont le numéro atomique est 79

## 3 RAPPEL SUR LES MECANISMES DE RELAXATION ATOMIQUES : LA FLUORESCENCE X ET L'EFFET AUGER

La figure 1-a) obtenue à partir des données du NIST montre l'évolution des coefficients d'atténuation massiques en fonction de l'énergie des photons incidents. On constate que la différence d'atténuation relative par rapport à l'eau des métaux lourds est plus grande pour des énergies de l'ordre de quelques dizaines de keV.

la figure 1-b) représente la variation du coefficient d'atténuation massique de l'or et du Gd relativement à l'eau en fonction de l'énergie du photon incident. Aux énergies de l'ordre du keV l'atténuation des rayonnements se fait quasi-exclusivement grâce à l'effet photoélectrique.

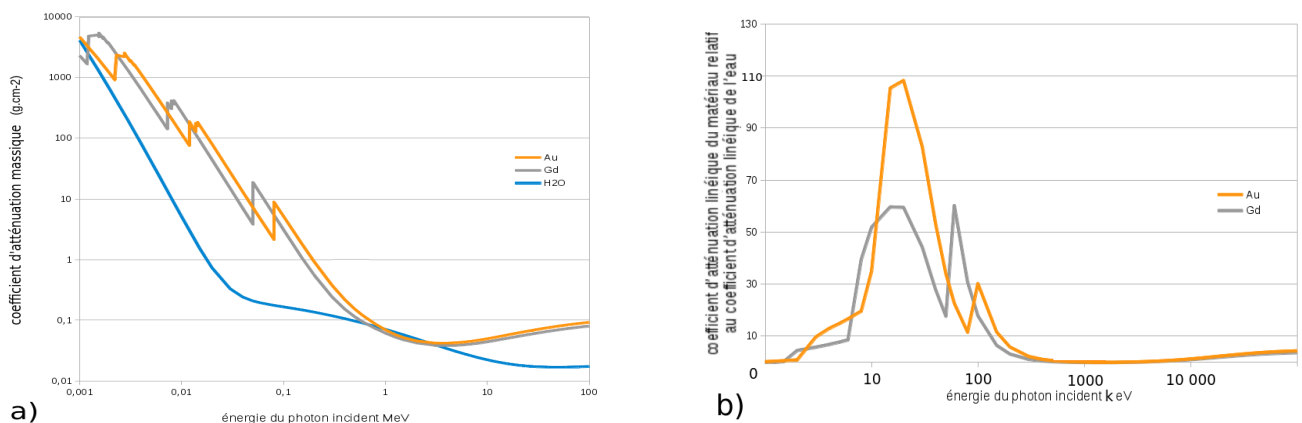


figure 1 : Aux énergies de l'ordre de quelques dizaines de keV l'atténuation des rayonnements se fait quasi-exclusivement grâce à l'effet photoélectrique.

a) Variation du coefficient d'atténuation massique de l'or, du gadolinium et de l'eau en fonction de l'énergie du photon incident.

b) Variation du coefficient d'atténuation massique de l'or et du Gd relativement à l'eau.

Le potentiel radio-sensibilisant des nanoparticules résiderait dans l'ionisation des couches internes des métaux les constituant. Cependant les électrons éjectés par effet photoélectrique semblent insuffisants pour être la cause d'un si grand effet biologique. Lorsque les atomes sont ionisés, ils cherchent à redevenir plus stables par des mécanismes de relaxations atomiques.

L'effet Auger est un phénomène de relaxation atomique qui consiste en l'émission par des atomes d'électrons appelés "électrons Auger". Ce processus se déroule en quatre étapes).

1. Initialement, un électron d'une couche profonde est éjecté d'un atome (par effet photoélectrique sous l'action de rayons X incidents par exemple)
2. Un autre électron d'une couche périphérique change d'orbitale pour occuper la place vacante (appelée aussi lacune).
3. Cette transition électronique produit alors soit :
  - Un photon X, en l'occurrence lié à la fluorescence X
  - L'émission d'un autre électron de l'atome ayant absorbé ce photon X.
 C'est précisément cet électron que l'on appelle un électron Auger. Cet effet prend un temps de relaxation allant de  $10^{-17}$  à  $10^{-14}$  secondes.
4. S'il y a eu effet Auger, les deux électrons laissent place à des lacunes qui à leur tour peuvent être comblées. Mettant alors en place une réaction en chaîne que l'on appelle cascade Auger.

Les caractéristiques énergétiques des rayonnements de fluorescence et des électrons Auger ainsi que leurs probabilités d'émission sont spécifiques à chaque atome.

Complémentairement aux transitions Auger, des transitions de Coster-Kronig peuvent se produire.

Si la place vacante ; laissée par l'électron éjecté par le phénomène d'ionisation primaire est comblée par un électron d'une sous-couche supérieure d'une même couche électronique, la transition est appelée transition de Coster-Kronig.

Si la place vacante est comblée par un électron issu de la même sous couche électronique la transition est alors nommée, transition super Coster-Kronig.

Le phénomène de Coster-Kronig est loin d'être marginal. Pour l'atome de Palladium par exemple, quatre-vingt-six pour-cent des lacunes de la couche  $L_1$  transitent vers la couche  $L_2$ .

Les divers phénomènes de relaxation, radiatif (fluorescence X) et non-radiatif (effet Auger et Coster-Kronig) sont en compétition, leur domaine de prédominance varie selon le numéro atomique de l'atome irradié comme le montre la figure 2.

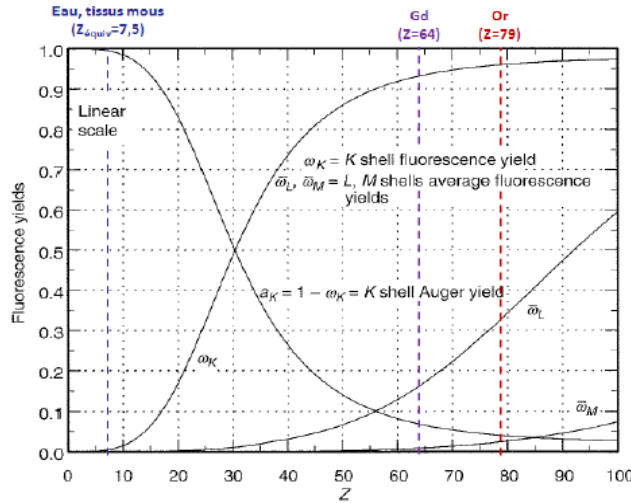


Figure 2 : Relaxation radiative " $\omega$ " et non radiative " $a$ " des couches profondes K, L et M en fonction du nombre atomique de l'atome. La probabilité de relaxation Auger des couches profondes (K et L) décroît fortement avec le numéro atomique de l'élément considéré. D'après Hubbell, J. H [13]

Nous pouvons remarquer sur cette figure que pour une lacune de la couche  $K$ , le phénomène de fluorescence augmente avec le numéro atomique ( $Z$ ) et devient prépondérant au-delà de  $Z = 30$ . En revanche, pour les atomes dit "lourds" et les couches  $L$  et  $M$ , ce sont les processus non radiatifs (transition Auger et Coster-Kronig) qui dominent. Ce diagramme ne tient pas compte des transitions de Coster-Kronig qui altèrent significativement le spectre Auger final.

