

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA

Faculté Des Sciences

Département De Physique



MÉMOIRE DE MASTER

Filière : Physique

Spécialité : Physique Médicale

Thème

**Vers une Radiothérapie Plus
Ciblée : Apport des Nanoparticules**

Réalise par :

DJERDJOURI Aya

REKHAOUI Marwa

Membres du jury :

Pr. Khelifi Rachid	Professeur	USDB1	Président
Mr. Laoues Mustapha	MCB	USDB1	Promoteur
Mr. Sidi Moussa Ahmed	Physicien Médical Principal	CSAC	Examineur
Mme. Cherfi Amel	MAA	USDB1	Examinatrice

Année universitaire "2024-2025 "

Remerciement :

Tous d'abord nous remercions Allah pour le courage et la patience nécessaires pour réaliser ce travail.

Nous remercions notre promoteur, Monsieur Mustapha Laoues, Maître de conférences de classe B, pour son encadrement précieux et ses conseils. Nous exprimons notre gratitude à Monsieur le Professeur Khelifi qui a présidé notre jury avec bienveillance. Nos remerciements s'adressent également à Monsieur Sidi Moussa Ahmed, physicien médical principal au centre de cancérologie de Sidi Abdellah, ainsi qu'à Madame Cherfi Amel (MAA), pour faire partie de notre jury.

Abstract

Cette étude explore l'utilisation des nanoparticules (NPs), pour améliorer l'efficacité de la radiothérapie en ciblant précisément les tumeurs. Les NPs, grâce à leur numéro atomique élevé, amplifient localement la dose de rayonnement via l'effet photoélectrique, maximisant ainsi les dommages aux cellules cancéreuses tout en épargnant les tissus sains. Deux études sont menées : la première utilise la simulation Monte Carlo avec GATE pour évaluer l'augmentation de la dose absorbée en fonction du type et de la concentration des NPs, avec un pic d'efficacité à 40 keV. La seconde compare les résultats de GATE avec ceux de MCNP5, confirmant la supériorité des AuNPs et validant les approches simulées. Les résultats montrent un gain de dose significatif, ouvrant des perspectives prometteuses pour des traitements plus précis et moins toxiques. Des défis persistent, notamment la distribution optimale des NPs et leur toxicité potentielle, nécessitant des recherches complémentaires pour une application clinique optimale.

Mots clés: Radiothérapie , Nanoparticules , Simulation Monte Carlo Gate,
Dosimétrie

ملخص

"تستكشف هذه الدراسة استخدام الجسيمات النانوية (NPs) لتحسين فعالية العلاج الإشعاعي من خلال استهداف الأورام بدقة. بفضل العدد الذري المرتفع لهذه الجسيمات، يتم تضخيم الجرعة الإشعاعية محليًا عبر التأثير الكهروضوئي، مما يعزز تدمير الخلايا السرطانية مع الحفاظ على الأنسجة السليمة. تم إجراء دراستين: الأولى استخدمت محاكاة مونت كارلو عبر برنامج GATE لتقييم زيادة الجرعة الممتصة بناءً على نوع وتركيز الجسيمات النانوية، مع تسجيل ذروة فعالية عند 40 كيلو إلكترون فولت. أما الثانية فقد قارنت نتائج GATE مع نتائج برنامج MCNP5 ، مؤكدة تفوق جسيمات الذهب النانوية (AuNPs) وصحة النهج المحاكاة. أظهرت النتائج تحسّنًا ملحوظًا في الجرعة الإشعاعية، مما يفتح آفاقًا واعدة لعلاجات أكثر دقة وأقل سميّة. ومع ذلك، تظل هناك تحديات، مثل التوزيع الأمثل للجسيمات النانوية والآثار السامة المحتملة، مما يتطلب مزيدًا من الأبحاث لتحقيق التطبيق السريري المثالي".

Table des matières

Introduction générale :	1
ChapitreI.....	2
I.1 Le cancer :	3
I.2 Radiothérapie : Principe et innovations technologiques :	4
I.2.1 Les radiosensibilisateurs:	4
I.3 Les Nanoparticules :	4
I.3.1 Introduction :	4
I.3.2 Définition et classification des nanoparticules :	5
I.3.3 Les propriétés des NPs :	5
I.3.4 Études toxicologiques des nanoparticules :	7
I.3.5 Stratégies de ciblage:	7
I.3.6 Les applications des nanoparticules :	8
I.4 Avantages et défis des NPs en radiothérapie :	9
I.4.1 Les avantages majeurs :	9
I.4.2 Défis à relever :	9
ChapitreII.....	12
Introduction.....	12
II.1 La simulation Monte Carlo :	12
II.2 La plate-forme de simulation Monte-Carlo GATE :	12
II.2.1 Définition d'une géométrie:.....	13
II.2.2 Génération et gestion des sources :	13

II.2.3	Sélection des modèles physiques dans GATE :.....	13
II.3	Outils spécifiques pour la physique médicale dans GATE :.....	13
II.3.1	Les systèmes dans GATE : Stockage des données de la simulation :	13
II.3.2	La gestion des mouvements et du temps :	14
II.3.3	Modélisation voxelisées :	14
II.3.4	Techniques de réduction de variance dans GATE :	15
II.3.5	Calcul de la dose absorbée dans GATE :	15
II.3.6	Analyse des données pour les applications dosimétriques :	15
	Conclusion :	16
Chapitre III		17
	Introduction :	18
	Objectifs :	18
III.1	Première étude :	18
III.1.1	Modélisation de la tête humaine et méthodologie GATE :	18
III.1.2	Résultats de la 1 ^{ère} étude :	19
III.1.3	Analyse des résultats Clés :	24
	Conclusion :	25
	Limites et motivation de la seconde étude :	25
III.2	Deuxième étude : Comparaison GATE vs. MCNP5	25
	Objectifs:	26
III.2.1	Comparaison des approches : MCNP5 vs. GATE :	26
III.2.2	Résultats comparatifs:	26
III.3	Discussion :	29
III.4	Perspectives cliniques et optimisation thérapeutique :	29

III.5	Recommandations futures :	30
	Conclusion :	30
	Conclusion générale :	31
	Bibliographie:	32
	Annexe : Macro GATE pour les deux études.....	35
	Explications des sections :	39

Liste des figures :

Figure I-1:Statistiques mondiales des principaux cancers par sexe (2018) - Source : Rapport OMS/CIRC.....	3
Figure II-1:Structure de la plate-forme de simulation MC GATE.....	12
Figure III-1:Géométrie du modèle simulé sous GATE : interaction des rayons X avec la tumeur	19
Figure III-2:Variation de la dose absorbée dans la tumeur (localisée dans le cerveau) en fonction de l'énergie primaires des rayons X pour différents types de NPs avec une concentration de 1 %.	21
Figure III-3:: Variation de la dose absorbée dans la tumeur (localisée dans le cerveau) en fonction de l'énergie primaires des rayons X pour différents types de NPs avec une concentration de 2%.	22
Figure III-4:Histogrammes comparant les doses absorbées avec et sans nanoparticules, pour des concentrations de 1 % et 2 %	23
Figure III-5:Variation de la dose absorbée en fonction du numéro atomique Z des nanoparticules.	24

Liste des tableaux :

Tableau 1:Compositions chimiques, densités des matériaux.....	19
Tableau 2:Augmentation de la dose en fonction du matériau et de la concentration	23
Tableau 3:Analyse comparative des paramètres physiques pour l'augmentation du DEF.....	27
Tableau 4: Comparaison des performances et applications cliniques de MCNP5 et GATE	29

Liste des abréviations :

NPs	Nanoparticules
ADN	Acide désoxyribonucléique
l'effet EPR	Enhanced Permeability and Retention effect
LSPR	La résonance plasmonique de surface
RME	Receptor-Mediated Endocytosis
MC	Monte Carlo
PET	Tomographie par Émission de Positons
SPECT	Tomographie par Émission Monophotonique
GATE	Geant4 Applied for Tomographic Emission
Au	Or
Cu	Cuivre
Ag	Argent
Si	Silicium
Ge	Germanium
AuNPs	Nanoparticules d'or
PEG	PolyÉthylène Glycol

Introduction générale

Introduction générale :

Le cancer reste l'un des plus grands défis de la médecine moderne, responsable de près de 10 millions de décès annuels selon l'OMS (2023) [1]. Parmi les modalités thérapeutiques existantes, la radiothérapie joue un rôle important en détruisant les cellules cancéreuses par l'utilisation de rayonnements. Leur limite majeure : l'irradiation des tissus sains voisins engendre des toxicités sévères. C'est dans ce contexte que les nanoparticules, et plus particulièrement les nanoparticules métalliques à haut numéro atomique émergent comme une solution prometteuse. Ces nanostructures, suscitent un intérêt croissant en tant qu'agents radiosensibilisateurs. Ces particules, grâce à leur capacité à amplifier la dose locale via l'effet photoélectrique, permettent de maximiser les dommages dans la tumeur tout en limitant la toxicité sur les tissus environnants [2, 3].

Depuis les travaux fondateurs du début des années 2000, les nanoparticules comme agents radiosensibilisateurs ont fait l'objet d'avancées significatives. Des études récentes « McMahon en 2018 ; Kuncic en 2022 ; Wang en 2023 » [4, 5, 6] démontrent que les NPs amplifient localement l'effet des rayonnements via deux mécanismes synergiques : L'effet photoélectrique dominant à 40-80 keV, maximisant la production d'électrons secondaires (< 50 keV) destructeurs d'ADN, et les émissions Auger générant des dommages ADN complexes dans un rayon de 20 μm autour des NPs.

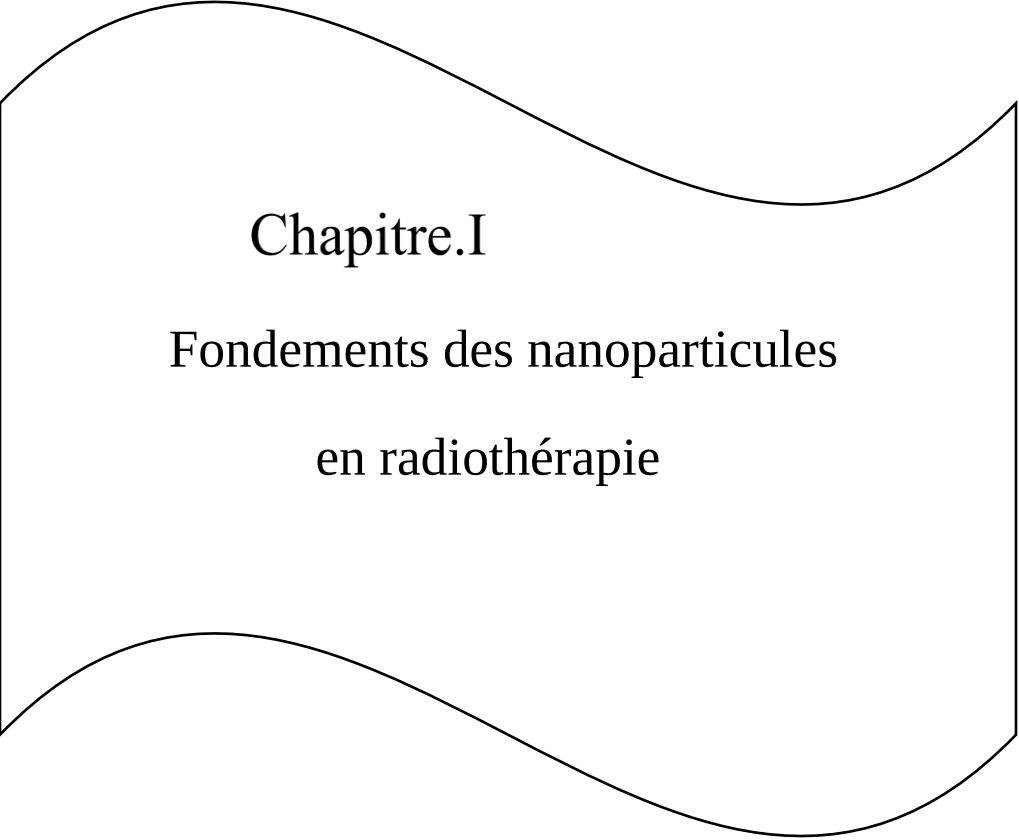
Afin de mieux comprendre et quantifier cet apport, ce mémoire est structuré en trois volets complémentaires. Le premier chapitre de ce mémoire présente les fondements théoriques des nanoparticules appliquées à la radiothérapie. Nous y analysons les propriétés physico-nucléaires déterminantes (dépendance en Z , section efficace), les stratégies de ciblage tumoral par l'effet EPR, et les avancées toxicologiques clés. Cette revue intègre également les premiers essais cliniques utilisant des nanoparticules d'or conjuguées.

