THÈSE

PRÉSENTÉE A

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES PHYSIQUES ET INGÉNIERIES

par

Mathieu Karamitros

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ :

Astrophysique, Plasma et Corpuscules

Extension de l'outil Monte Carlo généraliste Geant4 pour la simulation de la radiolyse de l'eau dans le cadre du projet Geant4-DNA

Directeur de thèse : Sébastien Incerti

Soutenue le : 23 novembre 2012

Devant la commission d'examen formée de :

M. Gérard BALDACCHINO	Examinateur
M. Christophe CHAMPION	Examinateur
M. Sébastien INCERTI	Directeur de thèse
M. Gérard MONTAROU	Rapporteur
M. Philippe MORETTO	Examinateur
Mme Cécile SICARD-ROSELLI	Rapporteur

Numéro d'ordre : 4629

THÈSE

Extension de l'outil Monte Carlo généraliste Geant4 pour la modélisation de la radiolyse de l'eau dans le cadre du projet Geant4-DNA

Mathieu Karamitros

2012

Directeur de thèse : Sébastien Incerti

Université Bordeaux 1
Ecole Doctorale de Physique
Centre d'Etudes Nucléaires de Bordeaux-Gradignan

Directeur de thèse

M. Sébastien Incerti

Rapporteurs

Mme. Cécile Sicard-Roselli

M. Gérard Montarou

Examinateurs

M. Gérard Baldacchino

M. Christophe Champion

M. Philippe Moretto

Date de soutenance

23.11.2012

A ma famille...

"Quand il ne peut plus lutter contre le vent et la mer pour poursuivre sa route, il y a deux allures que peut encore prendre un voilier : la cape (le foc bordé à contre et la barre dessous) le soumet à la dérive du vent et de la mer, et la fuite devant la tempête en épaulant la lame sur l'arrière avec un minimum de toile. La fuite reste souvent, loin des côtes, la seule façon de sauver le bateau et son équipage. Elle permet aussi de découvrir des rivages inconnus qui surgiront à l'horizon des calmes retrouvés. Rivages inconnus qu'ignoreront toujours ceux qui ont la chance apparente de pouvoir suivre la route des cargos et des tankers, la route sans imprévu imposée par les compagnies de transport maritime. Vous connaissez sans doute un voilier nommé "*Désir*"."

Henri Laborit - L'éloge de la fuite

Remerciements

Voilà ! C'est terminé ... Il me reste le privilège et le plaisir de saluer et remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce projet et à son soutien.

Les collabos

La réussite d'un travail de recherche dépend de la qualité de l'environnement dans lequel celui-ci s'effectue, mais aussi, bien sûr, en grande partie de la confiance et de la liberté d'entreprise qui nous sont accordées. J'ai eu la chance de bénéficier de toutes ces conditions.

Je les dois en partie à l'équipe dans laquelle dans cette thèse a été réalisée et plus particulièrement à Sébastien Incerti à qui j'aimerais exprimer toute ma gratitude et le remercier chaleureusement pour le temps qu'il m'a consacré, son ouverture et sa sagesse, son humilité, ses qualités pédagogiques et scientifiques, mais aussi et surtout, pour m'avoir toujours accordé une confiance inébranlable, que ce soit lors de mon travail au quotidien, en n'entravant jamais mes projets et les encourageant, ou pour la présentation de mes résultats à de nombreuses conférences. Cette confiance qui s'est traduite par une véritable liberté de recherche et d'orientation, et ce, tout en restant un travail collaboratif. Malgré ce qu'il prétend, il m'a appris énormément.

Le chalenge technique relevé par ce travail doit aussi au soutien apporté par mon compère Alfonso Mantero, développeur de longue date de Geant4 et Geant4-DNA et qui a été le précurseur de ces développements. Au delà des multiples compétences techniques d'Alfonso et sa capacité à être multitâche, c'est une personne enjouée et généreuse. Je le remercie pour ses conseils avisés, son énergie débordante, son entrain et sa bonne humeur qui furent pour moi de véritables moteurs.

J'adresse de chaleureuses salutations à Vladimir Ivantchenko pour sa sagacité et sa disponibilité. Je le remercie de m'avoir encouragé à développer le module d'interaction entre traces, d'avoir été toujours ouvert et à l'écoute de mes suggestions et d'y avoir toujours répondu. Mes salutations vont également à Michel Maire pour son écoute, sa spontanéité et sa perspicacité. Geant4 doit beaucoup à Vladimir et Michel qui font référence dans de nombreux éléments du logiciel. Je les remercie d'avoir accepté de me recevoir en compagnie d'Alfonso pour discuter de la gestion des matériaux dans Geant4, ainsi que d'avoir proposé des solutions en adéquation avec notre problématique.

Je salue et remercie Ziad Francis pour son ouverture et son humour. Il a été l'un des précurseurs des modèles physiques de Geant4-DNA. Son travail de thèse fait aujourd'hui référence dans notre communauté.

Je salue et remercie John Allison pour son ouverture scientifique et son esprit de collaboration. Il est le co-coordinateur du paquet visualisation de Geant4. Je profite de cette occasion pour saluer les efforts déployés par les groupes de travail "visualisation" et "interfaces" au développement de l'interface graphique de Geant4, notamment l'interface Qt.

Au cours de cette thèse, en même temps que j'avais la satisfaction de voir mon travail évoluer, j'ai eu l'opportunité de rencontrer des personnes d'horizon très diverses éclairant parfois mon travail sous un autre angle de vue. Je pense à Sean Luan que je salue et remercie sincèrement pour m'avoir invité à échanger sur des algorithmes d'optimisation, notamment pour la recherche de la paire d'objets dynamiques la plus proche.

Je pense à nos collègues de la république Tchèque : Vaclav Stepan, avec qui j'ai aujourd'hui la chance de travailler, que je salue et remercie pour son humour, sa simplicité, sa perspicacité ; je salue et remercie Marie Davidkova pour m'avoir généreusement transmis l'article sur la méthode des pas en temps dynamiques et pour nous avoir invités à discuter des méthodes de modélisation des interactions radicaux-ADN.

Je pense à Chihiro Omachi que je salue et remercie pour ses compétences techniques, son humour, sa simplicité et son humilité.

Le jury

Je salue et remercie Cécile Sicard et Gérard Montarou pour avoir accepter de rapporter ce manuscrit. Je les remercie pour la précision et la pertinence de leurs commentaires et corrections ainsi que de la rigueur avec laquelle ils ont accompli ce travail.

Je salue et remercie Philippe Moretto pour m'avoir accueilli au sein de son équipe et avoir accepter de présider ce jury de thèse.

Je salue et remercie Gérard Baldacchino pour m'avoir permis d'assister en tant qu'observateur à ses manips de chimie sous rayonnement. Je le remercie de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse et je le remercie pour la lecture méticuleuse qu'il entreprit du manuscrit.

Je salue et remercie Christophe Champion pour sa pertinence, son authenticité et nos échanges culturels et scientifiques. Je salue ses qualités pédagogiques et son expertise technique et je le remercie d'avoir accepter de participer à ce jury.

Les gardiens de la paix

Je salue et remercie les administrateurs informatiques du CENBG. Je pense notamment à Catherine Seznec qui maintient le cluster de calculs du CENBG ainsi qu'une partie du

parc informatique du labo. Je la remercie pour sa bonne humeur et pour avoir toujours répondu à mes requêtes, même lorsque la réponse n'était pas tout à fait celle espérée.

Je salue les membres de l'administration du CENBG. Je pense en particulier à Tina De Brito Barros et Pascale Chambon, Nadine Carmona, Sylvie Perreve et Nathalie Martin. Je les remercie pour leur entrain et leur rigueur.

Les collègues

Je salue mes collègues et amis Ngoc Hoang Tran, François Vianna, Stéphane Bourret, Christophe Hugon. Je les remercie pour les moments passés ensemble.

Je salue Philippe Barberet et Hervé Seznec. Je remercie Hervé Seznec pour avoir toujours essayer de vulgariser son travail de recherche. Je remercie Philippe Barberet pour nos échanges scientifiques et pour m'avoir permis d'assister à multiples reprises, aux expériences menées sur la plateforme AIFIRA. Je salue et remercie également le reste de l'équipe IPCV avec qui j'ai toujours eu de chaleureuses relations.

Je souhaiterais également saluer et remercier Gilles Quéméner qui a été la première personne à me laisser ma chance.

Le cercle

Je salue et remercie ma famille et notamment mes parents et mon frère qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours.

Je salue et remercie mes amis d'ici et d'ailleurs pour les bons moments passés ensemble, et leur soutien.

Une pensée à ma tante Mali et mon oncle Baby décédés alors que cette thèse touchait à son terme.

Table des matières

Liste des symboles 1

Introduction 3

1. Contexte du projet Geant4-DNA 7
1.1. Généralités . . . 11
1.1.1. Définition des rayonnements ionisants . . . 11
1.1.2. Le transfert d'énergie linéique . . . 12
1.1.3. La dose absorbée . . . 13
1.1.4. La dose équivalente et la dose efficace . . . 14
1.2. Un contexte toujours d'actualité . . . 16
1.3. Prédire les effets biologiques des rayonnements ionisants . . . 20
1.4. Les simulations Monte Carlo . . . 21
1.4.1. Aperçu de l'état de l'art . . . 21
1.4.2. L'outil Monte-Carlo Geant4 . . . 23
1.4.2.1. Description et historique . . . 23
1.4.2.2. Architecture logicielle de Geant4 . . . 24
1.5. Le projet Geant4-DNA . . . 26
1.6. Conclusions . . . 27
Bibliographie . . . 28

2. Modélisation de la radiolyse de l'eau à l'échelle moléculaire 29
2.1. Introduction . . . 33
2.2. Généralités . . . 33
2.2.1. La radiolyse de l'eau . . . 33
2.2.2. L'électron solvaté . . . 34
2.2.3. Les radicaux libres . . . 35
2.3. Étape physique . . . 36
2.3.1. Brève description des modèles physiques . . . 36
2.3.2. Les modèles inélastiques . . . 37
2.3.3. Effet Auger . . . 38
2.3.4. Les modèles élastiques . . . 39
2.3.5. Implémentation des modèles . . . 40

2.4. Étape physico-chimique . . . 40
2.4.1. Excitation vibrationnelle . . . 42
2.4.2. Attachement dissociatif . . . 42
2.4.3. Recombinaison géminée dissociative . . . 43
2.5. Étape chimique . . . 43
2.5.1. Diffusion . . . 47
2.5.1.1. Equation de Langevin . . . 47
Déterminisme . . . 47
Stochasticité . . . 47
Hypothèses sur la force Langevin . . . 48
2.5.1.2. Equation de diffusion de Smoluchowski . . . 49
2.5.1.3. Solutions l'équation de Smoluchowski à trois dimensions . . . 51
2.5.1.4. Diffusion relative . . . 52
2.5.2. Réactions . . . 54
2.5.2.1. Modèles de réactions . . . 55
2.5.2.2. Prédire la position de rencontre entre molécules . . . 62
2.5.2.3. Méthode Independent Reaction Time : déterminer un temps aléatoire de rencontre . . . 64
2.5.2.4. Méthode des pas dynamiques en temps : déterminer un temps minimum de rencontre . . . 65
2.5.2.5. Pont Brownien . . . 67
Démonstration du pont Brownien . . . 69
2.5.3. Méthode de transport dans Geant4-DNA . . . 71
2.5.4. Méthode de réaction dans Geant4-DNA . . . 71
2.6. Autres domaines d'application de la radiolyse . . . 73
2.6.1. La radiolyse de l'eau et l'industrie nucléaire . . . 73
2.7. Effets des rayonnements ionisants sur les constituants cellulaires . . . 75
2.7.1. La molécule d'ADN . . . 75
2.7.1.1. Présentation de l'ADN . . . 76
2.7.1.2. Structures de la molécule d'ADN . . . 78
2.7.1.3. Dégradations de l'ADN . . . 79
2.7.1.4. Principaux mécanismes de réparation . . . 82
2.7.2. La peroxydation lipidique . . . 86
2.7.3. Les " Scavengers " de radicaux . . . 87
2.8. Geant-DNA : des modèles à l'échelle moléculaire . . . 88
2.9. Réaction avec un milieu continu . . . 90
2.10. Conclusions . . . 91
Bibliographie . . . 96