fluorescence X	Probabilité	énergie (keV)
K L2	28%	67
K L3	48%	69
K M1	5%	78
K M2	10%	78
K M5	1%	80
K N1	2%	80
K N5	1%	81
effet Auger	4%	50 à 81

tableau 1 : Probabilité de fluorescence X et d'émission Auger à partir de la couche K de l'or, 81 keV sont nécessaires pour produire une ionisation sur la couche K de l'or par effet photoélectrique

Plus la couche ionisée est superficielle et plus la probabilité d'effet Auger est importante. Néanmoins, plus la couche ionisée est superficielle moins le nombre d'électrons éjectés est élevé. Dans le cas des atomes lourds comme l'or, ces transitions se font souvent en cascades. À partir de la bibliothèque de données EADL [14] et du tableau 1 : près de 80% des lacunes de la couche  $K$  de l'or se désexcite par fluorescence X grâce à un électron des couches  $L_2$  ou  $L_3$ . Les lacunes ainsi générées sur les couches  $L_2$  et  $L_3$  se désexciteront quant à elles majoritairement par effet Auger.

Une lacune initiale de la couche  $K$  entraînera tout de même la production de multiples électrons Auger et Coster-Kronig de basses énergies. En radiothérapie c'est cette cascade qui pourrait avoir un rôle majeur dans la photoactivation d'éléments lourds.

## 4 MODIFICATIONS APPORTEES AU CODE LQD

Pour simuler les interactions physiques autour des nanoparticules d'or il a été nécessaire d'apporter plusieurs modifications au code LQD. En effet LQD ne simule pas l'interaction des photons dans le milieu mais, uniquement le parcours des électrons.

Avant de pouvoir se servir de *LQD* pour simuler les interactions physiques et chimiques autour des nanoparticules il est nécessaire lui apporter plusieurs modifications.

- Premièrement, nous avons généré un fichier contenant les libres parcours moyens des électrons pour l'or et le gadolinium pour chaque sous-couche électronique des atomes et à chaque énergie.
- Secondement, nous avons implémenté les mécanismes de relaxations atomiques. L'effet Auger est important pour les noyaux de numéros atomiques élevés. Il existe environ 1600 transitions Auger possibles pour l'or.

### 4.1 Mise en place des mécanismes d'ionisation pour l'or et le gadolinium

La version initiale de LQD était déjà capable de simuler les ionisations pour l'eau et de la silice. Pour implémenter les sections d'ionisation de l'or et du gadolinium, il nous a fallu générer l'ensemble des sections efficaces d'ionisation en fonction de l'énergie des électrons incidents et des couches électroniques ionisées.

La probabilité d'ioniser chaque sous-couche électronique d'un atome peut être calculée grâce à différentes méthodes. Pour obtenir ces données nous avons choisis d'utiliser le modèle BED (Binary-Encounter-Dipole model) développé par Y.K. Kim et M.E. Rudd [15].

Pour les calculs nous avons utilisés les niveaux d'énergies des atomes, la vitesse des électrons du cortège et le nombre d'électrons sur chaque couche issue de la bibliothèque EADL [14]. Certaines couches sont partiellement remplies. Il est important de tenir compte de ces spécificités lorsque on effectue les calculs avec la méthode BED. La probabilité d'ioniser une couche est liée à la probabilité de présence de l'électron. La probabilité d'ionisation d'une couche demi-remplie est donc divisée par deux par rapport aux prévisions du modèle BED, en effet il est 2 fois moins probable de rencontrer un électron sur cette couche.

## 4.2 Validation des mécanismes d'ionisation pour l'or et le gadolinium

Le libre parcours moyen des électrons pour une couche est inversement proportionnel à la probabilité d'ioniser cette dernière. Les libres parcours moyens des électrons en fonction de leurs énergies et de la couche électronique de l'élément traversé, obtenues d'après le modèle BED sont représentées sur la figure 3 dans le cas de l'or. On notera que la probabilité d'ioniser une couche superficielle est nettement supérieure à celle d'ioniser une couche profonde.

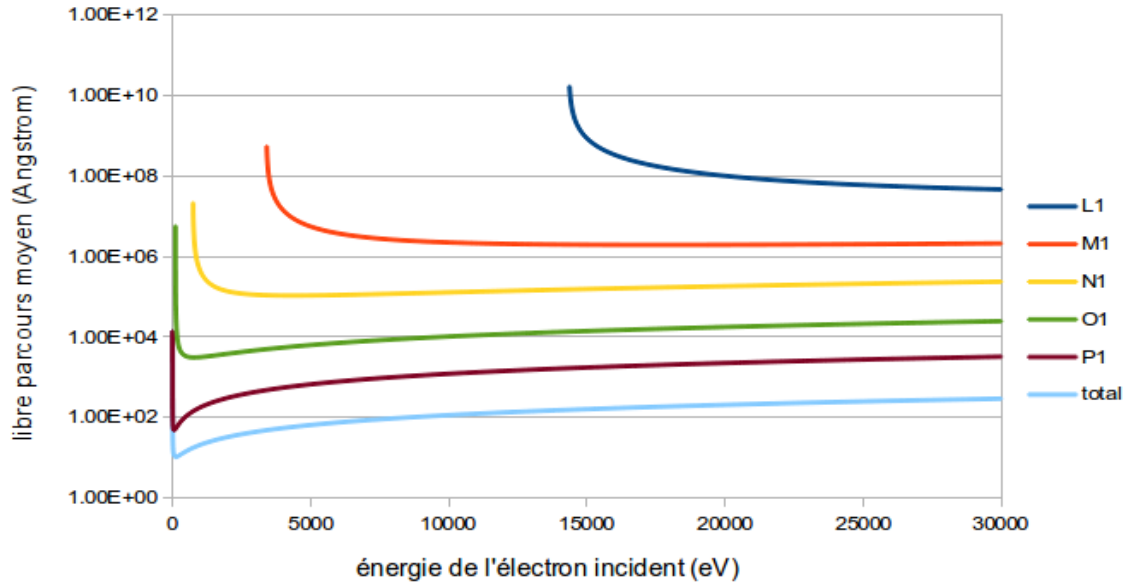


Figure 3 : Évolution du libre parcours moyen d'ionisation de certaines couches électroniques de l'or en fonction de l'énergie de l'électron incident. Calcul effectué grâce à la méthode BED et aux données de la base EADL.