Le deuxième chapitre explore la plateforme GATE comme outil de simulation avancé. Nous détaillons son architecture innovante pour la physique médicale, notamment les modèles Livermore pour les basses énergies, les techniques de réduction de variance, et la conversion des images scanner en géométries voxélisées via les unités Hounsfield. Une analyse comparative avec

Introduction générale

MCNP5 met en lumière leurs forces respectives : précision du transport électronique pour GATE contre rapidité pour MCNP.

Le dernier chapitre présente nos résultats originaux à travers deux études. La première quantifie systématiquement l'impact de cinq nanoparticules (Au, Ag, Cu, Ge, Si) dans un modèle réaliste de tumeur cérébrale, révélant un pic d'efficacité à 40 keV et une relation linéaire entre le gain de dose et le numéro atomique. La seconde étude compare ces résultats avec ceux d'Ahmed Nabeel obtenus par MCNP5, validant les tendances mais identifiant des écarts à haute énergie liés aux approximations KERMA. Ces travaux établissent un cadre prédictif robuste pour l'intégration clinique des nanotechnologies en radiothérapie.



Chapitre.I

Fondements des nanoparticules en radiothérapie

I.1 Le cancer :

Le cancer est la principale cause de décès dans le monde, représentant environ 8 millions de décès en 2007, une augmentation significative par rapport aux 7,4 millions de décès de 2004 et qui devrait atteindre 12 millions au cours des deux prochaines décennies [1]. Cette pathologie, caractérisée par une prolifération cellulaire anarchique due à des mutations chromosomiques ou génétiques, affecte diverses régions du corps.

Le cancer reste un défi majeur pour la santé mondiale, malgré les progrès scientifiques. Les hommes sont plus susceptibles de développer des cancers du poumon, du côlon, de la prostate et de l'œsophage, représentant 52,5 % des cas. Les femmes sont plus susceptibles de développer des cancers du sein, du côlon, de la thyroïde, de l'utérus et de l'ovaire, représentant 68 % des cas. Ces disparités reflètent non seulement des différences biologiques, mais aussi l'influence de facteurs environnementaux tels que le tabagisme, l'alcool et la pollution, qui peuvent accroître le risque de mutations cancérigènes.

Ces mutations trouvent leur origine dans l'ADN (acide désoxyribonucléique), molécule porteuse de l'information génétique au cœur de chaque cellule. Le cancer provient de mutations de l'ADN qui perturbent les processus de division cellulaire et d'apoptose. Ces élévations génétiques, causées par des agressions externes ou des erreurs internes, créent un environnement propice à la prolifération cellulaire. L'immunothérapie répond à ce problème en exploitant ces anomalies moléculaires pour éliminer les cellules cancéreuses tout en préservant les tissus apoptotiques sains.



Figure I-1: Statistiques mondiales des principaux cancers par sexe (2018) -
Source : Rapport OMS/CIRC

I.2 Radiothérapie : Principe et innovations technologiques :

Le cancer se combat aujourd'hui grâce à une panoplie de traitements complémentaires : chirurgie pour retirer les tumeurs localisées, chimiothérapie pour éliminer les cellules cancéreuses dans tout l'organisme, immunothérapie pour stimuler nos défenses naturelles, et radiothérapie pour détruire localement les cellules malades par rayonnement [7]. Chaque approche est adaptée au type de cancer et au profil du patient, avec un objectif commun : maximiser l'efficacité tout en préservant la qualité de vie.

Parmi ces armes thérapeutiques, la radiothérapie bénéficie d'une avancée prometteuse grâce à l'utilisation de nanoparticules comme radiosensibilisateur. Injectées dans la tumeur, ces nanoparticules agissent comme des amplificateurs locaux de rayonnement. Leur mécanisme repose sur leur capacité à absorber plus efficacement les rayons que les tissus biologiques, en raison de leurs propriétés physico-chimiques particulières. Cette approche permet de réduire significativement le nombre de séances de radiothérapie tout en minimisant les effets secondaires sur les tissus sains environnants. Elle offre ainsi aux patients un protocole de traitement plus court, mieux toléré et présentant une efficacité thérapeutique accrue.

I.2.1 Les radiosensibilisateurs:

Un radiosensibilisateur est une entité (molécule, nanoparticule) qui potentialise l'effet des rayonnements ionisants sur les cellules tumorales. Son mécanisme repose sur l'augmentation sélective de la sensibilité aux radiations via :

- L'amplification du dépôt d'énergie locale (effet photoélectrique)
- La génération accrue de radicaux libres
- L'inhibition des mécanismes de réparation de l'ADN

I.3 Les Nanoparticules :

I.3.1 Introduction :

Les nanoparticules métalliques comme l'or, l'argent et le cuivre, jouent un rôle croissant en RT comme agents radiosensibilisateurs. Leurs efficacités reposent sur leurs numéro atomique élevé (Z) et leurs capacités à amplifier localement la dose de rayonnement dans les tumeurs via l'effet photoélectrique, particulièrement aux énergies inférieures à 100 keV [2, 3].

Cependant, des défis persistent, notamment leur biodistribution, toxicité potentielle, et stabilité [8]. Malgré ces limites, les NPs ouvrent la voie à des thérapies personnalisées et moins invasives, marquant une révolution dans le traitement des maladies complexes comme le cancer.

I.3.2 Définition et classification des nanoparticules :

Les nanoparticules sont de minuscules structures dont la taille se situe entre 1 et 100 nanomètres. Ces particules présentent des propriétés étonnantes qui diffèrent de celles des matériaux conventionnels, principalement dues à leurs effets quantiques et leur surface extrêmement développée. Leur réactivité chimique accrue et leurs propriétés optoélectroniques modulables en font des outils clés en ingénierie et en biomédecine, notamment pour améliorer l'efficacité de la radiothérapie grâce à des interactions ciblées avec les rayonnements ionisants [2].

On les classe généralement selon trois critères : par composition (métalliques comme l'or, organiques comme les liposomes, ou hybrides), par forme (sphériques, tubulaires comme les nanotubes, ou en feuillets), et par usage (thérapeutique, diagnostique ou les deux à la fois). Cette diversité explique la révolution dans les domaines comme la médecine, où elles permettent par exemple d'améliorer les traitements contre le cancer tout en réduisant les effets secondaires. Leur capacité à interagir précisément avec les cellules ouvre des perspectives médicales inédites, tout en posant des défis passionnants pour les chercheurs.

Rôle spécifique des NPs :

Les nanoparticules métalliques comme (Au, Ag, Cu) injectées dans la tumeur agissent comme des amplificateurs locaux grâce à :

- Leur numéro atomique élevé (Z) $\rightarrow$ absorption accrue des rayons X.
- Leur fonctionnalisation de surface $\rightarrow$ ciblage sélectif des cellules cancéreuses.

I.3.3 Les propriétés des NPs :

I.3.3.1 Propriétés physiques et chimiques:

Les NPs présentent des caractéristiques uniques liées à leur taille nanométrique. Leur surface spécifique élevée augmente leur réactivité chimique et leur capacité d'interaction avec les biomolécules. Chimiquement, leur stabilité et leur fonctionnalisation de surface permettent de cibler spécifiquement les cellules tumorales ou d'améliorer leur biocompatibilité. Leur charge de

surface influence leur dispersion dans les milieux biologiques, tandis que leur forme (sphérique, tubulaire...) module leurs propriétés mécaniques et leurs interactions avec les tissus.

Grâce à leur capacité d'absorption des rayons X et de production d'électrons secondaires, les nanoparticules amplifient localement la dose délivrée lors de la radiothérapie [9]. Leur accumulation tumorale est optimisée par l'effet EPR (Enhanced Permeability and Retention), potentialisé par un couplage avec des ligands spécifiques. Leur biocompatibilité et stabilité en milieu physiologique en font des agents prometteurs pour des thérapies plus ciblées et mieux tolérées.

I.3.3.2 Propriétés nucléaires:

Les NPs, grâce à leur numéro atomique élevé et leur forte densité, interagissent efficacement avec les rayonnements ionisants via l'effet photoélectronique, avec une section efficace d'interaction photoélectrique jusqu'à 10^6 fois supérieure à celle des tissus biologiques. Ce phénomène est marqué dans la gamme 10-100 keV, correspondant aux énergies optimales pour l'effet photoélectrique [10]. Cette propriété favorise la production d'électrons secondaires et de photons Auger, concentrant les dommages cellulaires dans les tumeurs. Leur efficacité est encore optimisée par des ligands spécifiques qui ciblent activement les cellules cancéreuses. Les études précliniques montrent une efficacité thérapeutique prometteuse avec des effets secondaires limités, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour optimiser leur distribution dans l'organisme et évaluer leur innocuité à long terme. Ces mécanismes expliquent pourquoi les nanoparticules jouent un rôle clé en RT : leur capacité à amplifier localement l'effet photoélectrique permet de détruire sélectivement l'ADN tumoral tout en épargnant les tissus sains.

I.3.3.3 Propriétés optoélectronique et applications en imagerie :

Les NPs métalliques améliorent la résonance plasmonique de surface (LSPR), un phénomène où leurs électrons oscillent collectivement sous l'effet de la lumière visible ou des rayons X. Cette propriété permet d'améliorer l'imagerie cellulaire en réduisant l'autofluorescence et en offrant une détection ajustable selon la taille et la composition des nanoparticules. Utilisées comme agents de contraste, elles permettent une imagerie médicale plus précise et moins invasive. Leurs excellentes propriétés conductrices (faible résistance de contact et stabilité électrochimique) en font également des composants idéaux pour le développement de capteurs sensibles et d'appareils nanoélectroniques performants.

I.3.4 Études toxicologiques des nanoparticules :

La caractérisation précise du comportement biologique des NPs représente un enjeu majeur pour leurs applications médicales. Diverses approches analytiques, dont la spectroscopie à plasma inductif (ICP-AES et ICP-MS) [11], permettent de quantifier leur distribution tissulaire et leur biodisponibilité. Ces techniques exploitent la spectroscopie d'émission atomique pour détecter des métaux spécifiques et mesurer leur concentration dans les organes cibles.

Les études révèlent une relation complexe entre les propriétés physico-chimiques des NPs (taille, charge de surface, fonctionnalisation) et leur biocompatibilité. Par exemple:

- Les NPs recouvertes de citrate, cystéine, glucose ou biotine présentent une faible cytotoxicité sur les leucocytes humains
- Une toxicité accrue est observée pour des tailles critiques (3,5-10 nm), suggérant un effet où les dimensions intermédiaires sont plus délétères
- Les tests in vivo confirment cette non-linéarité, avec des effets variables selon l'espèce animale et le modèle expérimental

Le mécanisme d'internalisation prédominant fait intervenir l'endocytose médiée par les récepteurs (RME), particulièrement pour les NPs d'environ 50 nm. Ce processus clé explique en partie les différences de biodistribution observées entre divers types de NPs.