3. Description des classes **101**
3.1. Introduction . . . 105

3.2. Méthode pas-à-pas pour la simulation des collisions entre traces et interactions rayonnement-matière . . . 105
3.2.1. Principe des simulations Monte Carlo . . . 106
3.2.1.1. Détermination d'un événement dans les simulations Monte-Carlo . . . 106
3.2.2. Principe des simulations Monte-Carlo avec prise en compte de la collision entre objets . . . 109
3.3. Implémentation du module de collision . . . 112
3.3.1. Généralités . . . 112
3.3.1.1. Nomenclature . . . 112
3.3.1.2. Le concept de Stack . . . 114
3.3.2. Description des classes G4IT . . . 116
3.3.2.1. G4IT . . . 116
3.3.2.2. G4VITProcess . . . 117
3.3.2.3. G4ProcessState . . . 118
3.3.2.4. G4TrackingInformation . . . 119
3.3.2.5. G4ITStepManager . . . 120
3.3.2.6. G4ITStepProcessor . . . 123
3.3.2.7. G4ITTransportation . . . 123
3.3.2.8. G4VITModel . . . 124
3.3.2.9. G4VITTimeStepper . . . 125
3.3.2.10. G4VITReactionProcess . . . 125
3.3.2.11. G4ITModelManager . . . 126
3.3.2.12. G4ITModelHandler . . . 126
3.3.2.13. G4TrackList . . . 126
3.3.2.14. G4UserReactionAction . . . 128
3.3.2.15. G4ITModelProcessor . . . 129
3.3.2.16. G4ITManager . . . 130
3.3.2.17. G4ITNearestNeigAlgo . . . 130
3.3.2.18. G4ITClosestPairAlgo . . . 131
3.3.2.19. G4ITNavigator . . . 131
3.4. Méthodes d'optimisation pour les simulations Monte Carlo de la diffusion et des réactions moléculaires . . . 134
3.4.1. Notion de complexité . . . 134
3.4.2. Généralités sur les arbres . . . 134
3.4.3. L'arbre k-d pour la recherche de plus proches voisins . . . 135
3.4.3.1. Description de l'algorithme . . . 135
3.4.3.2. Inconvénients des arbres k-d déséquilibrés . . . 139
3.4.3.3. Complexité de l'arbre k-d pour la simulation de la collision entre traces . . . 140

3.4.4. Recherche de la paire plus proche . . . 142
3.5. Implémentation des phases physico-chimique et chimique dans Geant4 . . . 144
3.5.1. Implémentation de la gestion des molécules . . . 144
3.5.2. Désexcitation moléculaire . . . 147
3.5.3. Diffusion de Smoluchowski . . . 148
3.5.4. Réaction moléculaire . . . 149
3.5.5. G4DNAMolecularMaterial . . . 151
3.5.6. Réaction avec le milieu continu . . . 151
3.5.7. Utilisation du module . . . 151
3.5.8. Discussion . . . 153
3.5.9. Conclusions . . . 153
Bibliographie . . . 154

4. Applications et résultats **155**
4.1. Introduction . . . 159
4.2. Electrons de sous-excitation . . . 159
4.2.1. Importance des électrons de faible énergie (< 100 eV) . . . 159
4.2.2. Distances de thermalisation . . . 161
4.3. Simulation de la phase “chimie” et rendements radiochimiques dépendant du temps . . . 165
4.3.1. Représentation 4D des espèces radicalaires . . . 165
4.3.2. Méthode de synchronisation des résultats . . . 165
4.3.3. Etude de cas . . . 168
4.3.3.1. Electrons . . . 168
4.3.3.2. Protons . . . 170
4.3.4. Interprétation du rendement radiochimique dépendant du temps . . . 175
4.3.4.1. Rendement radiochimique VS Transfert d’Énergie Linéique 178
4.4. Simulation de l’interaction radicaux-ADN à l’aide d’un modèle statistique . 181
4.5. Conclusions . . . 185
Bibliographie . . . 188

5. Aspects expérimentaux **191**
5.1. Introduction . . . 195
5.2. Spectroscopie pour l’analyse moléculaire . . . 195
5.2.1. Etats d’énergie d’une molécule . . . 195
5.2.2. Spectroscopie d’absorption . . . 197
5.2.3. Spectroscopie de fluorescence . . . 197
5.3. Méthodes d’irradiation . . . 198
5.3.1. Radiolyse à l’état quasi-stationnaire . . . 198
5.3.2. Radiolyse pulsée . . . 198
5.4. Détection indirecte . . . 198

5.4.1. Technique de la transformée inverse de Laplace . . . 199
5.4.1.1. Formalisme . . . 199
5.4.1.2. Application : mesure du rendement de l'hydroxyle . . . 202
5.4.1.3. Application : mesure du rendement de l'électron solvaté . 204
5.4.1.4. Discussions . . . 207
5.4.2. Technique du temps de demi-vie . . . 208
5.4.2.1. Discussion . . . 210
5.5. Détection directe . . . 212
5.5.1. Electron solvaté . . . 212
5.5.1.1. Caractéristiques . . . 212
5.5.1.2. Réactivité . . . 213
5.5.1.3. Cinématique . . . 214
5.5.2. Hydroxyle . . . 219
5.5.2.1. Caractéristiques . . . 219
5.5.2.2. Mesures . . . 219
5.6. Conclusions . . . 221
Bibliographie . . . 225

6. Discussions et Perspectives **229**
Bibliographie . . . 238

A. Annexe **241**
A.1. Equation de Fokker-Planck . . . 243
A.1.1. Coefficients de Kramers-Moyal . . . 243
A.1.2. Détermination du coefficient d'auto-corrélation de la force de Langevin 244
A.1.3. Equation de diffusion de Kramers . . . 246
A.2. Méthode de transport d'Ermak-McCammon . . . 246
Bibliographie . . . 248

Bibliographie générale **249**

Index **263**

Résumé **265**

Abstract **267**

Liste des symboles

ADN	Acide désoxyribonucléique
C++	Langage de programmation dit orienté objet. Il est disponible depuis 1983. Sa dernière norme, C++11, a été approuvée en août 2011.
Classe d'objets	Regroupe et définit les caractéristiques et actions d'un ensemble d'entités (appelés objets). Il s'agit d'une structure de données définissant un type d'objets. Un objet défini par cette classe est capable de stocker et gérer un ensemble de données (membres ou attribut de la classe)
Electrons de sub-excitation	Electrons dont l'énergie est inférieure au premier niveau d'excitation des molécules du milieu
Implémentation	Traduction d'une méthode, ou d'un algorithme en langage codé interprétable par un compilateur
IRT	Independent Reaction Time
Membre ou attribut d'une classe	Un membre est une caractéristique de la classe d'objets (ex : le nombre de roues d'un véhicule, la classe serait *véhicule* et l'attribut serait le *nombre de roues*)
Membre ou méthode statique d'une classe	Le terme statique indique que l'entité en question est une grandeur commune et partagée par l'ensemble des objets de la classe
Méthode d'une classe	Définit les actions à appliquer sur les objets gérés par la classe. Une méthode s'appliquant sur un objet de type *véhicule* pourrait être par exemple *mettre du carburant*

Objet ou instance (de classe)	Exemplaire d'une classe en mémoire. Par exemple, si nous définissons une classe d'objets appelée *véhicule*, nous pouvons créer (ou instancier) en mémoire l'objet *bus* définit par le concept *véhicule*
Open source	Qualifie un logiciel dont le *code source* est en libre accès, dont les modifications et la redistribution sont autorisées
Pointeur	Adresse d'un objet en mémoire. Lorsque deux classes d'objets ou plusieurs objets d'une même classe peuvent partagées une même donnée D en attribut, plutôt que dupliquer cette donnée en mémoire, l'attribut de la classe est le pointeur de la donnée D
Programmation orientée-objet	Programmation basée sur le concept de classes d'objets. Les objets sont capables d'interagir entre eux par le biais d'actions (appelées méthodes)
Pénétration	Distance parcourue par une particule, depuis son point d'émission nécessaire, jusqu'à ce qu'elle soit stoppée ou atteigne l'énergie thermique du milieu
Rayonnements ionisants	Particules primaire et secondaire traversant le milieu biologique et susceptibles d'y apporter des modifications électroniques
Singleton	Parfois une classe d'objets ne peut être représentée que par un seul objet. Cet objet est appellé un singleton
Structure de données	Structure logique capable d'organiser et de gérer un ensemble de données
Thermalisation	Ensemble des phénomènes aboutissant à un ralentissement d'une particule à l'énergie thermique du milieu dans des conditions de température et de pression stables

Introduction

Peu de laboratoires de recherche regroupent des thématique aussi variées que celles du Centre d'Etudes Nucléaires de Bordeaux Gradignan (CENBG), unité mixte de recherche de l'Institut National de Physique Nucléaire et de Physique des Particules (IN2P3), institut du CNRS, et de l'Université Bordeaux 1. En effet, les activités du CENBG, laboratoire où cette thèse a été réalisée, couvrent un vaste domaine allant de la recherche en physique nucléaire et des particules, aux applications de la physique subatomique à différents sujets multidisciplinaires répondant à des enjeux de société, telle que l'étude et l'exploitation des rayonnements ionisants pour les sciences du vivant. La problématique de cette thèse rentre dans ce contexte multidisciplinaire, inhérent à la radiobiologie, puisqu'elle propose de modéliser les "conséquences chimiques" des rayonnements ionisants sur la matière biologique.

Protéger, **traiter** et **prévenir** sont les trois objectifs ultimes des travaux de recherche actuels en radiobiologie. Les implications sociétales sont nombreuses. A titre d'exemple, nous citerons la radiothérapie (et ses nouvelles techniques d'hadronthérapie et de radioimmunothérapie) susceptible d'entraîner l'apparition de cancers secondaires tardifs, la radioprotection du personnel médical exposé aux rayonnements ionisants, la radioprotection des travailleurs du nucléaire et enfin, la prévention des risques encourus par les astronautes lors des missions spatiales de longue durée (telles que de futurs missions d'exploration de la planète Mars ou des séjours prolongés sur la station spatiale internationale). Afin d'atteindre ces objectifs, les étapes préalables, qui demeurent à ce jour des enjeux majeurs, sont la **compréhension** et la **prédiction** des effets des rayonnements ionisants sur la santé.

Plusieurs axes de recherche sont explorés. Celui choisi par le projet Geant4-DNA est la **modélisation** de l'ensemble des phénomènes physiques, physico-chimiques et biologiques élémentaires résultant du passage de particules ionisantes dans le milieu biologique, afin d'estimer les **effets biologiques précoces** des rayonnements ionisants. Le projet est concrétisé par la libre distribution d'une plateforme de simulation. C'est au **développement des processus physico-chimiques** de cette plateforme que ce travail de thèse est consacré.

▷ Dans le **premier chapitre**, nous présenterons brièvement le contexte du projet Geant4-DNA ainsi que l'outil Monte-Carlo Geant4 sur lequel le projet est venu se greffer.

La diversité des molécules des systèmes biologiques, ainsi que celle des mécanismes physico-chimiques et biologiques impliqués (et ce, à des échelles de taille et de temps différentes), rendent la compréhension de l'ensemble du problème très complexe. Aussi, est-il nécessaire de définir des observables biologiques pertinentes. Il est admis que l'acide désoxyribonucléique (ADN) est une cible critique des rayonnements ionisants. Par conséquent, la détermination des dommages à l'ADN est l'objectif premier du projet Geant4-DNA. Les agressions les plus précoces que l'ADN puisse subir, résultent de l'**interaction directe** avec le rayonnement ionisant. Les dommages qui en découlent sont donc appelés **dommages directs** et prennent place dans une **étape** dite **physique**. Leur simulation passe par la modélisation du transport des particules du rayonnement à travers la matière biologique et le calcul des collisions des particules énergétiques avec la molécule. Cependant, le rayonnement ionisant peut également interagir avec le milieu biologique, dans lequel baigne les molécules d'ADN. Ces interactions génèrent, dans une **étape** dite **chimique** des espèces radiolytiques (notamment des radicaux libres). Ces espèces chimiques sont issues la dissociation des molécules du milieu biologique (essentiellement l'eau) impactée par le rayonnement. Elles peuvent diffuser dans le milieu, interagir entre elles ou avec des molécules d'intérêt biologique comme les molécules d'ADN ou des protéines et lipides. Les réactions avec ADN entraînent, ce que l'on appelle, des **dommages indirectes** car il ne résultent pas directement de l'interaction entre le rayonnement et la molécule. Les agressions indirectes de l'ADN pourraient jouer un rôle prédominant en contribuant de 30 à 90 % à l'induction de la mort cellulaire [Hirayama et al., 2009]. C'est pourquoi le projet Geant4-DNA souhaite prendre en compte les dommages générés par ces espèces chimiques, ce qui fait l'objet de cette thèse.

▷ Le **second chapitre** sera consacré à la présentation des modèles physiques et chimiques de Geant4-DNA ainsi qu'aux dommages biologiques principaux causés par l'irradiation.

Geant4-DNA est l'extension d'un outil généraliste de simulation Monte-Carlo existant nommé Geant4 (GEometry And Tracking 4). Le développement des modèles chimiques introduits avec cette thèse ont nécessité de repenser l'algorithme de transport d'objets dynamiques au sein de la simulation afin de permettre de simuler des "collisions" ou réactions chimiques entre objets dont le transport est synchronisé. L'introduction de cet algorithme au sein de Geant4 devait en respecter l'architecture logicielle.

▷ Dans le **troisième chapitre**, nous proposerons un prototype d'interaction mutuelle entre objets dynamiques. Nous expliquerons la différence entre le transport traditionnel de Geant4 et l'approche proposée. La présentation des différents éléments logiciels restera uniquement superficielle. Pour des raisons de simplicité, nous avons choisi de ne pas détailler l'intégralité du code et des problèmes techniques rencontrés. Ce code est et restera entièrement disponible pour le libre téléchargement. Je souhaiterais souligner que ces développements, bien qu'au stade de prototype, n'auraient pas pu être rendus possible sans la flexibilité et la confiance dont j'ai eu la chance de bénéficier tout au long de cette thèse, notamment de part l'encadrement reçu ainsi que l'ouverture, la disponibilité et le

dynamisme de la collaboration Geant4.