Avant de pouvoir utiliser les données des libres parcours moyens que nous avons calculés avec la méthode BED pour le code LQD, il est nécessaire de les comparer avec celles que nous pouvons trouver dans la littérature. Le NIST fournit une base de données compilant les libres parcours moyen, obtenu par différents auteurs [16]. Cette base de données se présente sous la forme d'un logiciel téléchargeable sur le WEB. Nous avons choisi de comparer les données des libres parcours moyens en fonction de l'énergie, obtenues d'après le modèle BED dans le cas de l'or avec les données des groupes suivants :

- Données expérimentales issu de l'expérience EPES (Elastic-Peak Electron Spectroscopy) [17], [18] :
- JC Ashley [19],
- CM Kwei et al., [20],
- Tanuma et al., [21],[22],[23],[24],
- ZJ Ding and R Shimizu, [25],

Sur la figure 4 nous avons comparé le libre parcours moyen total des électrons dans l'or, calculé avec la méthode BED pour le code LQD (courbe verte). Ces données sont comparées aux données de l'expérience EPES (●) [17],[18], les données de JC Ashley ([19]),CM Kwei et al ([20]), ZJ Ding and R Shimizu ([25]) et Tanuma et al. ([21],[22],[23],[24]), disponibles dans la base de donnée du NIST.

Nous constatons une suffisamment bonne concordance entre notre modèle et les données expérimentales pour pouvoir valider l'utilisation du modèle BED pour implanter les mécanismes d'ionisation pour l'or dans LQD.

Dans cette partie seul le libre parcours moyen total des électrons a été évalué. Nous n'avons pas trouvé de données expérimentales permettant de différencier les sous couches ionisées. il nous est donc impossible de valider complètement notre modèle théorique. La probabilité pour qu'un électron incident ionise une couche profonde de l'or est cent mille fois plus faible que celle d'ioniser une des couches externes. Le nombre d'électron émis et l'énergie moyenne de ces électrons augmente avec l'énergie de liaison de la couche ionisée. Les électrons sont donc rarement la source de grandes cascades Auger. Néanmoins, les photons qui ont une énergie environ égale à l'énergie d'ionisation d'une couche interagiront majoritairement par effet photoélectrique. En éjectant un électron des couches profondes, les photons peuvent provoquer d'importantes cascades Auger.



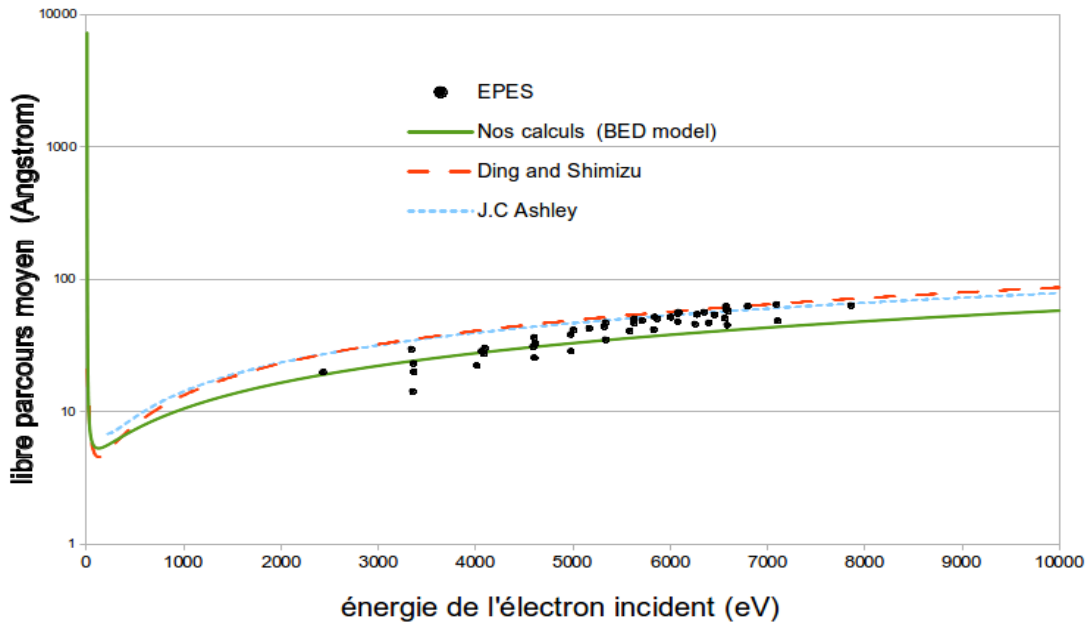


Figure 4 : Comparaison du libre parcours moyen total des électrons dans l'or, calculé avec la méthode BED pour le code LQD (courbe verte). Ces données sont comparées aux données de l'expérience EPES (croix bleues) [17],[18], les données de JC Ashley ([19]), CM Kwei et al. ([20]), ZJ Ding and R Shimizu ([25]) et Tanuma et al. ([21],[22],[23],[24]), disponibles dans la base de donnée du NIST.

### 4.3 Mise en place des mécanismes de relaxations atomiques pour les métaux

Pour modéliser les cascades Auger, nous avons utilisé les données de relaxation des couches électroniques de l'or provenant de la base de données EADL [14].

À chaque fois qu'une ionisation est créée, un nombre aléatoire compris entre 0 et 1 est tiré. La nouvelle fonction cherche dans la base de données la transition correspondant à l'élément, la couche et la probabilité tirée.

S'il y a eu effet Auger ; un électron d'énergie correspondant à la transition est ajouté aux particules secondaires et les couches correspondantes sont ionisées.

Il se met alors en place une boucle récursive permettant de faire remonter les lacunes jusqu'à la dernière couche.

Il est intéressant de stocker le nombre d'ionisation des atomes d'or pour pouvoir traiter par la suite des recombinaisons électrons-trous. LQD ne prend pas encore en compte le parcours des photons, cependant pour faciliter les éventuels travaux à venir, nous avons choisi de stocker les photons de fluorescence X créés.

L'organigramme décrivant la méthode choisie est présenté sur la figure 5.

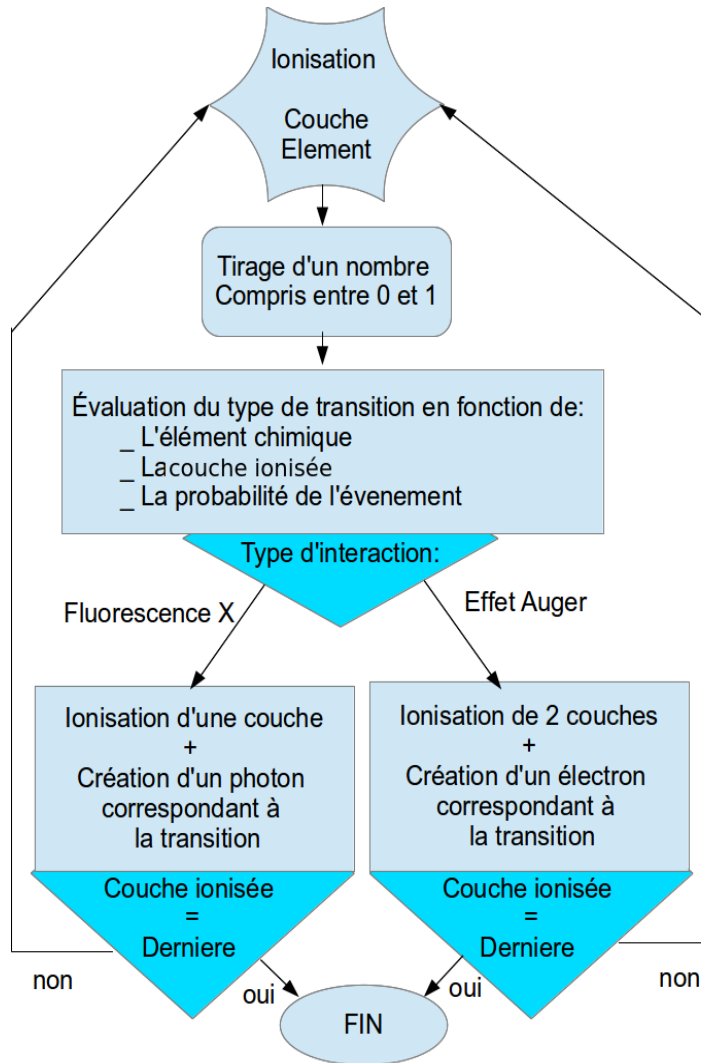


Figure 5 : Organigramme de l'algorithme implémenté dans LQD modélisant l'effet Auger pour les métaux