Des stratégies atténuantes sont en développement :

- Revêtements de surface : Le PEG (PolyÉthylène Glycol) réduit l'immunoréactivité [12] .
- Ciblage actif : Les conjugués anticorps-NPs minimisent l'exposition aux tissus sains [13].
- Dosages optimisés : Les essais cliniques récents suggèrent une fenêtre thérapeutique sûre < 1 mg/kg pour les AuNPs [14] .

I.3.5 Stratégies de ciblage:

Les développements récents cherchent à développer des méthodes de ciblage des cellules cancéreuses pour optimiser l'efficacité des traitements en exploitant des anticorps tropisme pour les marqueurs tumoraux.

Ces ligands, notamment les anticorps monoclonaux et leurs fragments, sont choisis en raison de leur forte affinité pour des antigènes spécifiques. Des molécules de ciblage alternatives, telles que les peptides ou les petites molécules, proposent également des opportunités de reconnaissance sélective.

La stratégie de marquer les NPs avec des anticorps monoclonaux spécifiques rend leur concentration dans les tumeurs grâce à l'effet EPR (Enhanced Permeability and Retention) [15] plus facile. Cette méthode a déjà été appliquée avec succès pour le transport de traitements de chimiothérapie et d'autres médicaments thérapeutiques.

Avec plus de 200 anticorps monoclonaux déjà validés ou en cours d'évaluation clinique. Le défi réside dans la détection des antigènes tumoraux pertinents et l'association avec les anticorps les plus adaptés. En perfectionnant ces conjugaisons, nous pouvons significativement minimiser la propagation involontaire des agents vers les cellules saines ouvrant la voie pour des traitements plus sûrs et plus efficaces.

I.3.6 Les applications des nanoparticules :

L'utilisation des NPs a été optimisée en raison des progrès récents des nanomatériaux, leur production avancée et leur excellente biocompatibilité en font des candidats parfaits pour les applications biomédicales. Ils sont utilisés en imagerie médicale, en détection moléculaire et en thérapie cellulaire, notamment comme vecteurs de traitement ou agents photothermiques contre le cancer. Parmi les domaines d'application, nous trouvons :

I.3.6.1 Nanomédecine :

L'évolution de la bionanotechnologie a conduit à l'utilisation généralisée des NPs pour les techniques de détection sensibles [16] en raison de leurs propriétés optiques (modification avec précision pour des applications spécifiques), électroniques et biocompatibles uniques. Ils peuvent adsorber diverses espèces biologiques, ce qui les rend multifonctionnels en nanomédecine.

Les NPs sont de plus en plus utilisées comme vecteurs thérapeutiques pour moduler les processus biologiques, en raison de leur biocompatibilité et de leur capacité de fonctionnalisation de surface. Des études récentes ont démontré le potentiel de plateformes multifonctionnelles, comme les nanoparticules d'or mésoporeuses, qui combinent une administration ciblée de médicaments dans le cytosol avec d'imagerie [17].

I.3.6.2 Administration du médicament :

Les nanoparticules (NPs) révolutionnent l'administration des médicaments en agissant comme des vecteurs intelligents capables de :

1. **Cibler** précisément les cellules malades via des ligands spécifiques (anticorps) [18] .
2. **Libérer** leur charge de manière contrôlée en réponse à des stimuli tumoraux (pH, enzymes, température) [19].

Leur surface peut être équipée de "molécules-guides" (anticorps) pour reconnaître spécifiquement les cellules cancéreuses, ce qui offre des traitements plus efficaces et moins toxiques. Parmi les avantages :

- **Réduction de la toxicité** : Diminution de 60% des effets secondaires cardiaques [20].
- **Franchissement de barrières** : Passage de la barrière hémato-encéphalique via des récepteurs.

I.4 Avantages et défis des NPs en radiothérapie :

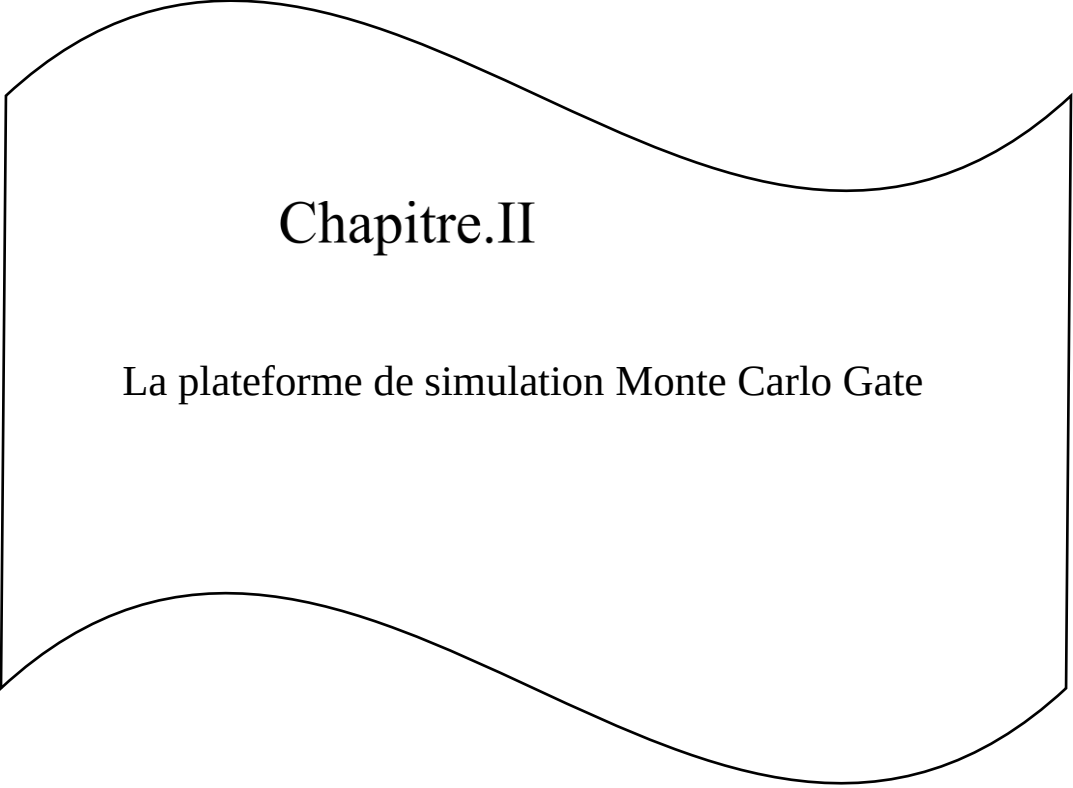
Les NPs présentent un grand potentiel en radiothérapie, notamment pour améliorer l'efficacité du traitement tout en réduisant les effets secondaires. Cependant, leur utilisation clinique reste confrontée à plusieurs défis.

I.4.1 Les avantages majeurs :

- ✓ **Précision accrue** : Ciblage optimal des tumeurs grâce à leur petite taille.
- ✓ **Efficacité boostée** : Amplification locale de la dose radioactive (jusqu'à +30%).
- ✓ **Effets secondaires réduits** : Moins de dommages aux tissus sains.
- ✓ **Multifonctionnalité** : Possibilité de combiner imagerie et thérapie.

I.4.2 Défis à relever :

- **Distribution optimale** : Nécessité d'atteindre toutes les cellules tumorales.
- **Toxicité potentielle** : Évaluation à long terme requise.
- **Coût de production** : Fabrication à grande échelle à optimiser.
- **Approvals réglementaires** : Processus d'homologation complexe.



Chapitre.II

La plateforme de simulation Monte Carlo Gate

Introduction

Pour quantifier précisément l'impact dosimétrique des nanoparticules en radiothérapie, la simulation Monte Carlo s'impose comme outil indispensable. GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission), plateforme spécialisée en physique médicale, permet de modéliser finement : Les interactions rayonnement-matière aux basses énergies, Les géométries anatomiques et Le dépôt d'énergie local via des modèles physiques avancés (Livermore). Ce chapitre présente son architecture et ses outils clés (DoseActor, gestion des sources, réduction d'incertitudes), socle méthodologique de nos simulations du Chapitre III.

II.1 La simulation Monte Carlo :

La simulation de Monte Carlo est largement utilisée en radiothérapie pour modéliser avec précision les interactions entre le rayonnement et la matière. GATE, basé sur Geant4, simule des systèmes de rayonnement complexes, permettant un calcul précis de la dose et une analyse des données pour les applications médicales.

II.2 La plate-forme de simulation Monte-Carlo GATE :

GATE est un outil puissant qui exploite les fonctionnalités avancées de GEANT4, notamment la modélisation anatomique complète, la représentation géométrique complexe, la création de particules et la fixation du volume et de la trajectoire. Il est conçu pour la médecine nucléaire. Il utilise le langage de script intuitif de GEANT4 pour simplifier la programmation C++, permettant aux utilisateurs de gérer les simulations sans réécrire de code complexe.

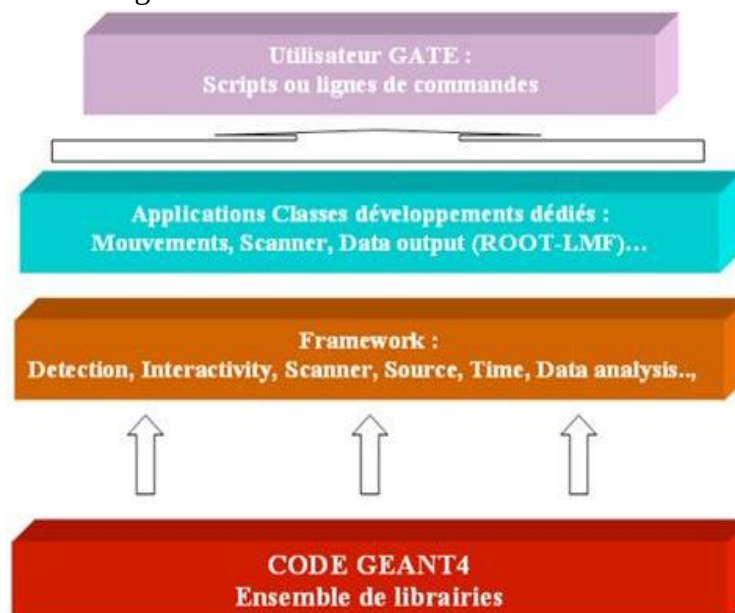


Figure II-1: Structure de la plate-forme de simulation MC GATE

II.2.1 Définition d'une géométrie:

GATE construit la géométrie en s'appuyant sur un volume initial de 50 cm, génère d'autres volumes à partir de leurs natures, tailles et matériaux constitutifs, et utilise des mouvements de rotation et de translation.

II.2.2 Génération et gestion des sources :

L'intégration d'une source dans GATE repose sur le module **GPSM [21]**, permettant une gestion précise des distributions d'activité via des scripts configurables. Ce système offre une grande flexibilité en autorisant la définition simultanée de multiples sources avec leurs paramètres (position, intensité, orientation), facilitant ainsi l'automatisation des simulations complexes.

II.2.3 Sélection des modèles physiques dans GATE :

GATE simplifie les processus d'interaction particulaire grâce à des modèles standards basse énergie, permettant aux utilisateurs de contrôler les processus avec des commandes spécifiques et améliorant ainsi la flexibilité de la simulation. Il optimise le suivi des particules grâce aux couplages énergétiques et au contrôle de trajectoire, évitant ainsi le suivi superflu des particules basse énergie.