Les espèces radiolytiques ont la capacité de réagir entre elles. Ainsi au cours du temps, le nombre de molécules d'une espèce évolue. L'une des observables de la chimie sous rayonnement est le rendement radiochimique dépendant du temps qui globalement vise à comptabiliser le nombre de molécules d'une espèce chimique donnée. Par conséquent, ces rendements rendent compte de l'aspect dynamique de l'étape dite chimique.

▷ Dans le **quatrième chapitre**, nous nous intéresserons à des cas d'applications de Geant4-DNA. Dans un premier temps, nous définirons et étudierons les caractéristiques des électrons de faible énergie (< 100 eV). Deuxièmement, nous présenterons les premiers résultats de simulation utilisant les développements des chapitres 2 et 3, dont les premières applications concerneront le calcul des rendements radiochimiques.

La qualité de la simulation dépend de sa capacité à reproduire des résultats expérimentaux. Nous parlons de validation des développements. Pour ce faire, les conditions expérimentales sont reproduites numériquement afin de représenter au mieux le dispositif.

▷ Dans le **cinquième chapitre**, nous présenterons les techniques expérimentales de chimie sous rayonnement pour étudier l'évolution temporelle des concentrations des espèces radiolytiques prédominantes.

Enfin dans le **dernier chapitre**, nous discuterons de l'amélioration des développements physico-chimiques de Geant4-DNA et des perspectives du projet. Afin de simplifier la lecture, nous avons choisi de regrouper en **annexe** la majorité des théories utilisées pour le développement des modèles chimiques.

Bibliographie

R. Hirayama, A. Ito, M. Tomita, et al. Contributions of direct and indirect actions in cell killing by high-LET radiations. *Radiation research*, 171(2) :212–8, February 2009. ISSN 0033-7587. doi : 10.1667/RR1490.1. URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267547. 4

1. Contexte du projet Geant4-DNA

Sommaire

1.1. Généralités 11
1.1.1. Définition des rayonnements ionisants 11
1.1.2. Le transfert d'énergie linéique 12
1.1.3. La dose absorbée 13
1.1.4. La dose équivalente et la dose efficace 14
1.2. Un contexte toujours d'actualité 16
1.3. Prédire les effets biologiques des rayonnements ionisants . . 20
1.4. Les simulations Monte Carlo 21
1.4.1. Aperçu de l'état de l'art 21
1.4.2. L'outil Monte-Carlo Geant4 23
1.5. Le projet Geant4-DNA 26
1.6. Conclusions 27
Bibliographie 28

L'Homme, ainsi que toutes les espèces vivantes, est exposé perpétuellement à une variété de rayonnements, et ce, depuis son apparition sur Terre. Les origines de ces rayonnements sont diverses. Ils peuvent être issus de l'espace, des étoiles, de l'environnement ou des activités humaines. Parmi ces rayonnements, certains sont dits ionisants. Les effets sanitaires de ces rayonnements ionisants est le sujet de recherche principal de la radiobiologie. Ils résultent d'une multitude de phénomènes complexes déclenchés par le passage de la particule ionisante dans le milieu biologique. En effet, les modifications électroniques des composants moléculaires de la cellule (eau, ADN, protéines, lipides ...) par la particule ionisante génèrent des instabilités locales dont résultent, dans l'ordre chronologique, des phénomènes physico-chimiques, chimiques et biologiques.

Afin de prédire les effets biologiques des rayonnements ionisants, les modèles numériques ont d'abord été développés à l'échelle macroscopique. A cette échelle, l'observable physique principalement étudiée est la dose absorbée par un organe, par exemple. Avec les travaux les plus modernes, la modélisation atteint des échelles toujours plus fines, notamment avec la prise en compte de la description moléculaire du milieu biologique et de la réponse cellulaire au rayonnement. C'est dans cette optique que s'inscrit le projet Geant4-DNA.

Nous commencerons ce chapitre avec l'introduction de notions générales en radiobiologie. Nous tenterons par la suite d'établir le contexte scientifique et social qui encourage au développement d'outils numériques tels que Geant4-DNA dont nous présenterons un bref historique.

1.1. Généralités

1.1.1. Définition des rayonnements ionisants

Nous parlerons de rayonnement lorsque nous nous réfèrerons à un ensemble de particules. Un rayonnement est généralement considéré comme ionisant lorsque les particules constituantes sont suffisamment énergétiques pour pouvoir arracher un ou plusieurs électrons à la matière qu'elles traversent. Leur capacité d'ionisation dépendent de leur énergie, mais aussi du potentiel d'ionisation du milieu. A titre indicatif, le premier seuil d'ionisation de l'eau liquide est à environ 11 eV.

Cependant, l'ionisation peut également être indirecte. En effet, des particules de plus faible énergie peuvent indirectement ioniser le milieu par des phénomènes d'auto-ionisation, notamment suite à une excitation. La classification des différents rayonnements est représentée sur la Figure 1.1 et sur la Figure 1.2.

Figure 1.1.: Classification généralement admise des rayonnements (source : site du CEA)

1.1.2. Le transfert d'énergie linéique

Les interactions ponctuelles entre les particules incidentes ou secondaires et le milieu génèrent une collection de dépôts d'énergie. Les distances de séparation entre les dépôts évoluent avec la perte en énergie de la particule. Pour un intervalle en énergie, plus la probabilité d'interaction d'une particule est importante, plus la distance de séparation entre deux dépôts est petite. Généralement, la probabilité d'interaction augmente avec la perte en énergie. Le **Transfert d'Energie Linéique** (LET - Linear Energy Transfer en anglais) quantifie l'énergie perdue par unité de longueur :

$$LET = \frac{\sum_i dE_i}{\sum_i dx_i}$$

où dE_i est l'énergie perdue par la particule le long du pas dx_i. L'unité la plus couramment utilisée est le keV/μm. Le LET d'une particule à une énergie incidente donnée est une valeur moyennée qui perd son intérêt lorsque la variation d'énergie de la particule est trop importante.

La topologie des dépôts d'énergie est un ensemble de "grappes" de dépôts corrélés entre eux. Ces grappes sont organisées autour des ionisations subies par la matière. Nous pouvons facilement imager cela avec une particule incidente, disons un électron, de haute énergie et faible LET. Celui-ci génère, le long de son parcours et au fil des ionisations du milieu, des électrons secondaires de faible énergie et haut LET. Ces électrons vont déposer leur énergie à proximité de l'interaction qui leur a donné naissance. Cependant, lorsque le LET de la particule incidente augmente, les grappes peuvent se recouper entre elles. Aussi, d'un rayonnement à l'autre, les dommages occasionnés à la cellule (qui dé-

pendent fortement de la topologie des dépôts d'énergie) seront plus ou moins localisés, avec différents impacts sur la réponse cellulaire.

Il est à noter que la plupart des rayonnements ont à la fois une composante à haut LET (particules primaires de haute énergie) et une composante à bas LET (particules secondaires et particules primaires de faible énergie). Cette quantité qui n'a de sens que sur un volume restreint, est toutefois largement utilisée en radiobiologie pour classifier les différents rayonnements. Ceux à bas LET, déposant moins d'énergie dans la cellule durant la traversée, sont souvent considérées comme moins destructifs que ceux à haut LET.

1.1.3. La dose absorbée

La dose absorbée D équivaut à la quantité d'énergie absorbée par unité de masse :

$$D = \frac{dE_{abs}}{dm}$$

Son unité est le Gray (Gy), où 1 Gy représente 1 Joule d'énergie absorbée par kg.

Le profil de dose (cf. Figure 1.3), c'est à dire la dose absorbée le long du parcours de la particule ionisante, est caractéristique de la nature de la particule. Dans le cas des

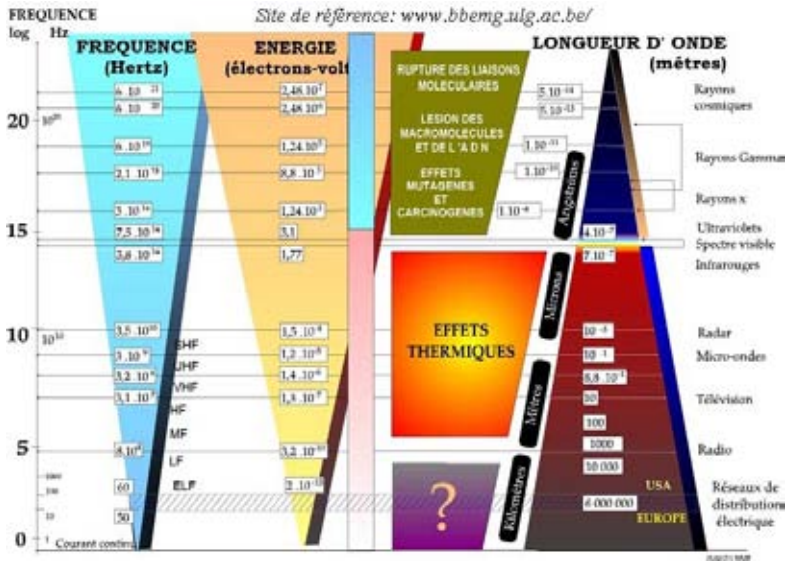


Figure 1.2.: Représentation du spectre électromagnétique. La partie supérieure bleue délimite le domaine en énergie des rayonnements électromagnétiques ionisants. (source : www.bbemg.ulg.ac.be)

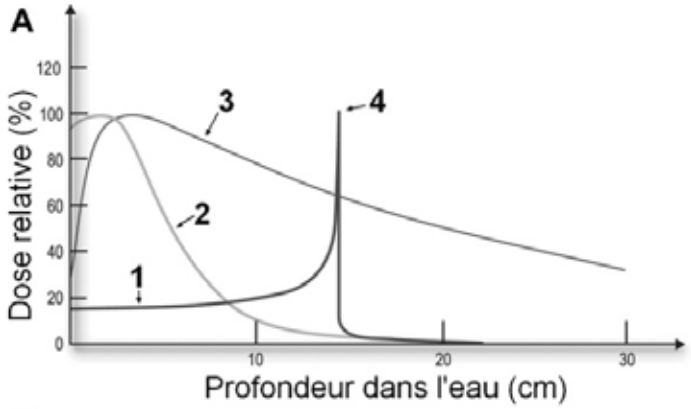


Figure 1.3.: Profil de dose relative absorbée par l'eau liquide pour **1** : des ions carbone de 270 MeV/u ; **2** : des électrons de 21 MeV ; **3** : des photons. En **4**, le pic de Bragg correspond à un dépôt local et important de l'énergie dû au ralentissement des ions dans l'eau liquide lorsque sa vitesse est de l'ordre de la vitesse des électrons atomiques du milieu. (source : Rodriguez-Lafrasse et Balosso [2012])

photons et des électrons, la dose absorbée par l'eau liquide atteint, au bout de quelques centimètres, un maximum et décroit lentement avec le passage de la particule.

Du fait de leur masse, le comportement des ions est totalement différent. Au début de la traversée du milieu, la dose est déposée de façon homogène jusqu'à ce que l'ion atteigne une vitesse proche de celles des électrons atomiques du milieu. A cette vitesse, la probabilité d'interaction avec le milieu devient maximum. Avec la perte en énergie de l'ion, les collisions entre l'ion et les noyaux deviennent importantes et se traduisent par une diffusion élastique de l'ion favorisant la perte locale de l'énergie. Ce phénomène de concentration locale des dépôts d'énergie est appelé pic de Bragg.

En radiobiologie, au-delà de la dose reçue, c'est la période sur laquelle celle-ci a été délivrée qui importe. Une grandeur pertinente est donc le débit de dose :

$$\dot{D} = \frac{D}{t}$$

exprimée en $\mathrm{Gy.s^{-1}}$ où t correspond à la durée de l'irradiation.

1.1.4. La dose équivalente et la dose efficace

Les tissus n'ont pas la même sensibilité aux rayonnements. Ceux dont le renouvellement cellulaire (embryons, moelle osseuse) est rapide sont les plus sensibles. Les enfants sont

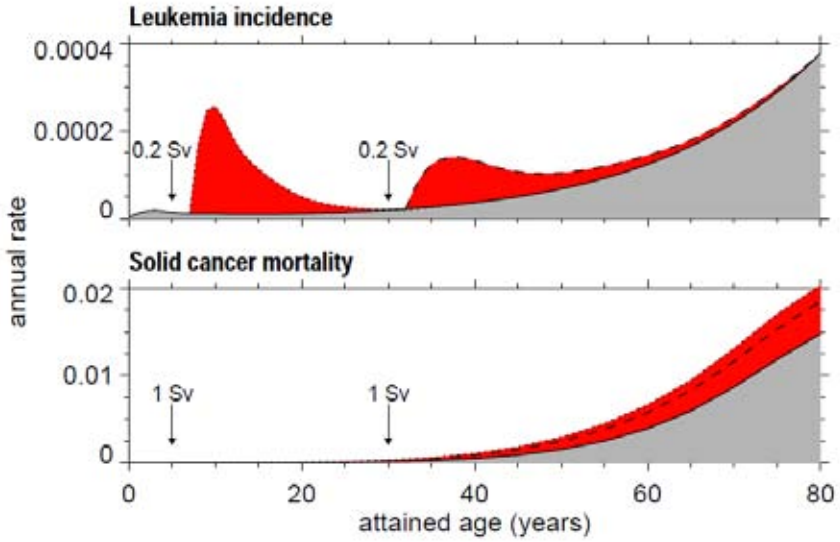


Figure 1.4.: Taux d'apparition des cancers en fonction de l'âge. La partie grisée représente le taux normal de cancer dans une population non exposée. La partie rouge représente le taux supplémentaire de cancer dans une population exposée aux rayonnements des bombes A au Japon à l'âge de 5 ou 30 ans. (source : Kellerer [2001])

donc la population la plus à risque vis à vis de l'irradiation (cf. Figure 1.4). Cette caractéristique touche aussi les cellules cancéreuses qui en se divisant rapidement, sont plus sensibles aux rayonnements que les tissus sains. Les radiothérapeutes parlent de "fenêtre thérapeutique" qui correspond, à une dose donnée, à l'augmentation de l'effet des rayonnements sur les cellules cancéreuses par rapport aux tissus sains. En revanche, lorsque les cellules se divisent peu et lentement, elles présentent une meilleure résistance aux rayonnements ionisants. Mais l'accumulation de doses, mêmes faibles, sur une longue période peut avoir des effets à long terme sur ces tissus (fibrose de la peau, opacité du cristallin ...).