#### 4.4 Évaluation des cascades obtenues avec le code LQD modifié

Nous avons choisi d'étudier la fonction traitant les relaxations atomiques indépendamment du reste du code. Pour cela, nous avons simulé des ionisations sur les couches  $K$ ,  $L$ ,  $M$  et  $N$  de l'or et nous avons analysé le spectre d'électrons Auger produit.

La distribution en énergie des électrons Auger émit par la relaxation de cent lacunes sur les couches  $K$ ,  $L$ ,  $M$  et  $N$  de l'or sont représentés sur la figure 6.

On remarque que les ionisations des couches  $L$  de l'or entraînent la production moyenne par cascade Auger de 10-16 électrons. Ces électrons ont des énergies cinétiques faibles : généralement comprises entre 10 eV et 10 keV.

Les ionisations des couches profondes ( $K$  et  $L$ ) produisent en moyenne un plus grand nombre d'électrons Auger (une dizaine) que les couches superficielles ( $M$ ,  $N$ ,  $O$ ). De plus les couches profondes produisent quelques électrons de plus grandes énergies.

Le nombre d'électrons émis et l'énergie moyenne de ces électrons augmente avec l'énergie de liaison de la couche ionisée. Les résultats des calculs des libres parcours moyens d'ionisation des électrons pour chaque couche sont tracés sur la figure 3. La probabilité pour qu'un électron incident ionise une couche profonde de l'or est cent mille fois plus faible que celle d'ioniser une des couches externes. Les électrons secondaires sont donc rarement la source de grandes cascades Auger.

Néanmoins, les photons qui ont une énergie environ égale à l'énergie d'ionisation d'une couche interagiront majoritairement par effet photoélectrique. En éjectant un électron des couches profondes, les photons peuvent provoquer d'importantes cascades Auger.

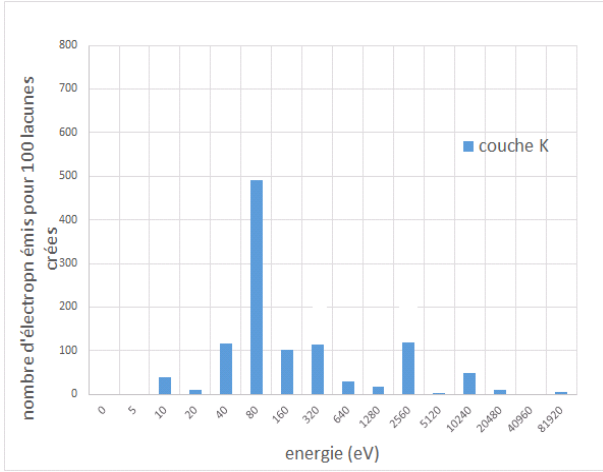


Figure 6 a) : Distribution en énergie des électrons Auger émit par la relaxation des couches K de l'or

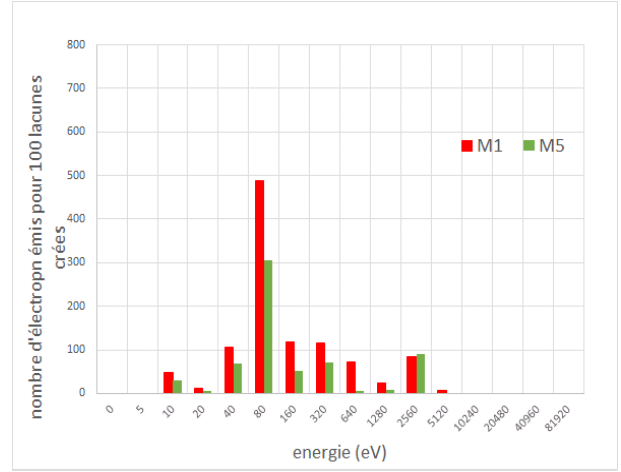


Figure 6 c) : Distribution en énergie des électrons Auger émit par la relaxation des couches M de l'or

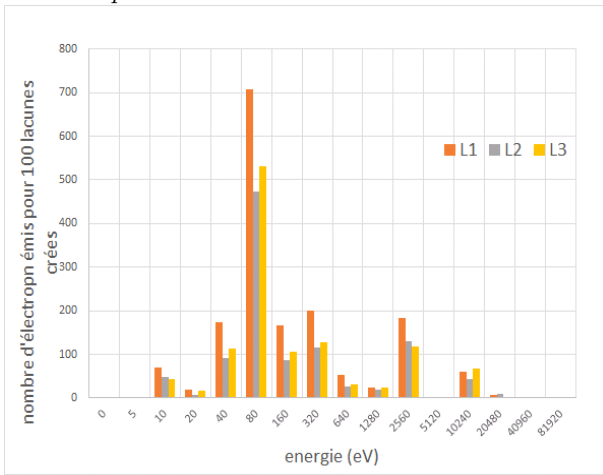


Figure 6 b) : Distribution en énergie des électrons Auger émit par la relaxation des couches L de l'or

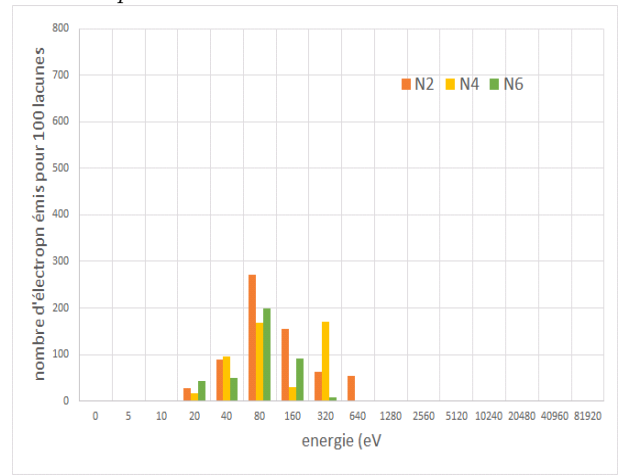


Figure 6 d) : Distribution en énergie des électrons Auger émit par la relaxation des couches N

## 5 INTERPRETATIONS DES RESULTATS DE SIMULATION AVEC LE CODE LQD MODIFIE

Le travail préliminaire sur le code *LQD* étant terminé, nous pouvons à présent effectuer différentes simulations de nanoparticules.