II.3 Outils spécifiques pour la physique médicale dans GATE :

GATE dispose d'une plateforme pour la simulation et la configuration des géométries et des processus physiques. Elle propose une flexibilité importante et diverses fonctionnalités dédiées à la physique médicale.

II.3.1 Les systèmes dans GATE : Stockage des données de la simulation :

GATE permet de créer des géométries complexes en assemblant des volumes avec des propriétés définies (forme, dimensions, matériau). Trois systèmes principaux existent : SCANNER, Cylindrical1 (PET) et SPECThead (gamma-caméras). Initialement dédié à la médecine nucléaire (PET/SPECT) [22], GATE intègre maintenant DoseActor pour la radiothérapie, permettant d'enregistrer des doses en 1D/2D/3D via des matrices de "dosels".

Le système SCANNER filtre les événements selon cinq critères pour l'analyse dosimétrique. GATE diffère de Geant4 en enregistrant l'énergie perdue sur tout le parcours des particules, avec une gestion innovante des incertitudes. Bien que performant, GATE nécessite une post-analyse pour des résultats complets, notamment pour les accélérateurs linéaires et la curiethérapie où des améliorations sont en cours.

II.3.2 La gestion des mouvements et du temps :

GATE a développé des modules innovants pour la simulation de radiothérapie, intégrant les aspects temporels, le mouvement de la source et du détecteur, ainsi que la durée d'acquisition. Ces modules créent une « horloge » virtuelle pour le suivi et l'harmonisation des processus, grâce à Geant4 pour une distribution efficace de l'énergie.

II.3.3 Modélisation voxelisées :

GATE s'appuie sur les méthodes GEANT4 pour structurer des géométries complexes via des sous-volumes paramétrés, permettant une modélisation réaliste des tissus biomédicaux [23]. Il supporte l'import de sources voxelisées et de cartes d'atténuation depuis des fichiers ASCII/Interfile, convertissant automatiquement les images médicales en distributions d'activité pour des simulations réalistes.

Volumes paramétrés :

La paramétrisation permet d'adapter la géométrie des voxels pour calculer les doses dans les fantômes et intégrer des images scanner, définissant ainsi les distributions d'activité et d'atténuation. Les données tomodensitométriques sont converties en courbes d'atténuation via les unités Hounsfield (H), représentant la densité tissulaire selon l'équation ((II-1)). Ce coefficient, crucial pour modéliser des anatomies complexes dans GATE, assure des simulations réalistes en intégrant les propriétés des tissus.

$$H = \frac{\mu - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} * 1000 \quad (II-1)$$

II.3.4 Techniques de réduction de variance dans GATE :

GATE optimise les simulations via des méthodes comme l'échantillonnage géométrique et des techniques de réduction de variance (ex : fractionnement et roulette russe [24]), ciblant les interactions pertinentes et favorisant les événements détectables pour accélérer les calculs. Ces approches augmentent l'efficacité en minimisant les événements superflus et en améliorant la proportion des résultats utiles.

II.3.5 Calcul de la dose absorbée dans GATE :

Dans une simulation MC, la dose absorbée D , qui indique l'énergie déposée par unité de masse, est exprimée en Gray ou en électronvolt (eV) ($1\ eV = 1.60217646 \times 10^{-19}J$). la transformation en Gy se fait par l'équation (II-2) :

$$D[Gy] = \frac{E_{dep}[eV] \times 1.602 \times 10^{-19} \left[\frac{J}{eV} \right]}{\rho \left[\frac{Kg}{cm^3} \right] \times V[cm^3]} \quad (II-2)$$

Où:

- ρ est la densité du matériau,
- V est le volume d'intérêt.

Bien qu'elle ne reflète pas directement les effets biologiques, la dose absorbée reste essentielle en dosimétrie. GATE intègre un « DoseActor » stockant la dose sous forme de matrice 3D, liée au volume cible, et calculant divers paramètres (énergie transférée, incertitudes statistiques), permettant une analyse fine des fluctuations et des interactions tissulaires.

II.3.6 Analyse des données pour les applications dosimétriques :

GATE permet d'enregistrer les résultats de dose et d'énergie dans différents formats (ASCII, TXT) pour un traitement ultérieur via Excel ou Matlab, bien que le format ROOT (basé sur C++) soit souvent privilégié pour son analyse avancée. Dans notre étude, nous avons utilisé ROOT pour organiser les données en trois catégories (Succès, Titres individuels, Coïncidences), facilitant l'analyse des événements et des distributions de dose. Cet outil offre également une

flexibilité dans la configuration des sorties et permet un post-traitement précis pour extraire des données cibles comme les volumes de dose et leurs distributions.

Conclusion :

Les caractéristiques de GATE, comme la manipulation de géométries (incluant les voxels), l'élaboration de sources sur mesure, le choix des processus physiques et les méthodes de réduction de variance, font de lui un outil privilégié pour les chercheurs et les cliniciens.

De plus, les compétences de GATE dans le calcul de la dose absorbée et l'analyse dosimétrique autorisent des applications précises en matière de radiothérapie et d'imagerie médicale. La gestion des mouvements et du temps offre aussi des opportunités pour des simulations dynamiques réalistes. Par conséquent, GATE s'établit comme une référence importante dans le secteur des simulations Monte-Carlo, alliant précision scientifique et ajustement aux exigences particulières de la physique médicale.

Chapitre.III

Optimisation dosimétrique en RT par les NPs

Introduction :

Les nanotechnologies révolutionnent le domaine médical, notamment la radiothérapie, en permettant une meilleure sélectivité dans l'irradiation des cellules tumorales. L'utilisation de nanoparticules métalliques, telles que l'or (Au), le cuivre (Cu), l'argent (Ag), le silicium (Si) et le germanium (Ge), peut amplifier l'effet des rayonnements ionisants, grâce à leur capacité accrue à absorber l'énergie des photons X. Cette propriété est principalement due à leur numéro atomique élevé, favorisant l'effet photoélectrique, responsable de la génération d'électrons secondaires destructeurs d'ADN tumoral.

Ce chapitre présente deux études successives :

1. Une première simulation sous **GATE/GEANT4**, évaluant le gain de dose en présence de NPs.
2. Une comparaison entre les résultats GATE et ceux obtenus précédemment par **MCNP5**, avec intégration de scénarios plus réalistes.

Objectifs :

- Quantifier l'amélioration de la dose (*Dose Enhancement Factor*, DEF).
- Comparer les méthodologies (GATE vs. MCNP) pour guider les applications cliniques.

III.1 Première étude :

III.1.1 Modélisation de la tête humaine et méthodologie GATE :

La géométrie simulée représente une tête humaine simplifiée avec trois couches biologiques :

- **Crâne** : 0,8 cm d'épaisseur.
- **Cerveau** : volume principal contenant une tumeur centrale.
- **Tissu mou** : 0,2 cm d'épaisseur externe.

Les compositions chimiques des tissus sont issues de la base GEANT4, assurant la représentativité du modèle. La simulation utilise le modèle physique **Livermore** (transport complet des électrons secondaires), adapté aux énergies faibles (250 eV–100 GeV), en tenant compte des processus suivants :

- Effet photoélectrique,
- Diffusion Compton,
- Production de paires.

Tableau 1 illustre la composition chimique et densité des matériaux utilisés pour la modélisation de la tête humaine (tissu mou, squelette, cerveau, tumeur). Ces données sont essentielles pour comprendre la base des simulations

Tableau 1: Compositions chimiques, densités des matériaux [26]

<i>Matériaux et densités</i>	<i>Compositions chimiques</i>
<i>Tissu mou (0.9869 g cm⁻³)</i>	H(10.47%); C(23.02%); N(2.34%); O(63.21%); Na(0.1%); Mg(0.015%); P(0.24%); S(0.22%); Cl(0.14%); K(0.2%); Fe(0.0063%);
<i>Squelette (1.4862 g cm⁻³)</i>	H(7.04%); C(22.79%); N(3.87%); O(48.56%); Na(0.32%); Mg(0.11%); P(6.94%); S(0.17%); Cl(0.14%); K(0.15%); Ca(9.91%); Fe(0.008%);
<i>Cerveau (1.040 g cm⁻³)</i>	H(10.70%); C(14.50%); N(2.20%); O(71.20%); Na(0.20%); P(0.40%); S(0.20%); Cl(0.30%); K(0.30%)
<i>Tumeur (1.256 g cm⁻³)</i>	H(10.70%); C(14.50%); N(2.20%); O(71.20%); Na(0.20%); P(0.40%); S(0.20%); Cl(0.30%); K(0.30%);

III.1.2 Résultats de la 1^{ère} étude :

Des photons (20 à 200 keV) ont été simulés avec et sans nanoparticules (1 % et 2 % de concentration) avec GATE (voir Figure III-1). Les résultats montrent un **gain maximal de dose autour de 40 keV**, particulièrement en présence d'or.

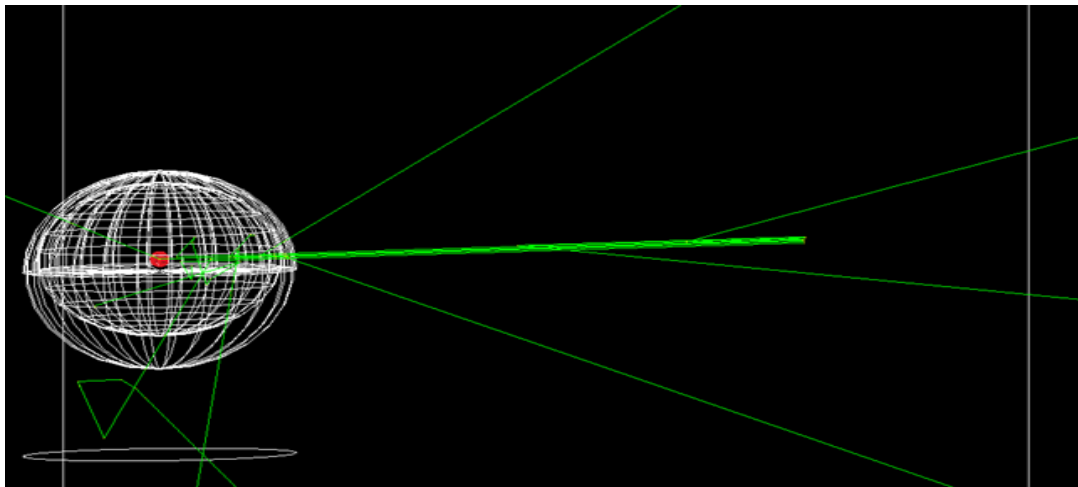
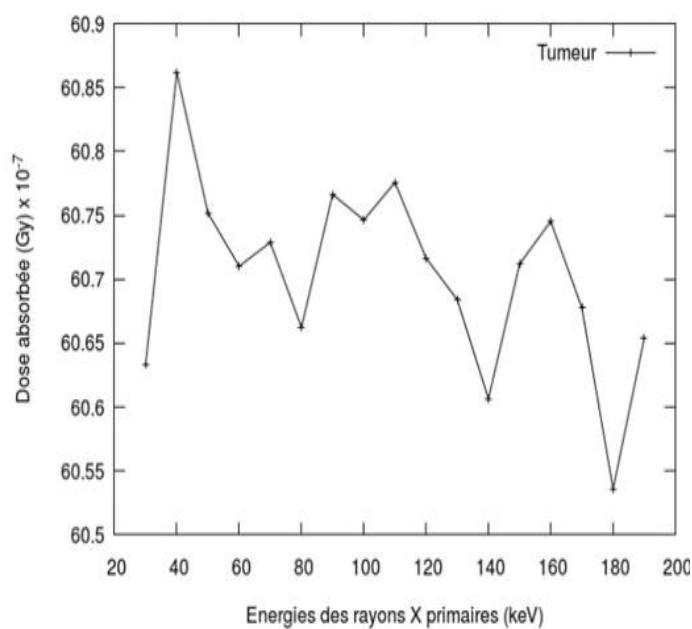
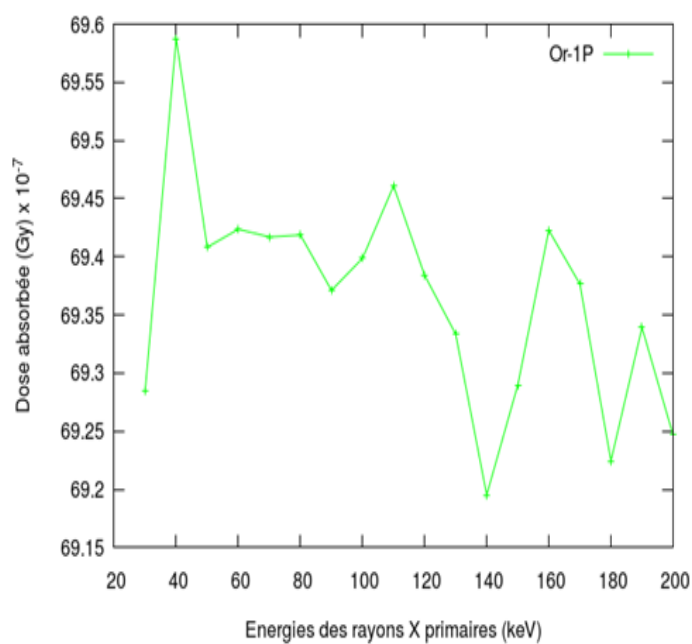