	Électron, X, gamma	**Neutron**	**Alpha**
Coefficient de pondération Q	1	5-20	20

Figure 1.5.: Exemples de coefficients de pondération Q

Tous les tissus ne répondent pas de la même façon suite à une irradiation. Par conséquent, la dose en Gray, qui ne dépend que de l'énergie absorbée par unité de masse, n'est pas un critère adapté à l'évaluation des effets sanitaires. En 2007, la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) a proposé la pondération de la dose absorbée par deux facteurs sans dimension et empiriques. Le premier facteur, Q, dépend de la nature

du rayonnement et le second, T, du tissu ciblé. Afin de distinguer cette grandeur de la dose absorbée, l'unité employée est le Sievert, et ce, bien qu'elle soit également définie en $J.kg^{-1}$. Ces coefficients sont évalués à partir d'études épidémiologiques. Deux quantités sont alors généralement distinguées, la **dose équivalente** ($= D \cdot Q$), et la **dose efficace** ($= D \cdot Q \cdot T$), toutes deux exprimées en Sievert.

	Coefficient de pondération T
Organes reproducteurs	0.2
Moelle osseuse, côlon, poumon, estomac	0.12
Vessie, sein, foie, œsophage, thyroïde	0.05
Peau, os	0.01

Figure 1.6.: Exemples de coefficient de pondération T

La durée d'exposition à une dose donnée (en Sv) est considéré comme un paramètre important pour prédire les conséquences biologiques. A titre indicatif, la dose moyenne en Sievert reçue par un individu en France est d'environ 2.4 mSv par an (valeur rapportée par le Ministère du Développement Durable, du fait des pratiques professionnelles, une grande disparité entre individus est envisageable) dont 2mSv de radioactivité naturelle (la dose reçue par radioactivité artificielle est imputée à hauteur 99% au secteur médical) et la valeur limite autorisée d'exposition aux rayonnements artificiels est de 1 mSv par an.

1.2. Un contexte toujours d'actualité

Qu'ils soient naturels ou issus des activités humaines, les rayonnements ionisants ont suffisamment d'énergie pour altérer la structure des molécules (dont l'ADN) qui composent les cellules. Certaines de ces modifications moléculaires sont si complexes qu'elles peuvent difficilement être prises en charge par les mécanismes de réparation cellulaire. Heureusement, seule une faible fraction de ces changements moléculaires est susceptible d'induire un cancer ou d'autres pathologies.

A très haute dose, les mécanismes de réparation cellulaire sont saturés, les effets délétères sur les tissus apparaissent en quelques jours après exposition. Les cellules ne parvenant pas à être réparées, meurent et les tissus se nécrosent. Selon le type cellulaire, si la nécrose est localisée, l'organisme parvient à l'éliminer, et à remplacer les cellules mortes. Sinon une lésion inflammatoire, similaire à une brûlure (augmentation de la température, déshydratation, augmentation des substances toxiques) apparaît, plus selon l'irradiation, des pathologies à court, moyen et long terme. Les effets les plus tardifs, tels que l'apparition d'un cancer, peuvent prendre des années à se développer et peuvent survenir suite

à l'exposition à des doses relativement faibles. Du fait de la complexité des modifications moléculaires et de la diversité des milieux biologiques, les mécanismes responsables des effets délétères de l'exposition aux rayonnements ionisants ne sont pas complètement compris. Toutefois, l'étude des populations les plus exposées à permis de réaliser un premier constat.

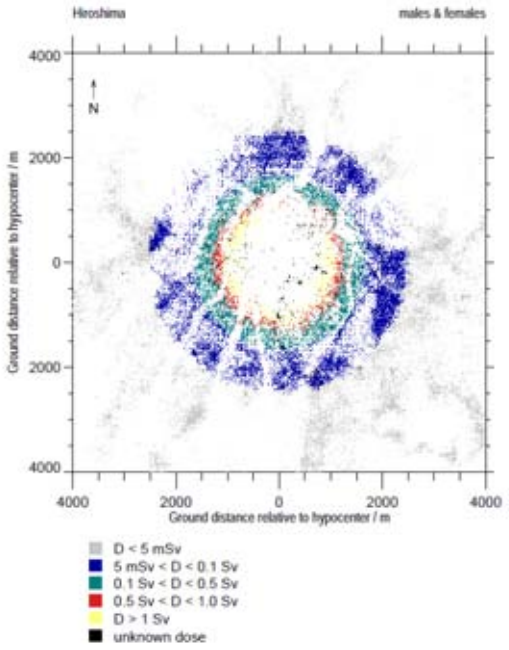


Figure 1.7.: Distribution spatiale estimée de la dose autour de l'épicentre de l'explosion à Hiroshima. (source : Kellerer [2001])

La population la plus étudiée par les épidémiologistes est le groupe de survivants japonais des explosions de la bombe A à Hiroshima et Nagasaki. Fondée en 1975, la fondation pour la recherche sur les effets des radiations (Radiation Effects Research Foundation) soutenue par les gouvernements américains et japonais a conduit un long suivi des survivants sur une période de plus de 50 ans. L'un des premiers résultats démontre que la fréquence des cancers augmente avec la dose reçue par les survivants, calculée en fonction de la proximité avec les centres d'explosion, alors que plus de 60 % des survivants ont reçu une dose inférieure à 100 mSv, définie comme le domaine des faibles doses par le septième rapport de la commission BEIR (Biological Effect of Ionizing Radiation, cf. BEI [2005]). La fréquence des pathologies non cancéreuses (pathologies cardiaques, respiratoires ou digestives) a aussi augmenté, résultant peut-être d'un vieillissement cellulaire précoce. Le suivi de cette population est toujours en cours.

Depuis 2011, le Japon est de nouveau victime d'une catastrophe nucléaire. Le 11 mars 2011, un tsunami entraîné par un tremblement de terre a causé l'accident de la centrale

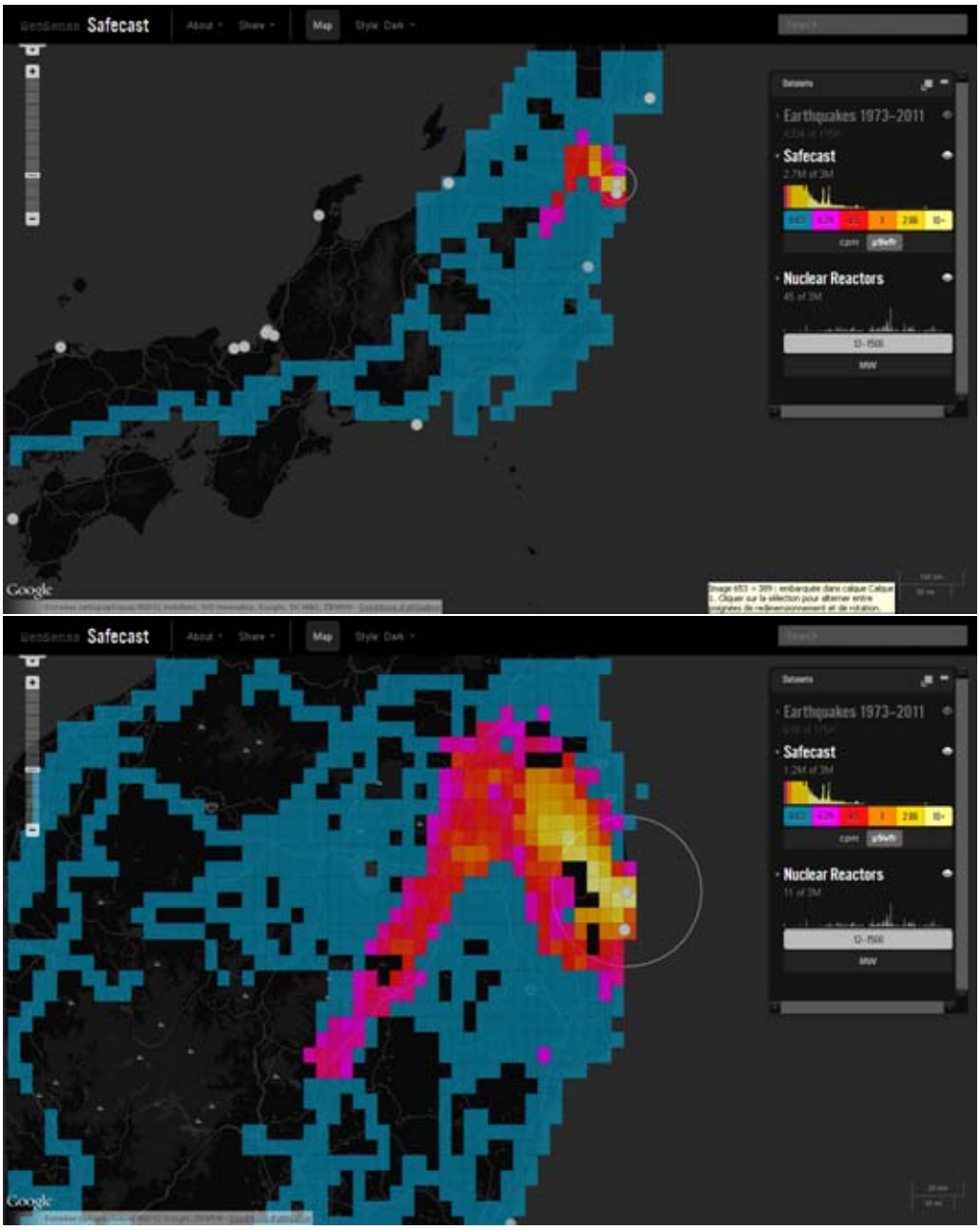


Figure 1.8.: Mesures indépendantes des débits de dose au Japon publiées sur le site Safecast. Les points gris sont les installations nucléaires. Le cercle autour de Fukushima est la zone évacuée (20 km). (source : www.map.safecast.org)

nucléaire de Fukushima ("l'île du bonheur"), située sur la côte est pacifique du Japon. La coupure de l'alimentation électrique et en eau froide des réacteurs a empêché leur refroidissement. Les pompiers ont dû déverser des grandes quantités d'eau froide afin de limiter les dégâts, entraînant dans le même temps, la dispersion de la contamination. Mais sous l'effet de la température et de la vapeur d'eau, l'alliage en zirconium, dont sont constitués les tubes contenant le combustible, s'est oxydé en dégageant une grande quantité de dihydrogène qui mélangé à l'air, entraîna une série d'explosions et un incendie qui ont relargué dans l'atmosphère des matières radioactives en abondance.

Les cartes de contamination (en termes de débit de dose) les plus détaillées sont réalisées par une organisation indépendante de bénévoles, Safecast. Safecast fournit gratuitement des compteurs Geiger, couplés à un GPS, spécialement développés à des volontaires. Les données sont collectées et rendues publiques sur le site `www.map.safecast.org`. Elles permettent d'accéder au débit de dose en Sievert sur une grande partie du pays.

L'économie de la région de Fukushima est essentiellement basée sur l'agriculture et la pêche. Plus d'un an après la catastrophe, des effets sur la faune sont observés. Parmi ceux-ci, des rascasses, poissons vivant dans l'océan profond, péchés dans les 20 kilomètres autour de la centrale, ont montré des taux de radioactivité de 25,800 becquerels par kilogram soit 258 fois supérieurs au seuil fixé pour la consommation (source : journal d'informations "The Japan Times" Aoki [2012]). Étant donné que ces poissons vivent en profondeur, le taux observé laisse supposer qu'une grande quantité de radioéléments est présent dans le fond de l'océan à moins de 20 kilomètres de la côte (rayon de la zone interdite autour de la centrale), ce qui pourrait rendre la pêche impossible durant de nombreuses années. Par ailleurs, l'une des inquiétudes actuelles est la propagation des radioéléments par les vagues de migration des thons et des saumons entre l'Asie et l'Amérique.