En radiothérapie, les photons sont appelés “particules indirectement ionisantes” car ils ne déposent pas directement la dose. C’est en interagissant avec le milieu que les photons cèdent leurs énergies aux électrons. Ce sont ces électrons, qualifiés de “particules secondaires” qui entraînent des ionisations et déposent l’énergie dans le milieu.

Aux échelles de grandeur que nous étudions la probabilité d’interaction des photons est extrêmement faible. La probabilité pour qu’un photon de 81 keV interagisse en traversant 10 micromètres d’eau (dimension moyenne d’une cellule humaine) est de 0.00058 %<sup>1</sup>.

Pour simuler l’interaction des photons dans les cellules nous pouvons donc choisir deux approches distinctes :

- Produire directement les électrons secondaires dans le milieu
- Créer un nouvel événement initial, en l’occurrence une ionisation sur une des couches électroniques du métal

1. ( $P = 1 - e^{-\rho\mu x}$        $\rho_{(eau)} = 1g.cm^{-3}$        $\mu = 5.770.10^{-03}cm^2.g^{-1}$        $x = 10^{-3}cm$ )

## 5.1 RESULTATS DE SIMULATION : IRRADIATION PAR ELECTRONS SECONDAIRES

Dans cette partie nous essayerons de visualiser les dépôts d'énergie induits par l'interaction entre les électrons secondaires et une nanoparticule.

Pour cela nous modéliserons 2 sphères iso-centriques de 25 et 500 nanomètres de rayon. Les électrons seront positionnés aléatoirement à la surface de la plus grande sphère, tandis que leurs directions de propagation initiale seront déterminées de manière à viser le centre des sphères. L'énergie cinétique initiale des électrons sera fixée à 20 keV.

La première simulation représentée sur la figure 7 est la simulation témoin, les deux sphères sont remplies d'eau.

La seconde simulation représenté sur la figure 8 correspond à une nanoparticule : la grande sphère est toujours remplie d'eau, mais la petite sphère est quant à elle constituée d'or.

Ces simulations montrent une augmentation nette du nombre de dépôts au voisinage de la nanoparticule, ces dépôts sont majoritairement des dépôts de très faibles énergies ( $<1$  eV), ils sont en grande partie associés au ralentissement dans l'eau des électrons Auger.

Afin de mettre en évidence l'effet à courte porté des nanoparticules, il est possible de réaliser un comparatif de ces simulations. Nous avons gardé la même configuration que précédemment, et dans le but d'améliorer la statistique nous avons simulés le parcours de 1000 électrons de 20 keV convergeant vers le centre des sphères. Pour ne visualiser que l'effet des nanoparticules, nous comparerons les résultats de simulation avec nanoparticule avec une simulation témoin. La figure 9 montre l'évolution du rapport entre l'énergie déposée par couche de 10 nm d'eau et la dose totale déposée.

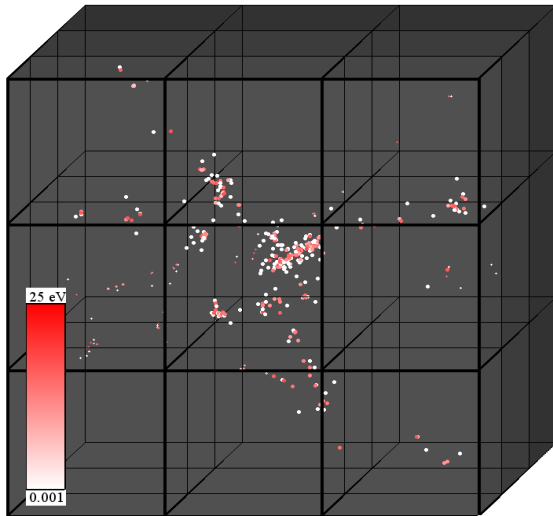


Figure 7 : Simulation des dépôts d'énergie dans l'eau engendrés par le parcours dans l'eau de 5 électrons de 20 KeV. La couleur des point correspond à l'énergie déposée.

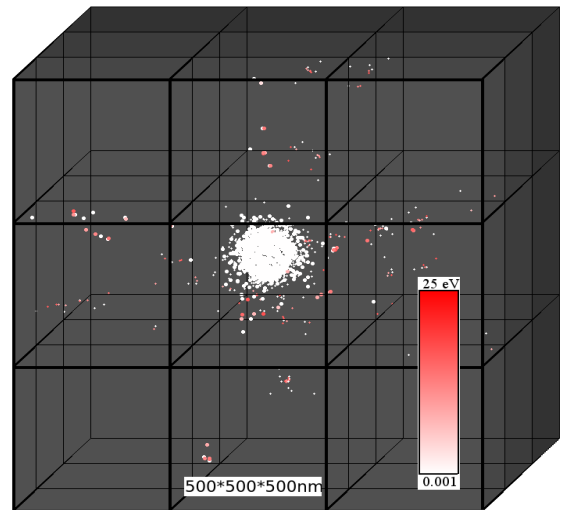


Figure 8 : Simulation des dépôts d'énergie dans l'eau engendré par l'irradiation d'une nanoparticule d'or de 50 nm de diamètre, par 5 électrons de 20 keV. La couleur des point correspond à l'énergie déposée.

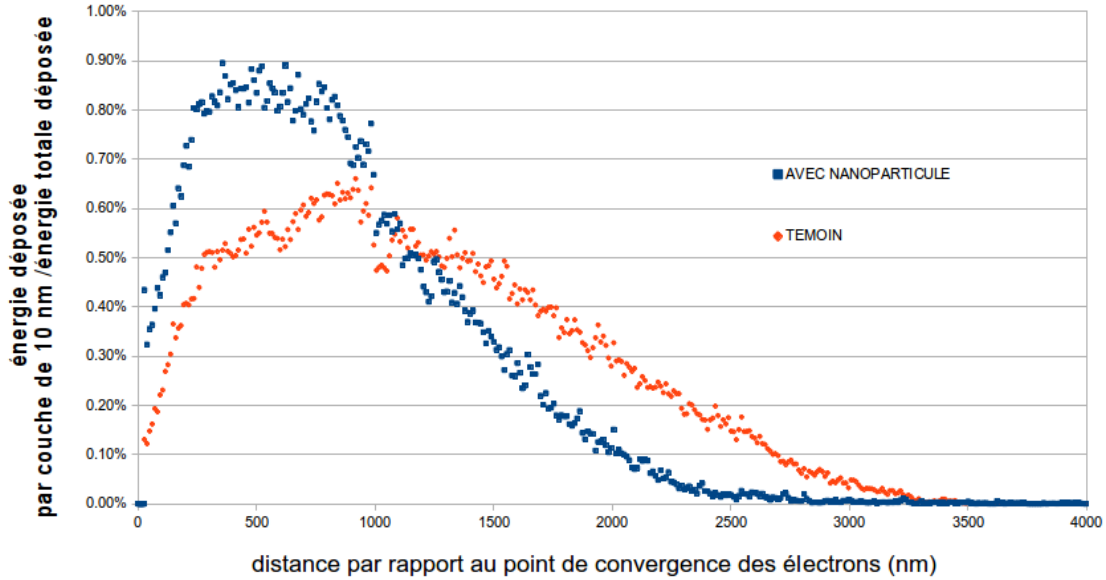


Figure 9 : Évolution du rapport :  $[\text{énergie déposée par couches de } 10\text{nm}]/[\text{énergie totale déposée}]$  en fonction de la distance par rapport au centre de la simulation.