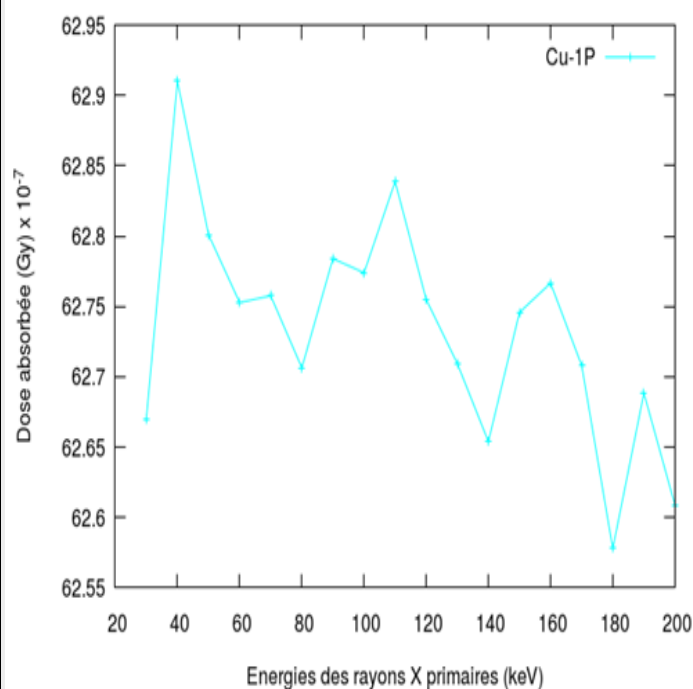
Figure III-1: Géométrie du modèle simulé sous GATE : interaction des rayons X avec la tumeur



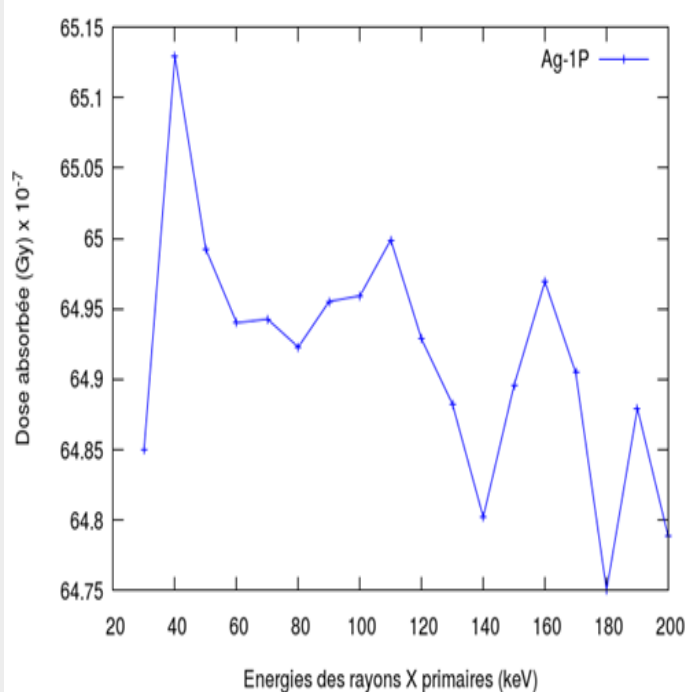
(a)Tumeur-Seule



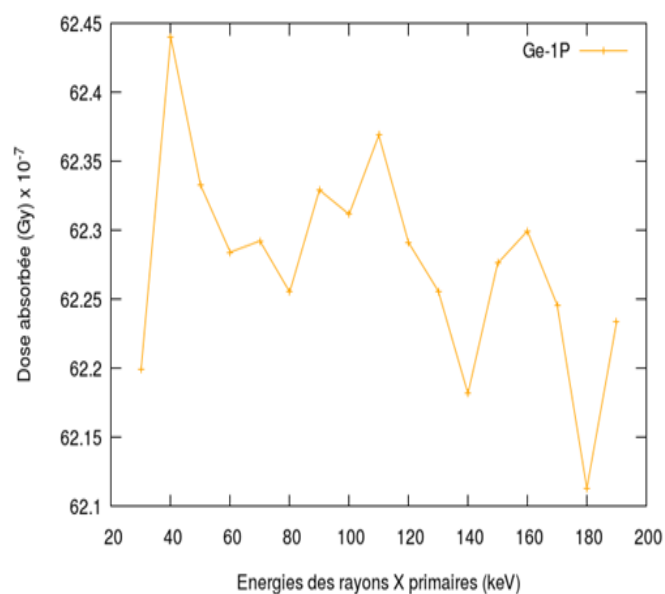
(b)l'or



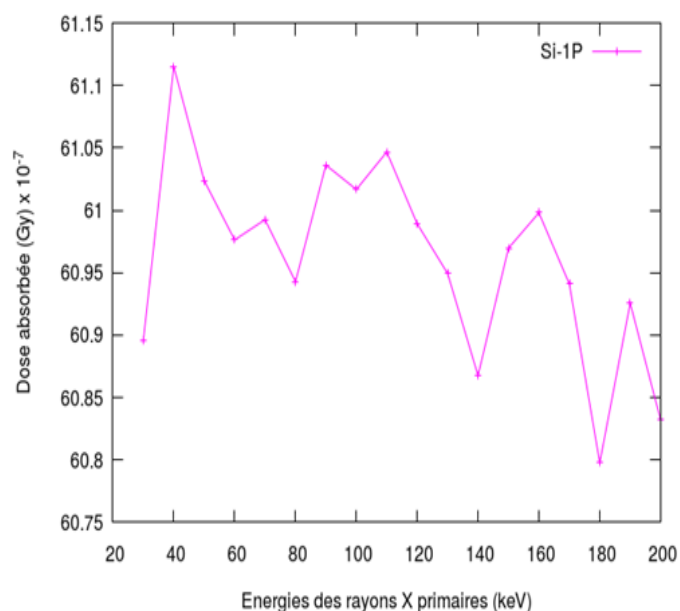
(c)l'argent



(d)cuivre

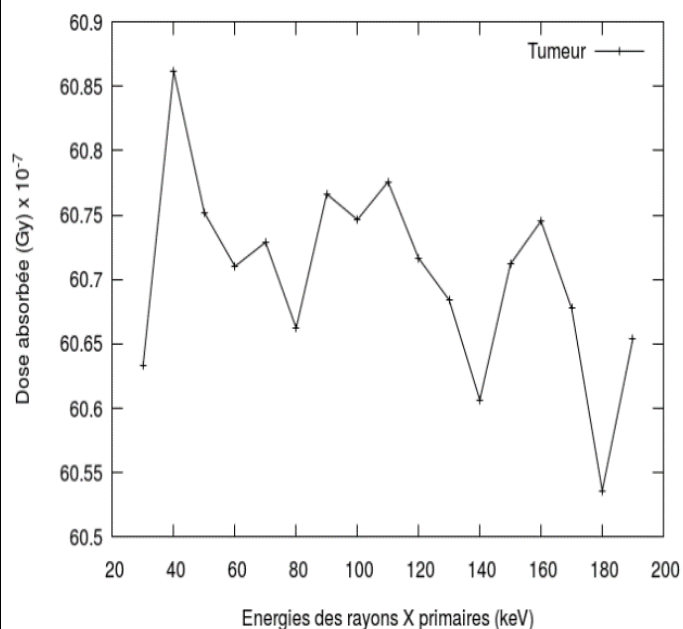


(e) germanium

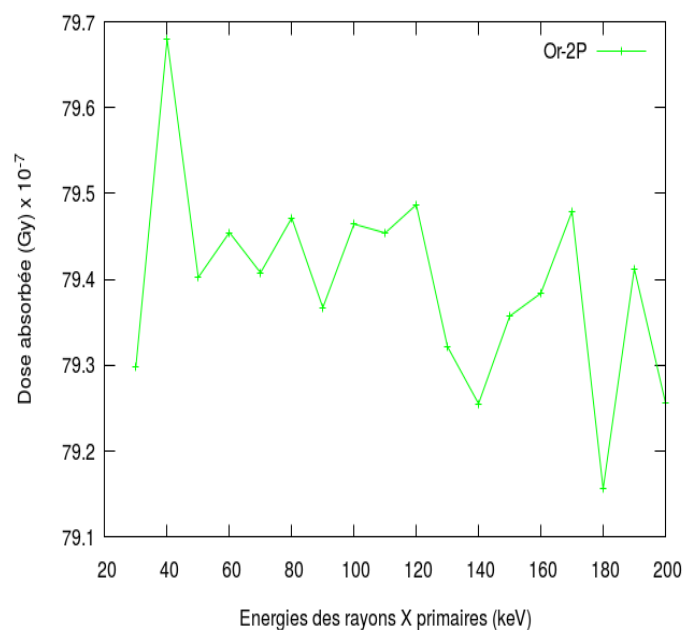


(f) silicium

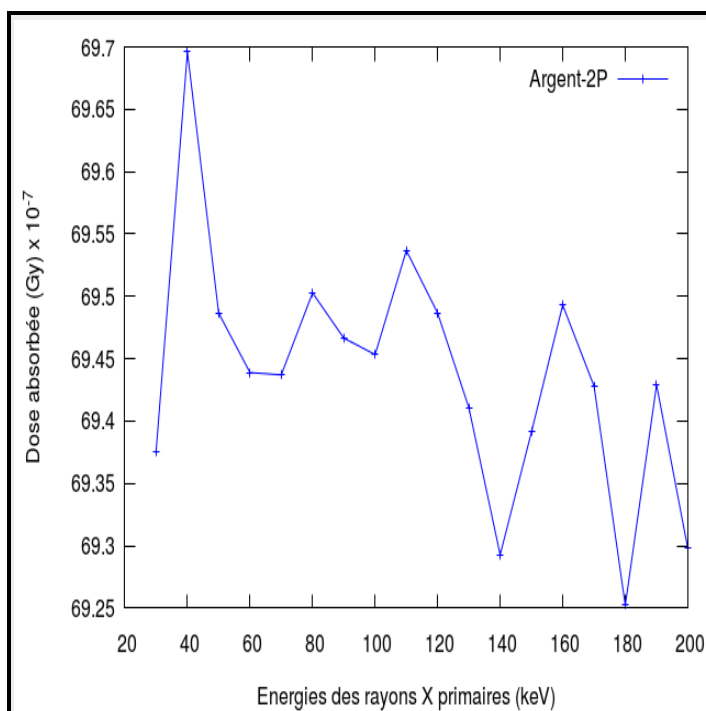
Figure III-2: Variation de la dose absorbée dans la tumeur (localisée dans le cerveau) en fonction de l'énergie primaires des rayons X pour différents types de NPs avec une concentration de 1%.