Figure 1.9.: Altération du phénotype de Pseudozizeeria maha (gauche : papillon sain, droite : papillon vivant dans un rayon de 200 km de Fukushima)

Parallèlement, des papillons bleus des herbes de l'espèce *Pseudozizeeria maha*, vivant jusqu'à 200 km de Fukushima ont montré que les anomalies de phénotype (modification de la

structure des yeux, réduction de la taille des ailes et de leur couleur et altération des tâches sur les ailes, déformation des antennes) augmentent au fil des générations (trois générations étudiées) Hiyama *et al.* [2012]. Sur le premier échantillon prélevé de 144 papillons, seul 12 % des papillons semblaient porter ces anomalies. En élevant cette population, les auteurs ont constaté que sur les deux générations suivantes, le taux de papillons malformés passait à 18 % pour la seconde génération et à 33 % pour la troisième. Six mois après l'accident, ils ont de nouveau prélevé un échantillon de papillons de 288 individus, le taux de papillons touchés était de 28 % pour passer à 52 % sur la génération suivante. En exposant artificiellement, des papillons sains (et en particulier les larves) de cette espèce à de faibles doses (jusqu'à 55 et 125 mSv), les auteurs ont pu reproduire les effets observés. Ces informations semblent indiquer que les altérations génétiques d'une population augmentent au fil des générations après l'exposition aux rayonnements ionisants. Ces résultats devront être confirmés sur d'autres espèces animales.

Un autre domaine où la radioprotection est un enjeu majeur est la planification de missions spatiales habitées. En quittant, le voisinage de la Terre, le champ magnétique n'est plus suffisamment intense pour protéger les équipements et les personnes. Aussi, la NASA et l'ESA ont développé des programmes d'étude des effets de la radioactivité sur les humains. L'un des objectifs à long terme est une mission habitée vers Mars. La dose reçue par les astronautes durant le voyage aller-retour d'une année vers Mars est estimée à plusieurs centaines de mSv (variant en fonction des évènements stellaires). Le trajet étant particulièrement long, une fois sur place, la mission pourra se dérouler sur plusieurs mois. Les astronautes accumuleront une dose de 8.5 cSv pour 30 jours à 13.5 cSv pour 6 mois Wilson *et al.* [1997].

La radioprotection et les effets des radiations sont donc l'objet de différents domaines d'applications, allant de la compréhension des conséquences sanitaires suite à des catastrophes nucléaires, à la radiothérapie jusqu'à la conquête spatiale. Ces domaines sont distants les uns des autres. Pourtant ils soulèvent tous la même problématique : la **prédiction** des conséquences biologiques des rayonnements ionisants. Se pose alors la question des **observables** et des **modèles**.

1.3. Prédire les effets biologiques des rayonnements ionisants

Au-delà de 100 mSv, une relation linéaire entre la dose et le nombre de cancer semble vérifiée. Cependant, au-dessous de cette valeur, l'extrapolation des données est délicate. Selon certaines théories, il existerait une dose seuil en dessous de laquelle, aucun effet ne devrait être observé. Le rapport de la commission BEIR VII a adopté la théorie d'une relation dose-effet sans seuil.

Parmi les premiers effets observés, l'inhibition de la division cellulaire se manifeste rapidement après l'exposition et varie selon la dose et le débit de dose. L'inhibition peut être transitoire, mais les dommages entraînés par les rayonnements peuvent tuer les cellules. La **survie cellulaire** devient alors l'observable la plus évidente. Elle consiste à évaluer la fraction de cellules survivantes à l'irradiation en fonction de la dose absorbée. Elle tend à décroître de façon exponentielle avec l'augmentation de la dose. En pratique, cette observation revient à compter la proportion de cellules qui continue à se diviser au-delà d'un certain nombre de cellules filles (∼50), la cellule initiale est alors considérée comme étant en vie. Ce type d'expériences est réalisé sur une population d'une même lignée cellulaire, dont les cycles ont été synchronisés (cf. chapitre 2). La courbe obtenue dépend de la lignée, du rayonnement, et de la phase irradiée. Les modèles établis à partir de ces considérations sont déterministes et cherchent à prédire la forme numérique de la survie cellulaire, souvent exprimée par la forme :

$$S(D) = e^{-E(D)}$$

où selon les hypothèses des modèles, la fonction $E(D)$ qui caractérise la **relation Dose-Effet** est du type :
– **Linéaire** (sans seuil) : $E = \alpha D$
– **Linéaire-quadratique** : $E = \alpha D + \beta \cdot D^2$
– **Quadratique** : $\mathrm{E} = \beta \cdot D^2$
Les coefficients α et β sont déterminés par ajustement de la survie cellulaire observée expérimentalement et peuvent également être exprimés en fonction de la dose selon le raffinement du modèle. Plutôt que d'utiliser une dose uniforme sur la cellule, le **modèle d'effet local** (Local Effect Model) cherche à évaluer la survie en fonction de la distribution spatiale de la dose :

$$S(D) = \exp\left(-\int_{Cellule} \rho(D(r), \overrightarrow{r}) d\overrightarrow{r}\right)$$

où ρ est la probabilité que l'évènement au point $\overrightarrow{r}$ soit létal.

1.4. Les simulations Monte Carlo

1.4.1. Aperçu de l'état de l'art

Une alternative à l'étude déterministe de la survie cellulaire passe par la description de l'ensemble des évènements stochastiques de la réponse cellulaire. Cette approche, initiée dans les années 80, est basée sur les techniques de simulation Monte-Carlo qui modélisent les processus physiques, chimiques et biologiques issus des radiations.

En terme général, une méthode Monte Carlo est une méthode, qui utilise des tirages aléatoires pour déterminer une grandeur ou réaliser un calcul. Aujourd'hui la dénomination de cette méthode qui date des années 40 est préférentiellement réservée aux calculs numériques réalisés sur ordinateur. Pourtant, elle était déjà mise en application au 18ème siècle par Laplace et Buffon (calcul de π et résolution du problème de Buffon). Elle connut un véritable essor avec le projet Manhattan pour la conception de la bombe atomique. Son application en tant qu'outil de recherche moderne est vulgarisée par Nicholas Metropolis en 1947. Le premier code Monte-Carlo destiné au transport de particules, MCS, écrit en FORTRAN, date de 1963. En 1965, MCN remplace MCS et en 1977, il est réécrit en FORTRAN 77 et devient MCNP.

A list of Monte Carlo radiation transport codes

Code	Particle	Medium	Energy range[a]	Reference
ETRAN	e^- and photon	All	10 keV–1 GeV	Berger and Seltzer (1973)
EGS4	e^- and photon	All	10 keV–1 GeV	Nelson et al. (1985)
FLUKA	p,n, meson	All	1 keV–GeV	Fasso et al. (2005)
GEANT4	p,n, meson	All	250 eV–GeV	Agostinelli et al. (2003)
MCEP	e^- photon	All	1 keV–30 MeV	Uehara (1986)
MCNP5	n, photon, e^-	All	See ref.	Goorley et al. (2003)
MCNPX	n, light ions	All	See ref.	Hendricks et al. (2005)
PENELOPE	e^- and e^+	All	100 eV–1 GeV	Salvat et al. (2003)
PHITS	HZE	All	MeV–GeV	Iwase et al. (2002)
PEREGRINE	e^- and photon	All	Therapy beams	Hartmann Siantar and Moses (1998)
PTRAN	Protons	Water	<250 MeV	Berger (1993)
SRIM	All ions	All	keV–2 GeV/u	Ziegler et al. (2003)
SHIELD-HIT	$1 < Z < 10$	All	1 MeV/u–1 TeV/u	Gudowska et al. (2004)

[a]These parameters may change as the codes are in continuous state of evolution and improvement. Readers should see the URL for the codes listed in the reference list.

Figure 1.10.: Liste des codes Monte-Carlo utilisant l'approche d'histoire condensée. (source : Nikjoo *et al.* [2006])

Le transport d'une particule par code Monte-Carlo est composé de trois étapes. A partir des caractéristiques au point initial de la particule, la première étape consiste à calculer aléatoirement la longueur de libre parcours et ce, indépendamment pour chaque processus pouvant affecter la particule. Le processus dont le libre parcours est le plus petit est sélectionné pour l'interaction. La seconde étape consiste à diffuser la particule le long de la distance calculée en prenant en compte l'influence des éventuels champs électromagnétiques. Troisièmement, une fois à destination, l'interaction prend place, des particules secondaires sont potentiellement émises et la particule primaire peut être diffusée.

Il existe deux types de simulations alternatives. Nous avons d'un côté les **simulations macroscopiques** qui ne simulent pas explicitement l'intégralité des interactions afin de gagner en temps d'exécution. Cette technique est dite d'**histoire condensée** (condensed history). Un ensemble d'interactions est regroupé en une interaction unique, c'est la théorie de la diffusion multiple. La perte d'énergie de la particule primaire est alors simulée de façon continue. MCNP et Geant4 permettent ce type de simulation. Une liste de ces codes est présentée Figure 1.10. Les énergies ainsi que les matériaux disponibles pour la simulation y sont représentés.

A list of Monte Carlo track-structure codes suitable for biophysical modeling at molecular level

Code	Particle	Energy range	Cross-section database[a]	Reference
CPA100[b,c]	e^-	$\geqslant$10 eV–100 eV e^-	Wat. (l)	Terrissol and Beaudre, 1990
DELTA[c]	e^-	$\geqslant$10 eV–10 keV e^-	Wat. (v)	Zaider et al. (1983)
ETRACK[c]	e^-, p, α	$\geqslant$10 eV–10 keV e^-	Wat. (v)	Ito (1987)
KURBUC[c]	e^-	$\geqslant$10 eV–10 MeV e^-	Wat. (v)	Uehara et al. (1993)
LEEPS	e^-, e^+	0.1–100 keV	Many materials	Fernandez-Varea et al. (1996)
LEPHIST[c]	p	$\geqslant$1 keV–1 MeV	Wat. (v)	Uehara et al. (1993)
LEAHIST[c]	α	$\geqslant$1 keV/u–2 MeV/u	Wat. (v)	Uehara and Nikjoo (2002a)
MC4	e^-, ions	$\geqslant$10 eV e^-, ions $\geqslant$0.3 MeV/u	Wat. (v,l)	Emfietzoglou et al. (2003)
NOTRE DAME[c]	e^-, ions	$\geqslant$10 eV e^-, ions $\geqslant$0.3 MeV/u	Wat. (v,l)	Pimblott et al. (1990)
OREC[c]	e^-, ions	$\geqslant$10 eV e^-, ions $\geqslant$0.3 MeV/u	Wat. (v,l)	Turner et al. (1983)
PARTRAC[b,c]	e^-, ions	$\geqslant$10 eV e^-, ions $\geqslant$0.3 MeV/u	Wat. (v,l)	Friedland et al. (2003)
PITS04[b]	e^-, ions	$\geqslant$10 eV e^-, ions $\geqslant$0.3 MeV/u	Wat. (l)	Wilson et al. (2004)
PITS99[c]	e^-, ions	$\geqslant$10 eV e^-, ions $\geqslant$0.3 MeV/u	Wat. (v)	Wilson and Nikjoo (1999)
SHERBROOKE[c]	e^-, ions	$\geqslant$10 eV e^-, ions $\geqslant$0.3 MeV/u	Wat. (v,l)	Cobut et al. (2004)
STBRGEN[c]	e^-, ions	$\geqslant$10 eV e^-, ions $\geqslant$0.3 MeV/u	Wat. (v,l)	Chatterjee and Holley (1993)
TRION	e^-, ions	$\geqslant$10 eV e^-, ions $\geqslant$0.3 MeV/u	Wat. (v,l)	Lappa et al. (1993)
TRACEL[c]	e^-, ions	$\geqslant$10 eV e^-, ions $\geqslant$0.3 MeV/u	Wat. (v,l)	Tomita et al. (1997)

[a]Nomenclatures 'l' and 'v' have been used for liquid and vapor. In reality it is not easy to distinguish between these modes as experimental cross-sections for water have been measured only in water vapor or ice phase (see Section 7).
[b]These codes have implemented the theoretical model of liquid water by Dingfelder et al. (1998).
[c]These codes have extension for generating distribution of radicals at 10^{-12} s and later times.

Figure 1.11.: Liste des codes Monte-Carlo utilisant l'approche pas-à-pas. (source : Nikjoo *et al.* [2006])

De l'autre côté, les **simulations microscopiques** (dites "**pas-à-pas**" ou de "structure de trace") simulent l'intégralité des collisions et sont particulièrement adaptées lorsque l'on s'intéresse aux dépôts d'énergie dans de petits volumes. PARTRAC, l'un des codes Monte-Carlo précurseur dans le domaine de la radiobiologie et Geant4-DNA suivent cette approche. Une liste de ces codes est présentée Figure 1.11.

1.4.2. L'outil Monte-Carlo Geant4

1.4.2.1. Description et historique

Geant4 (GEometry ANd Tracking) [Agostinelli *et al.*, 2003, Allison *et al.*, 2006] est une plateforme de simulation Monte-Carlo généraliste et open-source développée en C++, langage orienté objet. Elle succède à Geant3 qui était écrit en FORTRAN. Son développement a débuté au début des années 90 avec la collaboration du CERN et de l'institut de physique des particules japonais, KEK. L'objectif initial de Geant4 était d'élaborer un outil capable de réaliser la R&D et l'analyse des expériences du LHC. Sa flexibilité et le dynamisme de la collaboration a rendu cet outil extrêmement polyvalent. Un large éventail de modèles physiques y a été modélisé, allant de la physique électromagnétique à la physique hadronique. La première version publique de Geant4 fut distribuée en 1998. L'année qui suivit, la "collaboration Geant4" à caractère internationale fut fondée. Elle réunie aujourd'hui une centaine de chercheurs et ingénieurs de différents pays. Son rôle est de développer et de maintenir les codes tout en assurant le support à l'utilisateur.