Nous avons modélisé 2 sphères iso-centriques de 25 et 500 nanomètres de rayons. 1000 électrons d'énergie cinétique 20 keV sont initialement positionnés à la surface de la plus grande sphère de manière aléatoire, leur direction de propagation initiale est déterminée de manière à viser le centre des sphères. Dans un premier cas, pour simuler la présence d'une nanoparticule : la petite sphère est constituée d'or. Dans un second cas, pour la simulation témoin cette sphère est constituée d'eau. Pour les 2 simulations de l'eau occupe le volume restant de la simulation.

La figure 9 met en évidence la modification des dépôts d'énergie entraîné par la présence de nanoparticules. On constate que les dépôts d'énergie sur une courte portée ( $<1\mu\text{m}$ ) sont augmentés en présence de nanoparticule. En revanche la dose déposée à distance de la nanoparticule est diminuée. De plus une partie de l'énergie déposée dans la nanoparticule n'est pas transférée dans l'eau. En présence de nanoparticule seulement 13 eV sont déposés dans l'eau par électrons de 20 keV (les 7 eV manquant sont déposés dans la nanoparticule).

Les nanoparticules permettent de redistribuer l'énergie des électrons secondaires à courte portée ( $<1\mu\text{m}$ ), Cependant, ces dernières absorbent une partie de l'énergie des électrons secondaires, l'interaction entre les nanoparticules et électrons secondaires n'est donc probablement pas la cause de leur effet radio-sensibilisant.

## 5.2 RESULTATS DE SIMULATION : IONISATION

Dans le but de modéliser l'interaction entre un photon et une nanoparticule d'or et d'étudier l'impact des électrons Auger sur la topographie des dépôts de dose ; nous avons modélisé une nanoparticule d'or sphérique de 50 nm de diamètre dans un milieu infini d'eau. L'événement initial de la simulation est la création d'une lacune sur la couche  $K$  d'un atome d'or située au centre de la nanoparticule sans émission de photoélectrique, (nous imaginons le cas ou un photon de 81 keV éjecte un électron de la couche  $K$  avec une énergie cinétique négligeable). La répartition des dépôts d'énergies entraînés par la relaxation de la couche  $K$  d'un seul atome d'or constitutif d'une nanoparticule est représentée sur la figure 10.

L'évolution du pourcentage du nombre de dépôts de d'énergie, ainsi que le pourcentage de l'énergie déposée, en fonction de la distance par rapport au centre de la nanoparticule pour cet événement est représenté sur la figure 11.

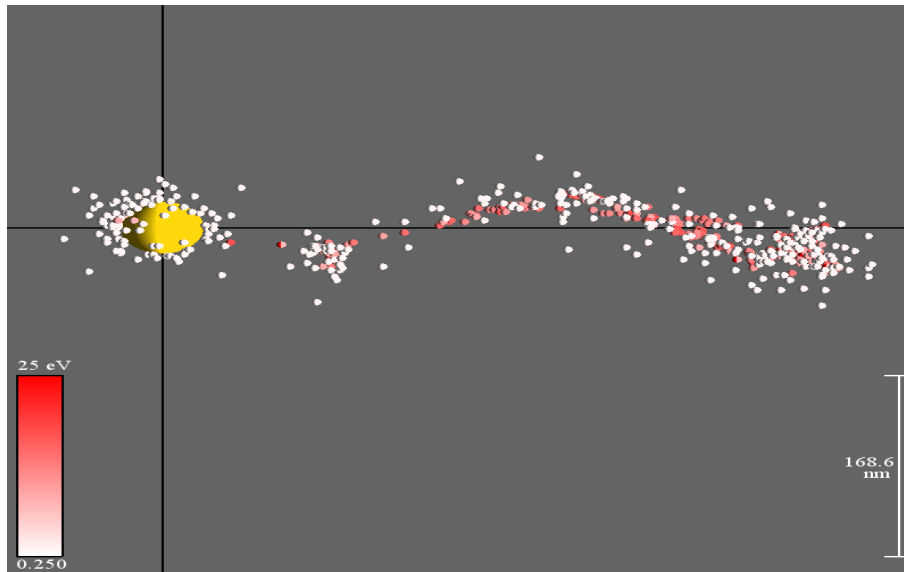


Figure 10 : Répartition spatiale des dépôts d'énergies dans l'eau entraînés par la relaxation d'une unique lacune en couche K d'un atome d'or appartenant à une nanoparticule.

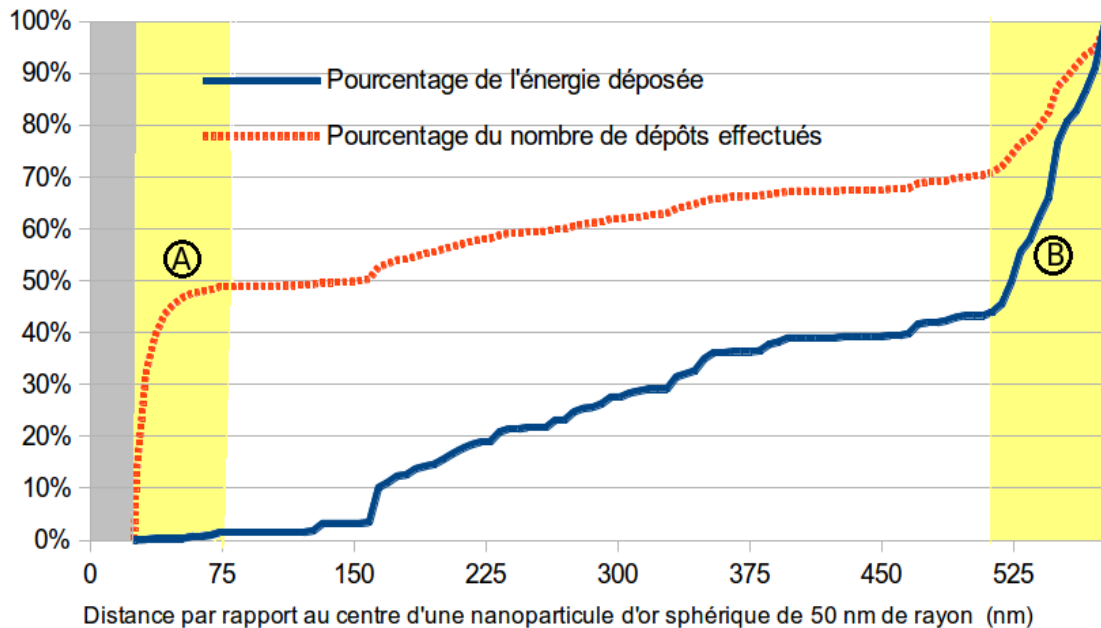


Figure 11 : Évolution du pourcentage de l'énergie déposée (courbe bleue) et du pourcentage du nombre de dépôts effectués (courbe orange) en fonction de la distance par rapport au centre d'une nanoparticule d'or sphérique de 50 nm de diamètre après la relaxation d'une lacune en couche k.