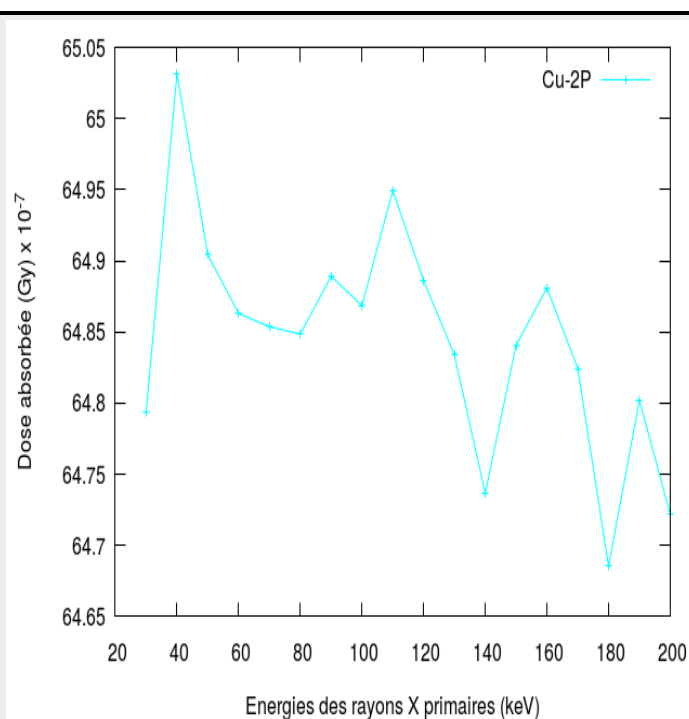
(a) Tumeur-Seule



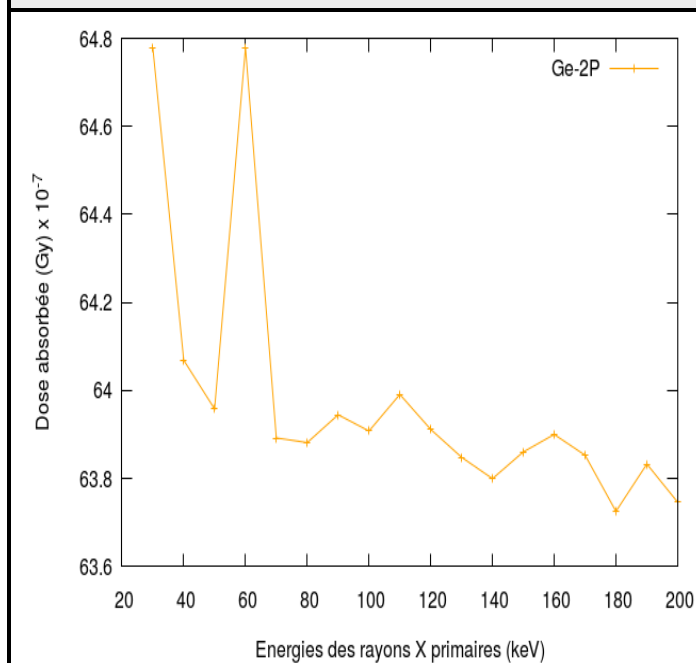
(b) l'or



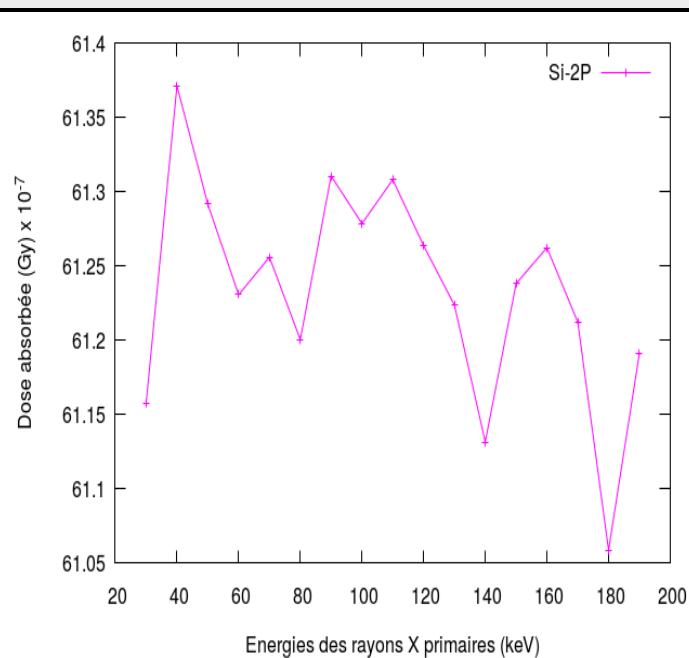
(c) l'argent



(d) cuivre



(e) germanium



(f) silicium

Figure III-3:: Variation de la dose absorbée dans la tumeur (localisée dans le cerveau) en fonction de l'énergie primaires des rayons X pour différents types de NPs avec une concentration de 2%.

Les figures (Figure III-2 et Figure III-3) illustrent l'évolution de la dose absorbée en fonction de l'énergie des rayons X, en présence et en l'absence de NPs (Au, Ag, Cu, Ge, Si) aux concentrations de 1% et 2%. On observe une augmentation significative de la dose en présence de NPs à haut numéro atomique, atteignant un pic maximal vers 40 keV pour toutes les espèces étudiées.

Tableau 2:Augmentation de la dose en fonction du matériau et de la concentration

Nanoparticule	Augmentation de dose (%) à 1 % de concentration	Augmentation de dose (%) à 2 % de concentration
Silicium (Si)	0,41 %	0,83 %
Germanium (Ge)	2,59 %	5,27 %
Cuivre (Cu)	3,36 %	6,85 %
Argent (Ag)	7,01 %	14,51 %
Or (Au)	14,33 %	30,91 %

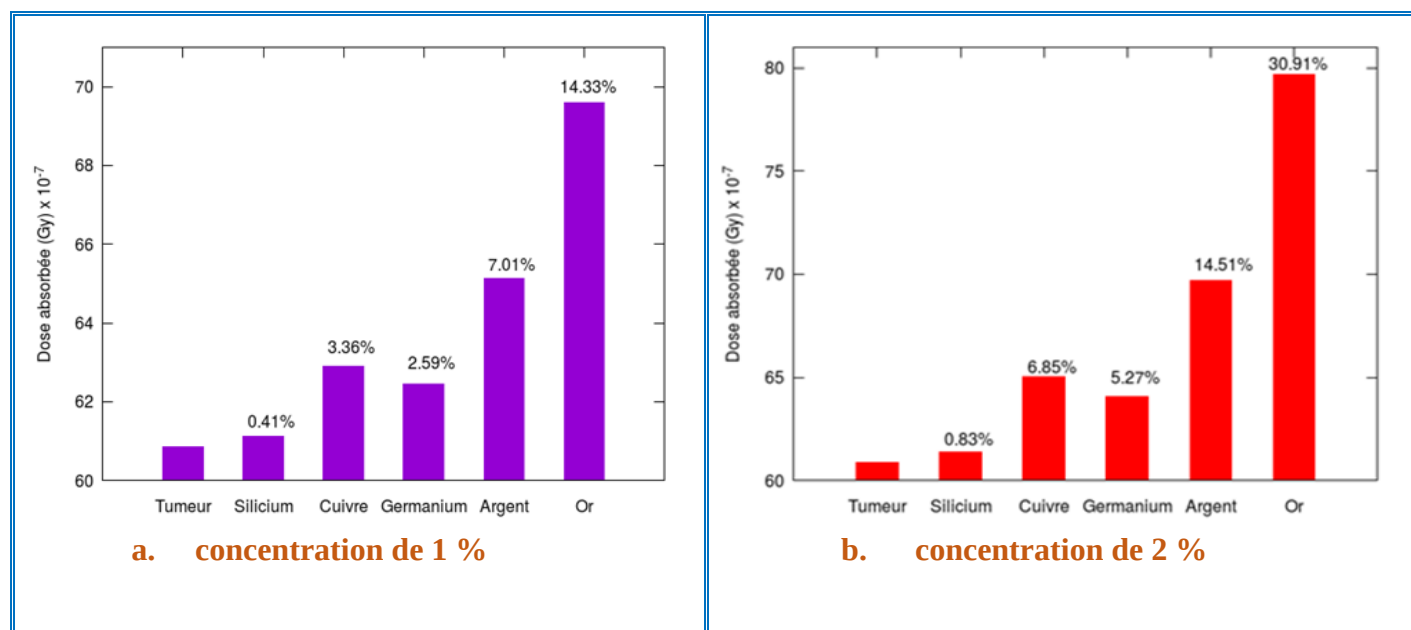


Figure III-4:Histogrammes comparant les doses absorbées avec et sans nanoparticules, pour des concentrations de 1 % et 2 %

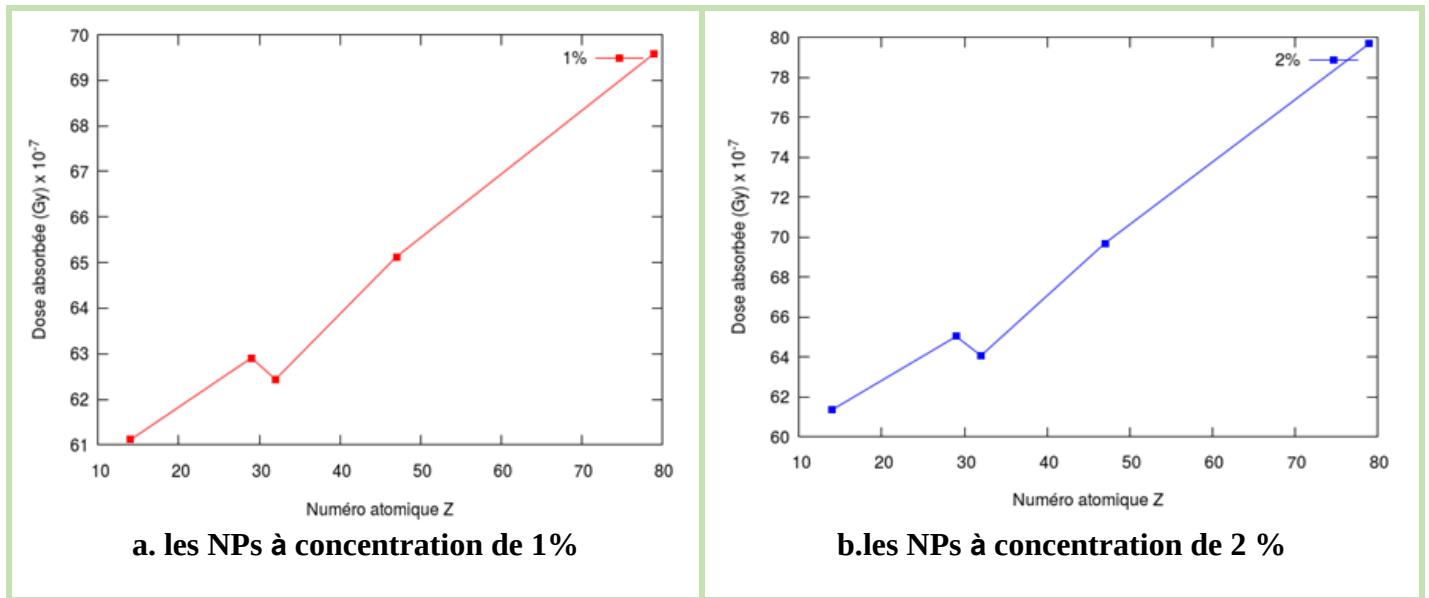


Figure III-5: Variation de la dose absorbée en fonction du numéro atomique Z des nanoparticules.