L'utilisation de Geant4 passe par le développement d'une petite application dans laquelle l'ensemble des caractéristiques de l'expérience sont décrites. L'utilisateur construit la géométrie du milieu traversé par les particules (comme par exemple, un détecteur) par une combinaison de formes géométriques. A chacun des volumes une information sur la nature des matériaux doit être incluse. Il peut y introduire des champs électromagnétiques. Ensuite, il sélectionne les caractéristiques de l'irradiation (type de particules, position, énergie, direction) et les processus électromagnétiques et hadroniques à prendre en compte. L'essentiel des informations est collecté à étapes prédéterminées de la simulation grâce à une interactivité dédiée. Le parcours des particules au sein de la géométrie peut être facilement visionné. L'interactivité et les capacités géométriques et de visualisation de Geant4 permettent de cerner les éventuels problèmes de conception de l'application utilisateur et pourrait être de puissants outils éducatifs.

L'accessibilité au code de Geant4 (labellisé "open-source") permet à chacun :
- De comprendre les opérations réalisées par les processus. Si l'utilisateur souhaite utiliser un processus non implémenté, du fait de l'ouverture des codes, il peut facilement étendre Geant4 en écrivant son propre processus. Les utilisateurs peuvent également proposer leur code pour la version à venir de Geant4.
- D'en déceler les éventuels problèmes. Avec les mises-à-jour successives, l'outil est mis à l'épreuve sur d'une part, sa fiabilité logicielle et d'autre part, sur la validité des résultats.

Un autre avantage de Geant4 est que le code est continuellement testé sur un grand nombre de plateformes modernes (différentes versions Linux, Windows, MacOS). Des outils dédiés ont été élaborés tels que des tests de compilation et d'exécution effectués de façon chronique (quotidiennement ou mensuellement) sur des machines localisées au CERN. Les développeurs écrivent eux-mêmes les tests et peuvent choisir par exemple que le test vérifie chaque nuit le résultat connu d'un calcul. Si, suite à une modification, le résultat n'est plus le même, l'application peut être écrite de telle sorte à ce qu'elle envoie un signal d'erreur.

1.4.2.2. Architecture logicielle de Geant4

Geant4 est écrit en langage orienté-objet. C'est-à-dire qu'il est possible de décrire numériquement un objet d'une part, par l'ensemble de ces caractéristiques et d'autre part, par les interactions de cet objet avec d'autres objets. Un objet appartient à une **classe** d'objets qui représente les caractéristiques communes. Plutôt que d'avoir des entités isolées, la classe est donc le regroupement des paramètres qui définissent un ensemble d'objets.

Par exemple, l'objet "Sophie" appartient à la classe "citoyen" et est caractérisée par son âge, son sexe, sa taille ... L'objet "Cécile" pourra interagir avec un autre objet de la classe citoyen (par exemple, l'objet "Gérard") ou, pour peu que d'autres classes d'objets aient été définies et que des interactions avec la classe citoyen aient été établies, avec d'autres classes d'objets. Cette approche a pour but de traduire plus facilement notre conception d'un

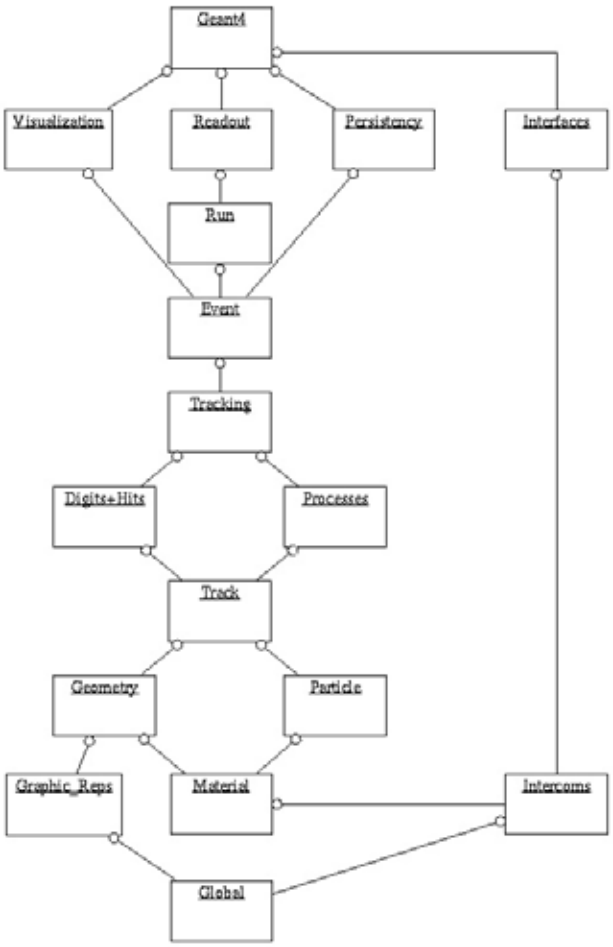


Figure 1.12.: Architecture et dépendance des catégories de Geant4 (source : www.geant4.org)

problème. Nous pouvons imaginer un objet de la classe “particule” regroupant l’énergie, la position etc... interagir avec l’objet de la classe “matériaux” défini par une composition atomique. L’interaction sera effectuée au travers d’un objet de la classe “processus”. Il existe un grand nombre de processus. Donc, la classe “processus” est définie comme une méta-catégorie dont des sous-catégories, tout en héritant des propriétés de la classe mère “processus”, ont leurs propres propriétés. Ce schéma “à la poupée gigogne” est appelé héritage et est largement employé dans Geant4. L’essentiel du travail des développeurs de Geant4 consiste donc à décrire des classes héritant de la classe “processus”.

Chacune des classes est elle-même rangée dans une catégorie. Par exemple, les classes liées à la visualisation, ne sont pas mélangées aux classes des processus. Un peu comme

les rouages d'une machine mécanique, ces catégories sont dépendantes les unes des autres dans un ordre précis. Par exemple, il n'est pas possible de définir un processus sans savoir sur quel matériau ou sur quel type de particule il s'applique. Donc la catégorie **processus** regroupant l'ensemble des classes héritant de la méta-classe "processus" dépend de la catégorie **matériaux** et de la catégorie **particule**. Pour que le programme soit cohérent, les catégories **matériaux** et **particule** ne doivent donc pas dépendre de la catégorie **processus**. Le logiciel a donc une architecture propre que tout nouveau développement doit respecter. L'architecture illustrée Figure 1.12 par des classes les plus fondamentales, en bas, aux classes ayant le plus grand nombre de dépendances, en haut :

- La catégorie **Global** regroupe les classes basiques de Geant4 : les unités de mesure, les constantes fondamentales, des moteurs de génération de nombres aléatoires, les fonctions numériques les plus répandues ;
- La catégorie **Geometry** contient toutes les classes permettant à la fois de décrire les volumes de la simulation et à la fois de "naviguer" de volume à volume. Cette catégorie dépend naturellement de **Material** qui permet à l'utilisateur de définir un matériau à partir d'une composition atomique.
- La catégorie **Track** contient toutes les classes concernant les traces. Une trace est l'ensemble des informations cinématiques d'une particule à un instant donné ainsi que les pas ("step") d'interaction. Un "step" est un segment linéaire (ou, en présence de champs électromagnétiques, un ensemble de segments) le long duquel la particule navigue et dont les extrémités peuvent généralement être interprétées comme des collisions avec la matière. Tout du moins, c'est la représentation pas-à-pas du transport Monte-Carlo. Comme nous l'avons mentionné, dans l'approche condensée, un pas représente une multitude d'interactions. Dans ce cas, le pas est plutôt représentatif de la précision du calcul.
- La catégorie **Processes** regroupe les classes des processus physiques décrivant les interactions entre les particules et les matériaux (électromagnétiques, hadroniques) ;
- La catégorie **Tracking** contient les classes permettant de déplacer une particule dans la simulation en invoquant et gérant les processus physiques ;
- La catégorie **Event** gère les événements où un événement correspond à l'ensemble des trajectoires et interactions généré par le passage d'une particule unique ;
- La catégorie **Run** gère l'ensemble des événements pour une configuration de simulation donnée ;

1.5. Le projet Geant4-DNA

Le projet a été initié en 2001 par le Dr. P. Nieminen (European Space Agency / ESTEC) dans le but de développer des outils de simulation pour la radioprotection des missions spatiales habitées de longue durée. L'ambition du projet Geant4-DNA est de proposer

à terme une plateforme de simulation des interactions des radiations ionisantes avec le milieu biologique à l'échelle moléculaire, basée sur Geant4. La plateforme, disponible en libre téléchargement au sein de Geant4 depuis 2007, est toujours en développement et bénéficie du support et du dynamisme de la collaboration Geant4. Le développement du projet, actuellement coordonné par Sébastien Incerti (CENBG) (Incerti et al, 2010), est basé sur (approximativement) trois étapes :

1. Développement des modèles d'interaction rayonnement-matière biologique.
2. Développement des modèles physico-chimique et chimique.
3. Développement de modèles des effets biologiques précoces et mise en relation avec les observables à différentes échelle de temps : cassures simple et double brins d'ADN, recombinaison homologue et non-homologue des brins d'ADN, survie cellulaire ...

Geant4-DNA est une composante de la sous-catégorie **électromagnétique** de Geant4. L'essentiel de ce travail de thèse consiste à développer pour la première fois dans Geant4 les modèles physico-chimique et chimique. Ces modèles sont décrits dans le chapitre suivant.

1.6. Conclusions

Le potentiel d'application d'une plateforme telle que Geant4-DNA couvre de nombreuses thématiques. Elle est développée dans un environnement pluridisciplinaire et à partir d'un outil Monte-Carlo éprouvé et développé sur une architecture qui remplit ses fonctions en physique des particules et donc qui n'évolue presque plus. La phase de développement présentée avec cette thèse devra à la fois respecter les contraintes logicielles de Geant4 afin de pouvoir s'y intégrer facilement, tout en développant de nouvelles fonctionnalités non prévues lors de la conception initiale de Geant4. C'est ce dont nous discuterons dans les deux prochains chapitres.

Bibliographie

Beir VII : Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Rapport technique, The National Academics, 2005. 17

S. Agostinelli, J. Allison *et al.* : Geant4 - a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3):250–303, juillet 2003. ISSN 01689002. 23

J. Allison *et al.* : Geant4 developments and applications. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 53(1):270–278, février 2006. ISSN 0018-9499. 23

M. Aoki : Cesium-laden fish may point to ocean hot spots. *The Japan Times*, août 2012. URL http://www.japantimes.co.jp/text/nn20120823a2.html. 19

A. Hiyama, C. Nohara, S. Kinjo, W. Taira, S. Gima, A. Tanahara et J. M. Otaki : The biological impacts of the Fukushima nuclear accident on the pale grass blue butterfly. *Scientific Reports*, 2(570), août 2012. ISSN 2045-2322. 20

A.M. Kellerer : Invisible Threat. *IAI2001, NUPECC*, 2001. 15, 17

H. Nikjoo, S. Uehara, D. Emfietzoglou et F. Cucinotta : Track-structure codes in radiation research. *Radiation Measurements*, 41(9-10):1052–1074, octobre 2006. ISSN 13504487. 22, 23

C. Rodriguez-Lafrasse et J Balosso : De la trace des ions carbone à l´efficacité thérapeutique de l´hadronthérapie. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, 16(1):16–24, février 2012. ISSN 1769-6658. 14

J. W. Wilson, J. Miller, A. Konradi et F. A. Cucinotta : Shielding Strategies for Human Space Exploration Shielding Strategies for Human Space Exploration. *NASA Conference Publication 3360*, (December), 1997. 20

2. Modélisation de la radiolyse de l'eau à l'échelle moléculaire

Sommaire

2.1. Introduction 33
2.2. Généralités 33
2.2.1. La radiolyse de l'eau 33
2.2.2. L'électron solvaté 34
2.2.3. Les radicaux libres 35
2.3. Étape physique 36
2.3.1. Brève description des modèles physiques 36
2.3.2. Les modèles inélastiques 37
2.3.3. Effet Auger 38
2.3.4. Les modèles élastiques 39
2.3.5. Implémentation des modèles 40
2.4. Étape physico-chimique 40
2.4.1. Excitation vibrationnelle 42
2.4.2. Attachement dissociatif 42
2.4.3. Recombinaison géminée dissociative 43
2.5. Étape chimique 43
2.5.1. Diffusion 47
2.5.2. Réactions 54
2.5.3. Méthode de transport dans Geant4-DNA 71
2.5.4. Méthode de réaction dans Geant4-DNA 71
2.6. Autres domaines d'application de la radiolyse 73
2.6.1. La radiolyse de l'eau et l'industrie nucléaire 73
2.7. Effets des rayonnements ionisants sur les constituants cellulaires 75
2.7.1. La molécule d'ADN 75
2.7.2. La peroxydation lipidique 86
2.7.3. Les " Scavengers " de radicaux 87
2.8. Geant-DNA : des modèles à l'échelle moléculaire 88
2.9. Réaction avec un milieu continu 90
2.10. Conclusions 91
Bibliographie 96

2.1. Introduction

Le corps humain étant principalement composé d'eau liquide, une grande partie des travaux actuels de modélisation s'intéressent dans un premier temps aux interactions entre les rayonnements et l'eau liquide. Sous l'effet du rayonnement, celle-ci ne reste pas inerte. Elle est amenée à se décomposer pour former de nouvelles espèces chimiques, souvent appelées espèces actives (ou réactives) de l'oxygène (ROS). Nous allons présenter brièvement les mécanismes de formation de ces espèces, leur devenir au sein du milieu ainsi que leurs interactions avec les constituants cellulaires. Les modèles physiques implémentés dans Geant4-DNA seront rapidement passés en revue. Nous nous attarderons préférentiellement sur la modélisation des phases physico-chimique et chimique. Puis, nous décrirons brièvement les conséquences de l'irradiation sur les composés biologiques.