Nous constatons un double effet entraîné par les nanoparticules :

Une augmentation du nombre de dépôts de dose à proximité de la nanoparticule : 50% des dépôts de doses sont effectués dans les 50 premiers nanomètres

La délocalisation des dépôts de dose entraîné par un électron de haute énergie : 30% des dépôts de dose représentant 55% de la dose déposée sont effectués sur les 100 derniers nanomètres que parcourt l'électron éjecté.

Les figures 10 et 11 mettent en évidence un double effet aux nanoparticules :

- Un effet local : Les nanoparticules irradiées par des photons de basse énergie, émettent un grand nombre d'électrons Auger de faible énergie. Ces électrons parcourent des distances d'une vingtaine de nanomètres avant d'être thermalisés. ils contribuent ainsi à un dépôt d'énergie extrêmement localisé et concentré. Ce type de dépôts renforcé, pourrait impliquer une augmentation locale des radicaux produits et par conséquent un stress oxydatif local qui pourrait jouer un rôle majeur dans l'effet radio-sensibilisant des nanoparticules.

- Une délocalisation des dépôts d'énergie : les nanoparticules d'or irradiées par des photons émettent généralement en se relaxant un ou plusieurs électrons Auger de haute énergie, typiquement des électrons Auger issus de la relaxation d'une des couches  $L$ . Ces électrons ont des énergies de l'ordre de la dizaine de keV, et peuvent parcourir dans l'eau des distances allant de 0.5 à 5 micromètres. Nous savons que la probabilité d'interaction des électrons augmente grandement avec la diminution de leurs énergies cinétiques. les électrons cèdent donc généralement une grande partie de leurs énergies sur les derniers nanomètres qu'ils parcourent. La distance qu'est susceptible de parcourir un électron Auger de haute énergie peut lui permettre de pénétrer le noyau cellulaire ainsi que d'endommager directement l'ADN nucléaire.

Lors de la relaxation de la couche  $K$  de l'or, en association à l'émission d'électrons Auger, des photons de fluorescence sont émis. Ils représentent dans la majorité des cas entre 80 et 95% de l'énergie dissipée lors de la relaxation électronique. Ces photons pourraient induire de nouveaux effets photoélectriques sur d'autres nanoparticules d'or.

### 5.3 Comparaison entre les résultats du code LQD modifié et de Geant4

Cette partie visera à valider les travaux que nous avons effectués sur le code LQD. Mc Mahon [8], à l'aide du logiciel Geant4 a pu caractériser le profil de dose autour de nanoparticules de différentes tailles irradiées par des photons de 40 keV.

Nous avons essayé de refaire cette analyse à partir du code LQD, ce code n'étant pas capable de simuler les photons, nous avons choisi de simuler à la place uniquement l'événement le plus probable pour les photons de cette énergie, à savoir l'ionisation de la couche  $L_1$  d'un atome d'or.

Ainsi l'événement initial de la simulation consiste en la création d'une lacune sur la couche  $L_1$  d'un atome d'or associé à la création d'un électron d'énergie cinétique  $E_c = 40 - E_{L_1}$ .

Les résultats de cette simulation sont représentés sur la figure 12. Bien que nous ne simulions qu'un seul type d'ionisation, nous constatons un très bon accord entre les résultats de Geant4 et LQD. L'allure générale et l'ordre de grandeur des profils de dose autour de la nanoparticule, concordent. En revanche LQD ne semble pas mettre en évidence d'effet différentiel sur la dosimétrie qui dépendrait de la taille des nanoparticules. Au vu des différences notables entre les codes nous constatons un remarquablement bon accord entre les profils de doses calculés autour de la nanoparticule.

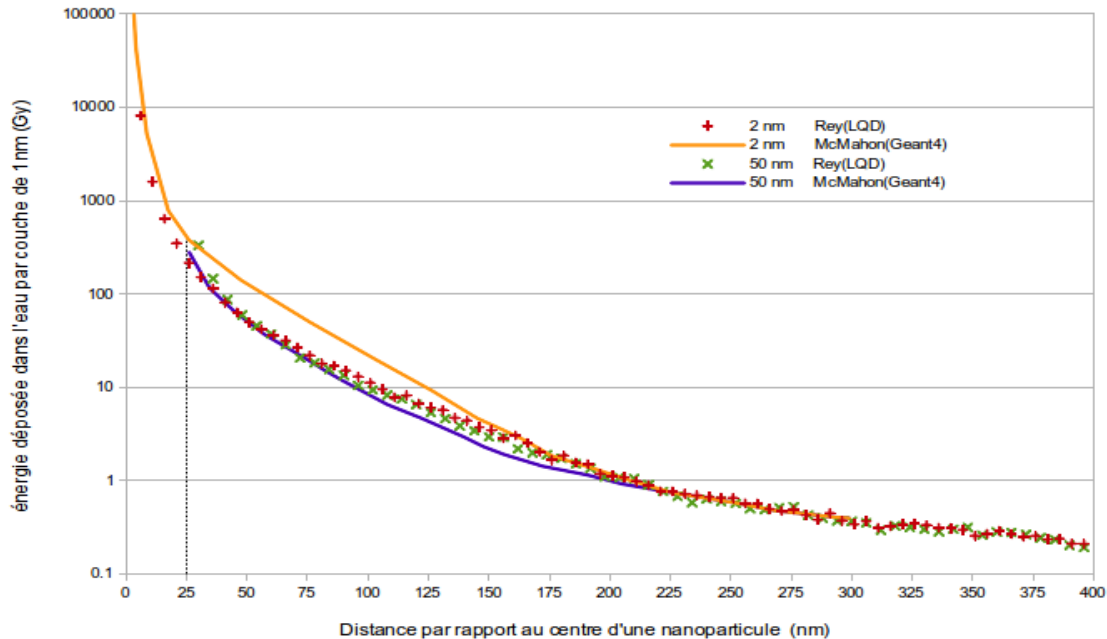


Figure 12 : Répartition de la dose déposée dans l'eau par couches de 1 nm en fonction de la distance par rapport au centre de la nanoparticule suite à une unique ionisation d'un atome d'or par un photon de 40 keV. Les courbes orange et violettes représentent les doses calculées par Mc Mahon [8] avec le logiciel geant4 pour des nanoparticules d'or de 2 et 50 nm de diamètre irradiées par un photon de 40 keV. Les croix rouges et vertes représentent les doses calculées avec LQD pour des nanoparticules d'or de 2 et 50 nm de diamètre. N'étant pas possible de simuler les photons dans LQD, l'événement initial correspond ici en la création d'une lacune en couche  $L_1$  d'un atome d'or constitutif de la nanoparticule et en la création d'un électron d'énergie cinétique  $E_c = 40 - E_{L_1}$ .