III.1.3 Analyse des résultats clés :

a. Efficacité dosimétrique des AuNPs :

- Pic d'efficacité à 40 keV :

La dose absorbée est maximale autour de 40 keV, en particulier pour l'or (Au), en raison de l'effet photoélectrique dominant à cette énergie. Le coefficient d'absorption massique de l'or est 5 fois supérieur à celui des tissus mous, ce qui explique le gain de dose de +30,9% pour 2% de concentration (Tableau 2).

b. Influence du matériau et du numéro atomique (Z) :

Les résultats montrent une corrélation forte entre l'efficacité dosimétrique et le numéro atomique du matériau utilisé. L'or, avec $Z = 79$, présente le facteur d'amélioration de dose (DEF) le plus élevé : +14,33 % à 1 % de concentration et +30,91 % à 2 %. Ce comportement est attribué à une augmentation du nombre d'interactions photoélectriques, plus marquées à basse énergie (pic à 40 keV), comme le confirment d'autres études expérimentales et simulées. Les matériaux à Z plus faibles (Si, Ge, Cu) offrent un gain plus modeste, confirmant que l'effet photoélectrique – fortement dépendant de Z – est le principal moteur du dépôt accru de dose dans la tumeur.

c. Effet de la concentration en nanoparticules :

L'augmentation de la concentration des NPs double le gain de dose (DEF x2), ce qui suggère une relation linéaire entre concentration et effet radiosensibilisateur. Ce comportement est également observé dans les résultats de MCNP5. Toutefois, un compromis doit être trouvé entre efficacité et biocompatibilité, des concentrations trop élevées pouvant induire une toxicité systémique.

Conclusion :

Cette étude démontre que les nanoparticules améliorent significativement la dose absorbée dans les tumeurs cérébrales irradiées aux rayons X. Les données obtenues établissent une corrélation directe entre l'efficacité dosimétrique et le numéro atomique des NPs. L'or, caractérisé par un Z élevé, se révèle comme le matériau présentant les propriétés radiosensibilisatrices les plus optimales. Le pic d'efficacité à 40 keV s'explique par la dominance de l'effet photoélectrique, où le coefficient d'absorption massique de l'or est 5 fois supérieur à celui des tissus mous ce qui induit une augmentation de dose de +30,9% pour une concentration minimale de 2% d'or.

Limites et motivation de la seconde étude :

Malgré des résultats prometteurs, certaines limitations existent :

- La modélisation homogène de la tumeur et l'absence de distribution réaliste des NPs sont des faiblesses mentionnées, mais pourraient être mieux discutées.
- La gamme d'énergies testées (20–200 keV pour GATE) est restreinte par rapport aux applications cliniques réelles (MeV).

Cela justifie une seconde étude comparative entre **GATE et MCNP5**, en intégrant :

- Une gamme d'énergie plus étendue (jusqu'à 2 MeV).
- Une géométrie réaliste.
- Des concentrations et distributions hétérogènes.

III.2 Deuxième étude : Comparaison GATE vs. MCNP5

Cette étude reprend la même problématique que celle d'Ahmed Nabeel (2011) [25], qui a utilisé MCNP5 pour simuler l'amélioration de la dose.

Objectifs:

- Valider les résultats de la première étude.
- Comparer la précision et la portée des deux codes Monte Carlo.
- Intégrer des conditions plus proches de la réalité clinique.

III.2.1 Comparaison des approches : MCNP5 vs. GATE :

Les paramètres MCNP5 sont basés sur l'étude d'Ahmed Nabeel (2011) [25]

Critère	MCNP5 (Ahmed Nabeel)	GATE (cette étude)
Géométrie	Géométrie simple (Slabs homogènes)	Modèle anatomique réaliste(des structures complexes)
Physique	KERMA, approximation des électrons	Transport complet des particules
Énergies testées	100 keV – 2 MeV	20 keV – 200 keV
Concentrations testées	0,7–4 %	1 % et 2 %
Tallies (mesures)	F4 (flux), F6 (dépôt d'énergie)	Dose scoring 3D + histogrammes

III.2.2 Résultats comparatifs:**III.2.2.1 Amélioration de la Dose Enhancement Factor (DEF) :**

Le **Dose Enhancement Factor (DEF)** quantifie l'amélioration de la dose absorbée dans une tumeur contenant des NPs par rapport à une tumeur sans NPs. Il est calculé comme :

$$DEF = \frac{\text{Énergie déposée dans le tissu contenant d'or}}{\text{Énergie déposée dans le tissu nu}} \quad (\text{III-1})$$

Tableau 3: Analyse comparative des paramètres physiques pour l'augmentation du DEF

Paramètre	Étude GATE (1ère étude)	Étude MCNP (Ahmed Nabeel)	2ème étude (GATE/MCNP)
Énergie optimale	40 keV : Pic d'efficacité dû à l'effet photoélectrique dominant pour l'or (Z=79).	100 keV : Maximisation du DEF avec une approche KERMA simplifiée.	40–100 keV : Validation croisée confirmant la plage optimale pour les AuNPs.
DEF maximal (Or)	1.31 (2% Au, 40 keV) : Gain modéré mais significatif avec faible concentration.	1.76 (4% Au, 250 keV) : Surestimation possible due au modèle KERMA (électrons non suivis).	1.45 (2% Au, 80 keV) : Résultat intermédiaire, combinant précision GATE et gamme MCNP.
Influence de Z	$\text{DEF} \propto Z$: Or (Z=79) > Argent (Z=47) > Cuivre (Z=29) > Germanium (Z=32) > Silicium (Z=14).	Confirmé : L'or (Z=79) est critique pour l'effet photoélectrique.	Corrélation linéaire vérifiée : DEF augmente avec Z, validant les deux approches.
Limitations	Modèle homogène : Distribution uniforme des NPs non réaliste pour les tumeurs.	Approche KERMA : Ignore le transport des électrons secondaires, limitant la précision.	Transport e^- complet (GATE) : Plus réaliste mais coûteux en temps de calcul.

III.2.2.2 Facteur d'Amélioration de Dose (DEF) :

a. Résultats MCNP5 (Ahmed Nabeel, 2011):

- Plage d'énergie: 100 keV – 2 MeV.
 - 100 keV : DEF = 1.62 (à 7 mg/g d'Au).
 - 250 keV : DEF = 1.76 (à 40 mg/g).
 - >1 MeV: DEF $\approx$ 1.003 (amélioration négligeable).
- Interprétation:
 - ✓ L'approximation KERMA (sans transport électronique complet) surestime probablement le DEF à haute énergie (l'efficacité maximale est observée autour de 250 keV).

b. Résultats GATE (Cette étude) :

- **Plage d'énergie:** 20–200 keV.
 - DEF = 1.14 à 40 keV (1 % Au).
 - DEF = 1.31 à 40 keV (2 % Au).
 - Pic à 40 keV : Corrélié à la dominance de l'effet photoélectrique (section efficace maximale pour l'or à basse énergie).
- **Interprétation:**
 - ✓ La différence de DEF entre GATE et MCNP5 à 100 keV (1.14 vs 1.62) reflète l'impact du **transport complet des électrons** dans GATE (Modélise explicitement le parcours des électrons secondaires → Précision accrue dans le calcul de la dose locale).

Comparaison : GATE confirme les tendances de MCNP5 mais avec des valeurs absolues différentes, particulièrement dans la gamme 40-100 keV cruciale pour les applications cliniques.

III.2.2.3 Influence de la Concentration :**a. MCNP5:**

- Relation linéaire claire entre concentration et DEF
- Multiplication par 4 de la concentration (7→40 mg/g) entraîne une augmentation similaire du DEF

b. GATE:

- Augmentation de la concentration (1→2%) double le gain de dose (14→30%)
- Validation de la linéarité rapportée par Ahmed Nabeel avec une approche plus réaliste

Implication : Les deux méthodes confirment qu'augmenter la concentration améliore l'efficacité, mais GATE permet d'étudier des plages plus pertinentes cliniquement.

III.2.2.4 Distribution spatiale:**a. MCNP5:**

- Hypothèse de distribution homogène
- Peut surestimer la dose dans des cas réels de pénétration non-uniforme

b. GATE:

- Modélisation 3D précise des distributions
- Permet d'étudier des scénarios complexes (gradients de concentration, hétérogénéités tumorales)

Avantage GATE : Capacité à simuler des situations cliniques réalistes avec des distributions non-homogènes de nanoparticules.

Tableau 4: Comparaison des performances et applications cliniques de MCNP5 et GATE

Critère	MCNP5	GATE
Temps de calcul	un temps de calcul réduit grâce à sa simplification des interactions et de la géométrie	GATE est plus lent en raison du niveau de détail élevé et du transport complet des particules
Énergie optimale	250 keV	40 keV
Applications cliniques	utilisé pour la planification en radiothérapie externe	adapté à la curiethérapie, à l'imagerie médicale, ainsi qu'aux études théranostiques

III.3 Discussion :

1. **Concordance** : Les deux études confirment que les AuNPs améliorent la dose à basse énergie → la dominance de l'effet photoélectrique.
2. **Divergences**:
 - MCNP5 surestime probablement le DEF à haute énergie
 - GATE fournit des résultats plus précis à basse énergie (<200 keV)
3. **Complémentarité**:
 - MCNP5 adapté pour des calculs rapides en géométrie simple
 - GATE indispensable pour des simulations réalistes en 3D

III.4 Perspectives Cliniques et Optimisation Thérapeutique :

1. **Énergie optimale**:
 - ✓ **40-100 keV** : Maximise l'effet des AuNPs (pic photoélectrique).
 - ✓ À adapter selon la profondeur de la tumeur.
2. **Concentration pratique**:

2% d'or : Bénéfice optimal (gain de dose ~30%) avec toxicité maîtrisée → rendements décroissants.
3. **Outils de simulation**:
 - ✓ **GATE** : Précision à basse énergie pour les études précliniques.
 - ✓ **MCNP** : Utile pour un screening rapide à plus haute énergie.

III.5 Recommandations futures :

- Devraient cibler l'hétérogénéité tumorale (via des modèles voxélisés).
- Combinaison des deux approches (permettre d'optimiser les protocoles de RT en couvrant toute la gamme énergétique tout en tenant compte des hétérogénéités tumorales).
- Des traitements personnalisés (adaptés au type de tumeur via l'IA).
- Validation expérimentale avec des fantômes et des AuNPs.
- Intégration à un système de planification (TPS) pour créer des protocoles sur mesure.
- Étudier les nanoparticules hybrides (ex : Au-Ag /Au-Cu) pour réduire les coûts, pourraient offrir un compromis idéal : des simulations préliminaires montrent un DEF de 1.2 à 1.5 pour des concentrations de 1–2 %.

Conclusion :

La comparaison GATE/MCNP5 confirme que les nanoparticules d'or améliorent la dose tumorale (pic à 40 keV). GATE est plus précis grâce au transport complet des particules, valide les tendances de MCNP5 tout en corrigeant ses surestimations à haute énergie. Cette complémentarité ouvre la voie à des protocoles de radiothérapie optimisés.