2.2. Généralités

2.2.1. La radiolyse de l'eau

Le principe de la radiolyse est équivalent à celui de l'électrolyse qui consiste à induire la dissociation des molécules d'un milieu à l'aide d'un champ électrique, permettant ainsi l'initialisation de réactions chimiques. Dans le cas de la radiolyse, la dissociation est amorcée, non pas à partir d'un champ électrique mais, par le passage de particules ionisantes dans le milieu.

La chimie sous rayonnement, où l'idée est d'utiliser les rayonnements ionisants comme initiateur de réactions chimiques, succéda de peu à la découverte des rayonnements ionisants dont les effets chimiques ont rapidement soulevé un certain nombre de questions. Les premières expériences de radiolyse ont débuté avec la fin du $19^{\text{ème}}$ siècle [Kernbaum, 1910] et se sont d'abord intéressées à l'eau liquide.

La première étude de décomposition de l'eau aurait été menée par Giesel en 1902 qui observe un dégagement permanent d'hydrogène et d'oxygène sous l'influence d'un sel de radium dissout [Ferradini et Jay-Gerin, 1999]. En 1914, le chimiste André Debierne montre que la décomposition de l'eau se fait par la création d'espèces radicalaires H° et °OH. Nous reviendrons sur la notation de ces espèces dans la section "radicaux libres".

$$H_2O \rightsquigarrow OH^{\cdot} + H^{\cdot}$$

Mais ce phénomène de décomposition semblait altéré par l'ajout d'hydrogène ou d'oxygène. En effet, lorsque l'eau était aérée (présence de O_2 dissous), sa décomposition était toujours observée et ce, peu importe l'énergie de la particule incidente. Alors que l'excès de

dihydrogène H_2 semblait supprimer la décomposition à bas Transfert d'Energie Linéique. Ce phénomène est expliqué par Allen par l'introduction d'une série de réactions :

$$\begin{aligned} 2OH^{\cdot} + 2H_2 &\rightarrow 2H_2O + 2H^{\cdot} && (2.1)\\ O_2 + H^{\cdot} &\rightarrow HO_2^{\cdot} && (2.2)\\ H^{\cdot} + HO_2^{\cdot} &\rightarrow H_2O_2 && (2.3)\\ H_2O_2 + H^{\cdot} &\rightarrow H_2O + OH^{\cdot} && (2.4) \end{aligned}$$

$$2H_2 + H^{\cdot} + O_2 + 2OH^{\cdot} \longrightarrow 3H_2O + OH^{\cdot}$$

L'espèce O_2 est soit issue des réactions plus tardives entre **produits radiolytiques** (espèces chimiques résultant de la dissociation des molécules du milieu par les interactions avec le rayonnement), soit présente dans le milieu avant irradiation. Si sa concentration est trop grande, la réaction (2.2) prend le pas sur la réaction (2.4). En effet, la vitesse de réaction de (2.2) est 200 fois plus grande que (2.4) [Baldacchino et Hickel, 2008]. La chaine est alors brisée, favorisant l'apparition des radicaux libres $HO_2^{\cdot}$ via la réaction des radicaux $H^{\cdot}$ avec le dioxygène.

La multitude des réactions possibles en fonction des concentrations initiales des produits radiolytiques et des conditions initiales du milieu irradié rend l'élaboration d'un schéma universel assez complexe. En effet, une grande variété d'espèces chimiques secondaires est issue des produits de la radiolyse et de leur réaction :

$$H_2O \rightsquigarrow e_{aq}^-,\ OH^{\cdot},\ H_3O^+,\ H_2O_2,\ H^{\cdot},\ H_2,\ ...$$

C'est pourquoi la prédiction de l'évolution chimique du système irradié fait appel à des outils numériques, dont la méthode Monte-Carlo.

2.2.2. L'électron solvaté

Les particules du rayonnement ionisant interagissent avec le cortège électronique des molécules du milieu. Celles-ci initialement stables sont dissociées en d'une part des espèces radicalaires très réactives et d'autre part, un ou plusieurs électron(s). Ces électrons, s'ils ont suffisamment d'énergie, génèrent à leur tour une succession d'ionisations avant, d'éventuellement atteindre l'équilibre thermique du milieu et d'être capturés par les molécules du solvant formant ainsi une nouvelle espèce chimique. C'est l'électron solvaté, souvent noté e_{aq}^-, observé expérimentalement au début des années 1960 par Hart et Boag [Hart, 1962] et Keene indépendamment. Il s'agit d'un électron entouré par un ensemble de molécules d'eau. Le tout se comporte comme une espèce chimique unique (diffusion brownienne et réaction avec les composés du milieu). Cette entité, qui en réalité est un radical (cf.

plus bas), se forme sous l'effet de l'interaction mutuelle entre la charge de l'électron et les moments dipolaires électriques des molécules environnantes. Avec le radical hydroxyle et l'ion hydronium, l'électron solvaté est l'espèce principale résultant de la radiolyse de l'eau.

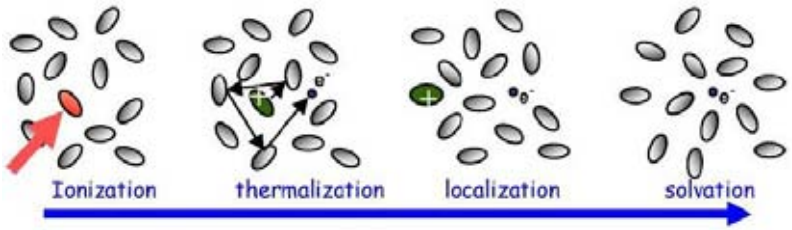


Figure 2.1.: Schéma de solvatation des électrons issus d'une ionisation [Spotheim-Maurizot et Belloni, 2008]

2.2.3. Les radicaux libres

Par définition, un radical est une espèce chimique atomique ou moléculaire ayant un ou plusieurs électrons de valence non appariés qui lui confèrent une grande réactivité notamment via des réactions d'oxydoréduction. En milieu aqueux, les radicaux sont issus de la dissociation de la molécule d'eau, ou des réactions entre produits radiolytiques. Ils sont marqués d'un petit point comme par exemple dans le cas du radical hydroxyle $OH^{\cdot}$.

Ils sont produits naturellement dans l'organisme :

- Au niveau de la respiration mitochondriale ;

- Au niveau de certains organites cellulaires tels que les peroxysomes ;

- Par diverses réactions d'oxydoréduction dans le milieu cellulaire ;

- Pour lutter contre des virus [Soucy-Faulkner *et al.*, 2010] ;

- Au cours de la phagocytose.

Au sein de la cellule, le radical hydroxyle $OH^{\cdot}$ peut aussi être généré par réaction Fenton où un ion ferreux réagit avec du peroxyde d'hydrogène :

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow OH^{\cdot} + OH^{-} + Fe^{3+}$$

En présence d'espèces issus de la radiolyse, la génération des hydroxyles peut alors être entretenue par le cycle d'Haber-Weiss où l'ion Fe^{3+} est converti en un ion Fe^{2+}, le rendant de nouveau disponible pour une réaction Fenton. Nous noterons que le peroxyde

d'hydrogène est capable de franchir la "barrière" lipidique de la cellule. Aussi, s'il est généré en grand nombre, il est susceptible d'entraîner, via le cycle d'Haber-Weiss, la création massive de radicaux hydroxyle à l'extérieur de la cellule initialement irradiée.

2.3. Étape physique

Le phénomène de la radiolyse de l'eau est traditionnellement découpé en trois étapes chronologiques distinctes qui se superposent plus ou moins au fil du temps. La première étape correspond au passage de la particule incidente dans l'eau liquide. La particule ionise et, dans une plus faible quantité, excitent, les molécules d'eau du milieu :

$$H_2O + p \rightarrow \begin{cases} H_2O^+ + e^- \\ H_2O^* \end{cases} \quad 10^{-16} s$$

induisant la création d'électrons secondaires. C'est l'***étape physique*** dont l'échelle de temps est inférieure à la femtoseconde.

2.3.1. Brève description des modèles physiques

Afin de pouvoir estimer, l'énergie déposée dans la cellule, les processus dont la longueur d'interaction (pour plus de détails cf. chapitre 3) est inférieure à la taille de la cellule (10-100 μm) doivent être pris en compte. Les électrons secondaires impliqués dans ces processus ont des énergies très faibles, de l'ordre de quelques dizaines d'électronvolts (cf. chapitre 4 et [Incerti *et al.*, 2010]) mais du fait de leur création en masse, ils constituent l'essentiel des dépôts d'énergie dans la cellule.

Les processus de Geant4 (hors Geant4-DNA) sont basés sur l'approche "d'histoire condensée" où les particules de faible énergie ne sont pas créées mais sont toutefois prises en compte dans le calcul du dépôt d'énergie de façon implicite. Cependant, la capacité de ces électrons de faible énergie à pénétrer le milieu biologique sur une dizaine de nanomètres, ainsi que leur possibilité de conversion en électron solvaté, rend le suivi de leur trajectoire pertinent (cf. chapitre 4). Aussi, les modèles physiques de Geant4-DNA décrivent explicitement l'intégralité des électrons de faible énergie issus de l'ionisation du milieu et l'ensemble de leurs trajectoires est simulé avec la méthode pas-à-pas (cf. Chapitre 1).

Les modèles physiques de Geant4-DNA des interactions élémentaires entre les particules chargées et l'eau liquide sont de trois types :
- Modèles théoriques :
  - Ionisation par des électrons dont l'énergie est supérieure à 100 eV

  - Ionisation et excitation par des protons dont l'énergie est supérieure à 500 keV et inférieure à 100 MeV
  - Diffusion élastique des électrons
- Modèles semi-empiriques :
  - Ionisations par des protons dont l'énergie est inférieure à 500 keV
  - Excitation par des protons dont l'énergie est inférieure à 500 keV
  - Changement de charge du proton
  - Ionisation par des électrons dont l'énergie est inférieure à 100 eV (correction du modèle théorique)
- Modèles fournis par des données expérimentales :
  - Attachement dissociatif des électrons
  - Excitation vibrationnelle et rotationnelle par des électrons

2.3.2. Les modèles inélastiques

L'ensemble des modèles inélastiques théoriques de Geant4-DNA sont actuellement basés sur la théorie de Bethe-Born, applicable à l'interaction des particules chargées suffisamment énergétiques avec un milieu quelconque. Le domaine de validité de ces théories dépend de la nature de la particule incidente. Typiquement, la vitesse de la particule incidente doit être très grande devant la vitesse des électrons orbitaux de l'atome cible [Dingfelder *et al.*, 2000].

Si la particule incidente est un électron, la théorie est valide pour des énergies supérieures à ~50 eV. En dessous de 50 eV une correction semi-empirique de la théorie, proposée par Paretzke en 1988 [Dingfelder et Hantke, 1998], est utilisée. Pour les protons, la théorie est applicable lorsque l'énergie cinétique dépasse ~ 300 keV. En dessous de cette limite, la théorie de Bethe-Born est remplacée par des modèles semi-empiriques.

L'un des piliers sur lequel reposent ces théories est la fonction de réponse diélectrique ε. En effet, la section efficace macroscopique Σ, définie par :

$$\Sigma = N_v \cdot \sigma$$

où N_v est le nombre de molécules par unité de volume et σ la section efficace du processus, peut être reliée à la grandeur suivante [Dingfelder *et al.*, 2000] :

$$\eta_2(E,K) = Im\left[-\frac{1}{\varepsilon(E,K)}\right]$$

appelée fonction de perte d'énergie ou surface de Bethe du milieu.

La détermination de la fonction de réponse diélectrique se base sur un modèle semi-empirique [Emfietzoglou, 2003] ajusté par les mesures expérimentales [Heller, 1974]. Les

techniques d'exploitation de la fonction de réponse diélectrique pour les modèles inélastiques de Geant4-DNA sont développées en détails dans [Incerti *et al.*, 2010, Francis, 2007].

Etat électronique de la molécule d'eau	Energie (eV)
Excitation	
A^1B_1	8.22
B^1A_1	10
Ryd A+B	11.24
Ryd C+D	12.61
bande diffuse	13.77
Ionisation	
$1b_1$	10.79
$3a_1$	13.39
$1b_2$	16.05
$2a_1$	32.30
Couche K de l'oxygène	539

Table 2.1.: Energies d'ionisation et d'excitation [Dingfelder et Hantke, 1998, Emfietzoglou, 2003]

2.3.3. Effet Auger

L'éjection d'un électron par le phénomène d'ionisation d'une couche interne du cortège électronique, laisse une place vacante à l'origine d'un phénomène de désexcitation en cascade. Un électron d'une couche électronique d'énergie supérieure peut venir combler la vacance, émettant ainsi un photon de désexcitation. Le photon peut soit ioniser de nouveau l'atome, l'électron secondaire alors émis par la désexcitation est appelé électron Auger, soit être expulsé dans le milieu.