## CONCLUSION

Le modèle physique du code de calcul LQD bien qu'incomplet permet d'approcher avec suffisamment de vraisemblance la réalité : nous n'avons pas choisi de modéliser le rayonnement de freinage des électrons, car aux énergies des électrons simulés (<1 MeV) la probabilité de perte d'énergie par rayonnement de freinage est négligeable. L'incapacité du code LQD à suivre le parcours des photons constitue une limite majeure. À l'échelle cellulaire la probabilité d'interactions des photons dans l'eau reste tout de même négligeable en comparaison des interactions électron-matière.

Grâce à nos simulations nous avons mis en évidence deux processus qui pourraient permettre d'expliquer l'effet radio-sensibilisant des nanoparticules. Ces deux phénomènes reposent sur la production d'électrons Auger :

- Le premier mécanisme impliquerait des électrons Auger de basses énergies susceptibles de provoquer un stress oxydatif local.
- Le second mécanisme impliquerait des électrons Auger de hautes énergies, dont le parcours et les caractéristiques des dépôts d'énergie sont en accord avec une augmentation possible des lésions à l'ADN nucléaire.

L'énergie des photons de fluorescence X ne peut pas être prise en compte dans LQD. Il est fort probable que ces photons entraînent des ionisations supplémentaires dans les nanoparticules par effet Compton ou effet photoélectrique. Il nous est donc impossible pour le moment de quantifier correctement l'effet des nanoparticules. Les photons de fluorescence X emportent la majeure partie de l'énergie de relaxation des ionisations des couches profondes. C'est pourquoi il est primordial dans l'avenir de développer le traitement des photons dans LQD avant de pouvoir tirer des conclusions sur la production des espèces radicalaires.

## REFERENCES

[1] H. Callisen, A. Norman, and F. Adams. Absorbed dose in the presence of contrast agents during pediatric cardiac catheterization". *Medical physics*, Vol. 6, p. 504, 1979.

[2] J. Rose, A. Norman, M. Ingram, C. Aoki, T. Solberg, and A. Mesa. "First radiotherapy of human metastatic brain tumors delivered by a computerized tomography scanner (CTRx)". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 45, No. 5, pp. 1127-1132, 1999

[3] J.-F. Adam, H. Elleaume, A. Joubert, M.-C. Biston, A.-M. Charvet, J. Balosso, J.-F. L. Bas, and F. Esteve. "Synchrotron radiation therapy of malignant brain glioma loaded with an iodinated contrast agent : First trial on rats bearing F98 gliomas". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 57, No. 5, pp. 1413-1426, 2003.

[4] J.-F. Adam, M.-C. Biston, A. Joubert, A.-M. Charvet, J.-F. L. Bas, F. Esteve, and H. Elleaume. "Enhanced delivery of iodine for synchrotron stereotactic radiotherapy by means of intracarotid injection and blood brain barrier disruption : Quantitative iodine biodistribution studies and associated dosimetry". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 61, No. 4, pp. 1173-1182, 2005.

[5] J.-F. Adam, A. Joubert, M.-C. Biston, A.-M. Charvet, M. Peoc'h, J.-F. L. Bas, J. Balosso, F. Esteve, and H. Elleaume. "Prolonged survival of Fischer rats bearing F98 glioma after iodine-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 64, No. 2, pp. 603-611, 2006.

[6] L Obeid, A Tessier, M Vautrin, R Sihanath, M Benkebil, , J Adam "SU-ET-56 : Brain Metastasis Treat-

ment Plans for Contrast-Enhanced Synchrotron Radiation Therapy", *Medical Physics*, Vol 41, No. 6, pp 234-234, 2014

[7] J.F. Hainfeld, D. N. Slatkin, and H. M. Smilowitz. "The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice.". *Physics in medicine and biology*, Vol. 49, No. 18, pp. N309-15, Sep. 2004

[8] Stephen J. McMahon, et al., "Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles" *Sci. Rep.* 1, 18; DOI :10.1038/srep00018 (2011)

[9] Rachel Delorme, «Radiothérapie par photoactivation de nanoparticules : modélisation à l'échelle submicrométrique et comparaison expérimentale», Thèse De doctorat de l'université Paris-Sud XI, Soutenue le 26 février 2013

[10] Benoit Gervais , Michaël Beuve, M.e. Galassi , G.h. Olivera,"Numerical simulation of multiple ionization and high LET effects in liquid water radiolysis", *Radiation Physics and Chemistry* 75 :493-513, 2006

[11] H. Ouerdane, B. Gervais, H. Zhou, M. Beuve, J.-Ph. Renault, "Radiolysis of Water Confined in Porous Silica : A Simulation Study of the Physicochemical Yields", *Journal of Physical Chemistry C* , vol. 114, no. 29, pp. 12667-12674, 2010

[12] M Karamitros, S Luan, MA Bernal, J Allison, G Baldacchino, M Davidkova, Z Francis, W Friedland, V Ivantchenko, A Ivantchenko, A Mantero, P Nieminem, G Santin, HN Tran, V Stepan, S Incerti, "Diffusion-controlled reactions modelling in Geant4-DNA", *Journal of Computational Physics*, Vo 274, pp 841-882, 2014

[13] Hubbell, J.H., "Bibliography, and current status of K, L, and higher shell fluorescence yields for computations of photon energy-absorption coefficients", National Institute of Standards, Report NISTIR 89-4144, August 1989.



- [14] S.T Perkins et al., Tables and Graphs of Atomic Subshell and Relaxation Data, Derived from the LLNL Evaluated Data Library (EADL), Octobre 31, 1991
- [15] Kim Y.K. et Rudd M.E., "Binary Encounter Dipole model for electron impact ionization", Physical Review A, Vol. 50, No. 5, pp. 3954-3967, 1994
- [16] NIST Electron Inelastic-Mean-Free-Path Database : Version 1.2, telechargement : <http://www.nist.gov/srd/nist71.cfm>
- [17] Powell C.J., Jablonski A., J. Phys. Chem. Ref. Data, Vol 28, pp19, 1999
- [18] Koch A., PhD Thesis, Physic Department, Eberhard-Karls, Universitat Tubingen,1996
- [19] Ashley J.C., J. Electron Spectrosc. Relat. Phenom, Vol. 50, pp. 323. (1990)
- [20] Kwei C.M., Chen Y.F., Tung C.J. and Wang. J.P., Surf. Scien, Vol. 293. pp. 202, 1993
- [21] Tanuma, S., Powell, C.J., and Penn, D.R., Surf. Interface Anal., Vol. 17, pp. 911, 1991
- [22] Tanuma, S., Powell, C.J., and Penn, D.R., Surf. Interface Anal., Vol. 17, pp. 927, 1991
- [23] Tanuma, S., Powell, C.J., and Penn, D.R., Surf. Interface Anal., Vol. 21, pp. 165, 1994
- [24] Tanuma, S., Powell, C.J., and Penn, D.R., Surf. Interface Anal., Vol. 37, pp. 1, 2005
- [25] Ding. Z-J. and Shimizu. R., Scanning, Vol. 18, pp. 92, 1996