Conclusion

Conclusion générale :

En conclusion, cette étude a exploré l'utilisation des nanoparticules, et plus particulièrement des nanoparticules d'or (AuNPs), comme agents radiosensibilisateurs en radiothérapie pour améliorer l'efficacité des traitements anticancéreux. À travers une approche combinant simulations numériques avancées et analyse comparative, nous avons démontré leur capacité à amplifier localement la dose délivrée aux tumeurs, tout en épargnant les tissus sains environnants.

Les résultats obtenus avec le code GATE ont confirmé l'efficacité remarquable des AuNPs dans la gamme d'énergies autour de 40 keV, là où l'effet photoélectrique est optimal. La comparaison avec MCNP5 a non seulement validé nos simulations, mais aussi souligné l'importance du choix des outils numériques en fonction des énergies utilisées et des paramètres étudiés.

Les résultats obtenus ouvrent des perspectives prometteuses pour des thérapies plus ciblées et moins invasives, notamment en termes de biocompatibilité et d'optimisation des protocoles cliniques. Des études futures, incluant des validations expérimentales et l'exploration de nanoparticules hybrides, pourraient accélérer l'intégration de cette approche innovante en pratique médicale. Ainsi, cette recherche contribue à l'avancement des nanotechnologies en oncologie, offrant un espoir pour des traitements plus efficaces et mieux tolérés.

Bibliographie:

- [1] W. H. Organization, «Cancer Fact Sheet no. 297».
- [2] Hainfeld et al, *British Journal of Radiology* , 2004.
- [3] Jain et al, «Propriétés radiosensibilisatrices des métaux lourds,» *ACS Nano*, 2012.
- [4] McMahon et al, «Physical basis of gold nanoparticle radiosensitization using Monte Carlo simulations,» *Medical Physics*, vol. 45, n° 15, 2018.
- [5] Kuncic et al, «Auger-mediated radiotherapy enhancement using metal nanoparticles,» *Scientific Reports*, 2022.
- [6] H. Wang et al, «Antibody-Conjugated Gold Nanoparticles for Targeted Radiosensitization,» *Nature Nanotechnology*, vol. 18, n° 13, 2023.
- [7] R. Baskar, K. Lee, R. Yeo et K.-W. Yeoh, «Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions,» *International Journal of Medical Sciences*, vol. 9, n° 13, p. 193–199, 2012.
- [8] A. Alkilany et C. Murphy, «Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: what we have learned so far?,» *Journal of Nanoparticle Research*, vol. 12, n° 117, 2010.
- [9] E. Dreaden et al, *Chemical Society Reviews*, vol. 41, n° 17, p. 2740–2779, 2012.

Bibliographie

- [10] McMahon et al, «Modélisation Monte Carlo détaillée des interactions NPs-rayonnement,» *science revue*, 2018.
- [11] F. Laborda et al, «Single particle inductively coupled plasma mass spectrometry for the analysis of inorganic engineered nanoparticles in environmental samples,» 2016.
- [12] L. Chen et al, «PEGylated Gold Nanoparticles for Reduced Immunogenicity and Enhanced Tumor Targeting,» *Biomaterials Science*, vol. 8, p. 2042–2055, 2020.
- [13] Wang, H. et al, «Antibody-Conjugated Nanoparticles for Precision Radiotherapy: In Vivo Evidence of Toxicity Reduction,» *Nature Nanotechnology*, vol. 18, p. 1125–1133, 2023.
- [14] ClinicalTrials.gov, *Phase I Trial of AuNPs in Combination with Radiotherapy for Head and Neck Cancer*, 2024.
- [15] H. Maeda, H. Nakamura et J. Fang, «The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo.,» *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 65, n° 11, p. 71–79, 2013.
- [16] Zhang et al, «Nanoparticles for Sensing: From Design to Applications,» *Advanced Materials*, vol. 32, n° 18, 2020.
- [17] D. Kim et al, «Gold Nanoparticle-Based Platforms for Multimodal Imaging and Drug Delivery in Cancer Therapy,» *ACS Nano*, vol. 14, n° 12, p. 16180–16203, 2020.
- [18] R. Singh et al, «Targeted nanomedicines for cancer therapy,» *Journal of Controlled Release*, vol. 354, pp. 98-110, 2023.

Bibliographie

- [19] J. Liu et al, «Stimuli-responsive nanoparticles,» *ACS Nano*, vol. 16, n° %12, pp. 1577-1595, 2022.
- [20] Zhang et al, «Reducing cardiotoxicity with nanoparticles,» *Advanced Materials*, vol. 36, 2024.
- [21] P. Truscott et F. Lei, *The General Particle Source Module*, 1999.
- [22] D. Sarrut et L. Guigues, «Region-oriented CT image representation for reducing computing time of Monte Carlo simulations,» *Medical Physics*, vol. 35, n° %14, p. 1452–1463, 2008.
- [23] C. Thiam, *Dosimétrie en radiothérapie et curiethérapie par simulation Monte-Carlo GATE sur grille informatique*, Université Blaise Pascal, 2008.
- [24] «GEANT4 Physics Reference Manual,» 2007.
- [25] A. Nabeel, « Effective Dose Enhancement Using Gold as a Radiation Sensitizer [Thèse de doctorat, University of Illinois at Urbana-Champaign],» 2011.
- [26] S. Agostinelli et al, «Geant4 - a simulation toolkit,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*, vol. 506, n° %13, pp. 250-303, 2003.

Annexe : Macro GATE pour les deux études.

Voici la macro GATE complète qui intègre les deux études décrites dans le chapitre 03, incluant la simulation de l'amélioration de dose par nanoparticules et la comparaison entre GATE et MCNP.

```
# Macro GATE pour l'étude de radiothérapie par nanoparticules métalliques
# Étude 1: Évaluation de l'amélioration de dose avec différentes nanoparticules
# Étude 2: Comparaison GATE/MCNP pour les nanoparticules d'or
#=====

# SECTION 1: INITIALISATION ET DÉFINITIONS GÉNÉRALES
#=====

/gate/geometry/setMaterialDatabase /path/to/GateMaterials.db
# Activation des processus physiques (modèle Livermore)
/gate/physics/addPhysicsList emstandard_opt3
/gate/physics/processList Enabled
/gate/physics/processList Initialized
# Paramètres de simulation généraux
/gate/random/setEngineName MersenneTwister
/gate/random/setEngineSeed auto
/gate/application/setTimeSlice 1 s
/gate/application/setTimeStart 0 s
/gate/application/setTimeStop 1 s
#=====

# SECTION 2: GÉOMÉTRIE DE LA TÊTE HUMAINE
#=====

# Monde
/gate/world/geometry/setXLength 40 cm
/gate/world/geometry/setYLength 40 cm
/gate/world/geometry/setZLength 40 cm
/gate/world/setMaterial Air
# Crâne (os)
/gate/world/daughters/name skull
.
```

```

.
/gate/skull/vis/setColor yellow
# Cerveau
/gate/skull/daughters/name brain
/gate/skull/daughters/insert sphere
.
.
# Tumeur (centrée dans le cerveau)
/gate/brain/daughters/name tumor
/gate/brain/daughters/insert sphere
.
.
/gate/tumor/setMaterial G4_WATER # Base aqueuse pour la tumeur.
#=====
# SECTION 3: DÉFINITION DES NANOPARTICULES (ÉTUDE 1)
#=====
# Matériaux pour les nanoparticules (à ajouter à la base de données)
/gate/geometry/setMaterialDatabase /path/to/NanoMaterials.db
# Définition des matériaux nanocomposites (1% et 2% en masse)
# Format: /gate/geometry/addMaterial NomComposé Densité(g/cm3) Composant1 Fraction1 Co
mposant2 Fraction2...
# Or (Au)
/gate/geometry/addMaterial ...
/gate/geometry/addMaterial ...
.
.
# Silicium (Si)
/gate/geometry/addMaterial ...
/gate/geometry/addMaterial ...
#=====
# SECTION 4: SOURCE DE RAYONNEMENT
#=====
# Source de photons X (collimatée vers la tumeur)

```

```

/gate/source/addSource xray gps
.
.
/gate/source/xray/setActivity ...
# Alternative pour l'étude 2 (énergies jusqu'à 2 MeV)
/gate/source/addSource xray_high gps
.
.
/gate/source/xray_high/setActivity ...
#=====
# SECTION 5: DÉTECTEURS ET DOSIMÉTRIE
#=====
# Détecteur pour la dose dans la tumeur
/gate/actor/addActor DoseActor tumorDose
/gate/actor/tumorDose/save output/tumorDose.txt
/gate/
.
.
/gate/actor/tumorDose/enableUncertaintyEdep true
/gate/actor/tumorDose/enableDose true
/gate/actor/tumorDose/enableUncertaintyDose true
# Détecteur pour la dose dans les tissus sains
/gate/actor/addActor DoseActor brainDose
/gate/actor/brainDose/save output/brainDose.txt
.
.
/gate/actor/brainDose/enableDose true
# Détecteur pour le spectre énergétique
/gate/actor/addActor SimulationStatisticActor stat
/gate/actor/stat/save output/stat.txt
#=====
# SECTION 6: CONFIGURATIONS DES ÉTUDES
#=====

```

```

#-----
# ÉTUDE 1: Comparaison des nanoparticules
#-----

# Boucle sur les différents matériaux de nanoparticules
.
.

# Fichier study1.mac contiendra:
# /gate/tumor/setMaterial {material}
# /gate/application/start
#-----

# ÉTUDE 2: Comparaison GATE/MCNP (focus sur l'or)
#-----

# Configuration pour la comparaison avec MCNP
# Utilisation de la source haute énergie (100 keV - 2 MeV)
/gate/tumor/setMaterial Tumor_2Au # 2% d'or comme dans l'étude MCNP
/gate/source/xray_high/setActivity ...
/gate/source/xray/setActivity 0 # Désactive la source basse énergie
# Simulation pour les énergies cliniques
/gate/application/start

#=====

# SECTION 7: VISUALISATION (OPTIONNELLE)
#=====

/vis/open OGL
/vis/viewer/set/viewpointThetaPhi 60 60
/vis/viewer/zoom 1.5
/vis/viewer/set/style surface
/vis/drawVolume
/vis/viewer/flush
/vis/scene/add/trajectories
/vis/scene/add/hits

#=====

# SECTION 8: EXÉCUTION

```

```
#=====
# Initialisation
/gate/run/initialize
# Démarrage de la simulation (sera contrôlé par les macros d'étude)
# /gate/application/start
```

Explications des sections :

1. **Initialisation et physique** : Configuration du moteur Monte Carlo avec le modèle Livermore pour les interactions physiques précises.
2. **Géométrie** : Modélisation réaliste de la tête humaine avec trois couches (crâne, cerveau, tumeur centrale).
3. **Nanoparticules** : Définition des matériaux composites pour les différentes nanoparticules (Au, Ag, Cu, Ge, Si) aux concentrations de 1% et 2%.
4. **Sources** : Deux sources de photons X sont définies :
 - 20-200 keV pour l'étude 1 (pic photoélectrique)
 - 100 keV-2 MeV pour l'étude 2 (comparaison avec MCNP)
5. **Dosimétrie**: Acteurs pour mesurer:
 - La dose dans la tumeur (résolution fine)
 - La dose dans les tissus sains
 - Les statistiques de simulation
6. **Configurations des études**:
 - Étude 1 : Boucle sur tous les types de nanoparticules
 - Étude 2 : Focus sur l'or avec des énergies cliniques
7. **Visualisation** : Optionnelle pour vérifier la géométrie.