La couche électronique d'énergie minimale de la molécule d'eau correspond approximativement à la couche K de l'atome d'oxygène (erreur maximale autour de 10%). La modélisation actuelle de l'effet Auger dans Geant4-DNA, consiste donc à assimiler la molécule d'eau à l'atome d'oxygène. Une description de la désexcitation atomique dans Geant4 peut être trouvée dans la thèse d'Alfonso Mantero [Mantero, 2007], développeur principal du mécanisme de désexcitation atomique dans Geant4, ainsi que dans la référence [Guatelli *et al.*, 2007].

2.3.4. Les modèles élastiques

Les modèles élastiques, actuellement présents dans Geant4-DNA, concernent uniquement les électrons. La Figure 2.2 représente l'ensemble des sections efficaces totales des électrons (modèles inélastiques et élastiques inclus). Il existe deux modèles alternatifs, Screened Rutherford et Champion, pour la diffusion élastique des électrons dans l'eau liquide. Que ce soit Champion ou Screened Rutherford, en dessous de 1 keV, le processus élastique est prédominant. Il s'agit donc d'un processus déterminant dans l'estimation de la position finale des électrons solvatés en sortie de la phase physique.

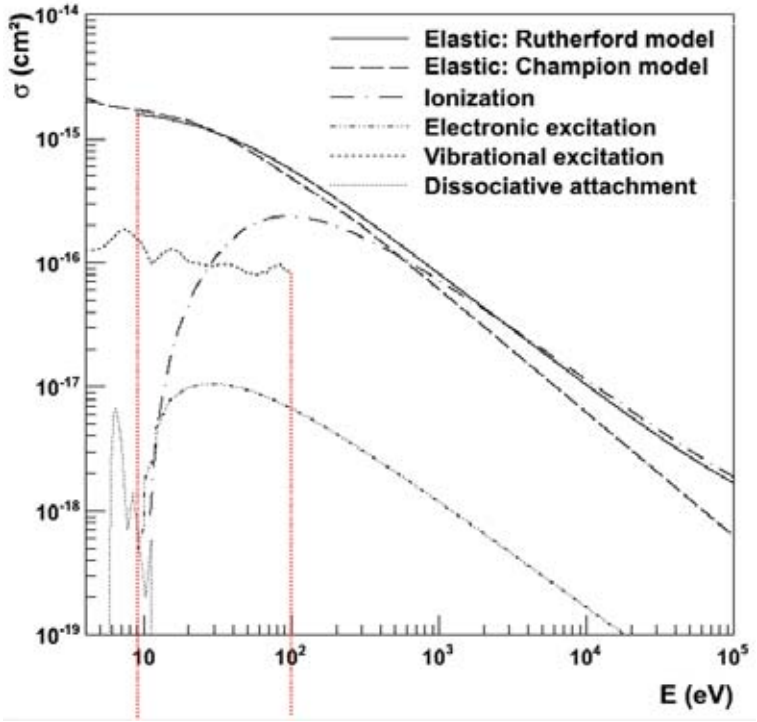


Figure 2.2.: Sections efficaces totales des électrons. Les lignes rouges indiquent les limites en énergie appliquées aux modèles.

Le **modèle Screened Rutherford** est un ajustement théorique des sections efficaces de la phase gazeuse vers la phase liquide.

Le **modèle Champion** (dits en ondes partielles) a été explicitement calculé pour l'eau liquide [Aouchiche *et al.*, 2008] et ce, jusqu'à très basse énergie. Deux jeux de sections efficaces sont fournis avec ce modèle. Le premier est la section efficace totale du processus en fonction de l'énergie. Le deuxième est la section efficace différentielle par rapport à l'angle de diffusion de l'électron incident. Le détail fourni par ce modèle sur l'information angulaire de l'électron diffusé en phase liquide est, à ce jour, unique.

Les modèles physiques de Geant4-DNA sont plus amplement détaillés dans la thèse de Ziad Francis réalisée au Laboratoire de Physique-Corpusculaire de Clermont-Ferrand en 2007 (axé sur les processus inélastiques et la théorie de Bethe-Born) et dans celle de Ngoc-Hoang TRAN réalisée en 2012 au CENBG (pour le modèle de diffusion élastique des électrons -et des protons- en phase liquide), ainsi que dans les publications suivantes [Incerti *et al.*, 2010, Francis, 2007].

2.3.5. Implémentation des modèles

L'implémentation des différents modèles dans Geant4-DNA peut être :
- Analytique : la section efficace est explicitement calculée au sein du modèle ;
- Extrapôlée : la section efficace est déterminée à partir d'une table de données (éventuellement fournie par le théoricien) regroupant un jeu de sections efficaces défini en fonction de l'état (énergie) de la particule au moment de la collision.

2.4. Étape physico-chimique

Chaque dépôt d'énergie induit une instabilité électronique et/ou atomique locales. L'étape ***physico-chimique*** correspond à l'ensemble des modifications électroniques et atomiques rapides résultant des réajustements du milieu suite à l'irradiation avant de retourner vers l'équilibre thermique. Aussi, en sortie de l'étape physique, les molécules d'eau qui se retrouvent dans un état excité ou ionisé, peuvent se dissocier en de nouvelles espèces chimiques.

Par exemple, la molécule d'eau ionisée est soumise à deux processus compétitifs. Elle peut soit se recombiner avec l'électron qui vient d'en être éjecté, soit se dissocier en de nouvelles espèces chimiques :

$$\begin{array}{c} H_2O^+ \rightarrow H^+ + OH^\cdot \xrightarrow{H_2O} H_3O^+ + OH^\cdot \\ H_2O^+ + e^- \rightarrow H_2O^* \end{array} \qquad 10^{-14}s$$

On considère que les molécules d'eau excitées ont plusieurs canaux de désexcitation, en fonction de leur état électronique :

$$H_2O^* \rightarrow H_2O + \gamma,\ H^\cdot + OH^\cdot,\ H_3O^+ + OH^\cdot + e^-_{aq} \ldots \qquad 10^{-13}s$$

Le Tableau 2.3 recense les différents canaux de désexcitation de la molécule d'eau en fonction de son état électronique, utilisés dans la simulation.

Le premier niveau d'excitation est à 8.22 eV. C'est pourquoi, les électrons dont l'énergie est inférieure à cette valeur sont appelés **électrons de sous-excitation**. Ils subissent

Particules	e^-	**p**	**H**	**He**,He^+,He^{2+}	**C,N,O,Fe ...**
Diffusion élastique	9 eV – 1 MeV Screened Rutherford 4 eV – 1 MeV Champion	-		-	-
Excitation	9 eV – 1 MeV Born	10 eV – 500 keV Miller Green 500 keV – 100 MeV Born	10 eV – 500 keV Miller Green	Ajustés à partir des modèles du proton 1 keV- 400 MeV	-
Échange de charge		100 eV – 100 MeV Dingfelder	100 eV – 100 MeV Dingfelder		-
Ionisation	11 eV – 1 MeV Born	100 eV – 500 keV Rudd 500 keV – 100 MeV Born	100 eV – 100 MeV Rudd		Ajusté à partir du modèle du proton 0.5 MeV/u – 10^6 MeV/u
Excitation vibrationnelle	2 – 100 eV Michaud et al.				
Attachement dissociatif	4 – 13 eV Melton				

Table 2.2.: Modèles physiques de Geant4-DNA

État électronique	Canaux de dissociation	Probabilité
Excitations		
A^1B_1	$OH^{\cdot} + H^{\cdot}$	65%
	$H_2O + \Delta E$	35%
B^1A_1	$OH^{\cdot} + H_3O^+ + e^-_{aq}$	55%
	$H_2 + 2\,OH^{\cdot}$	15%
	$H_2O + \Delta E$	30%
Rydberg	$OH^{\cdot} + H_3O^+ + e_{aq}$	50%
	$H_2O + \Delta E$	50%
Ionisations		
Tous niveaux	$OH^{\cdot} + H_3O^+$	100 %

Table 2.3.: Dissociation des molécules d'eau en phase liquide

majoritairement des chocs élastiques mais continuent à perdre de l'énergie par des interactions vibrationnelles atomiques et moléculaires (plus de détails apportés au chapitre 4). Ces électrons peuvent éventuellement atteindre l'énergie du milieu, on parle alors de **thermalisation**. Une fois, thermalisés et capturés par les molécules d'eau du milieu, ces électrons sont convertis en électrons solvatés :

$$e^- + n \cdot H_2O \rightarrow e^-_{aq} \qquad 10^{-12}s$$

Le processus de thermalisation est supposé révolu à partir de la picoseconde après irradiation et nous verrons plus loin que cette considération est justifiée. Le phénomène de thermalisation est en compétition avec deux processus de capture de l'électron, soit par une molécule d'eau neutre, c'est "l'attachement dissociatif", soit par une molécule d'eau ionisée, c'est la "recombinaison géminée".

2.4.1. Excitation vibrationnelle

L'implémentation du processus vibrationnel se base sur les sections efficaces expérimentales de Michaud, 1987 [Michaud *et al.*, 2003]. Ces données s'arrêtant à $E_l = 1.7$ eV, une extrapolation uniforme a été prise en compte pour les énergies inférieures à E_l : $\sigma(E < E_l) = \sigma(E_l)$.

2.4.2. Attachement dissociatif

Lorsqu'un électron de faible énergie est capturé par une molécule d'eau "neutre" avoisinante, celle-ci ne reste pas inerte et peut alors se dissocier pour former de nouvelles espèces. On parle donc "d'attachement dissociatif" :

$$e^- + H_2O \rightarrow H_2O^- \rightarrow H^- + OH^\cdot \xrightarrow{H_2O} OH^\cdot + OH^- + H_2 \qquad \approx 10^{-13} s$$

Ce processus est disponible dans la gamme d'énergie 6 eV$< E <$ 13 eV. Les sections efficaces mesurées en phase vapeur [Melton, 1972] sont augmentées d'un facteur 2 pour la phase liquide.

2.4.3. Recombinaison géminée dissociative

La capture d'un électron par une molécule d'eau ionisée (dont est éventuellement issue ce même électron) est également possible et peut engendrer de nouvelles espèces chimiques. C'est la "recombinaison géminée dissociative".

$$e^- + H_2O^+ \rightarrow \begin{cases} OH^\cdot + H^\cdot \\ OH^\cdot + H_3O^+ + e_{aq} \end{cases}$$

La recombinaison de la paire ion-électron est décrite par la théorie d'Onsager. Le terme ion définit ici la molécule d'eau ionisée. Le principe d'Onsager est simple. La force d'attraction entre un ion positif et un électron est de type coulombien. L'hypothèse d'Onsager est que la paire ne peut échapper à la recombinaison que si l'énergie thermique est supérieure à l'énergie coulombienne. En posant l'égalite entre l'énergie thermique et l'énergie coulombienne, il est possible de calculer le rayon d'Onsager (cf. page 61).

Dans le prototype utilisé pour ce travail de thèse, nous n'avons pas pris en charge le phénomène de recombinaison. Mais il sera intégré dans les prochaines versions du logiciel.

2.5. Étape chimique

Au-delà de la picoseconde, les espèces radiolytiques nouvellement créées sont libres de diffuser aléatoirement dans le milieu et d'interagir entre elles, c'est l'***étape chimique***. Initialement localisés autour des dépôts d'énergie, les produits radiolytiques se propagent au sein du milieu pour se répartir de façon plus homogène. C'est pourquoi au sein de l'étape chimique, nous distinguons deux phases : la *phase hétérogène* à partir d'une picoseconde lorsque tous les produits sont répartis sous forme de "grappes" autour des dépôts et la *phase homogène* à partir d'environ 10^{-7} seconde.

La distribution initiale des espèces radiolytiques dépend fortement du LET de la particule incidente. Aussi pour les électrons de haute énergie, et dont le LET est faible, la distribution initiale des espèces chimiques sous forme de grappes sera plus fortement marquée que dans le cas des protons ou de l'hélium où le LET est plus important et donc les dépôts

plus proches les uns des autres. On admet généralement qu'au-delà de 1 microseconde, la majorité des réactions entre les différentes grappes est terminée.

La cinétique des réactions chimiques dans les systèmes biologiques, ainsi que dans les procédés industriels, peuvent être très complexes, en particulier lorsque des réactions simultanées et en compétition sont possibles. Lorsque les réactions sont initiées par le passage des particules ionisantes, l'évolution temporelle des concentrations des espèces chimiques peut dépendre fortement des paramètres initiaux tels que la qualité de l'irradiation et des interactions physiques entre le rayonnement et la matière qui, en effet, influent directement sur la distribution initiale des concentrations.

Même lors d'expériences rigoureuses de chimie sous rayonnement étudiant la cinétique de réactions chimiques élémentaires, il peut être difficile de mesurer l'impact des réactions secondaires, et en compétition, sur la ou les observables d'intérêt. Dans ce contexte, l'utilisation d'outils de simulation devient un instrument puissant qui, en plongeant au cœur des mécanismes élémentaires des réactions chimiques, peuvent révéler la dynamique complexe des observables macroscopiques.

Par exemple, le comportement des systèmes biologiques est le résultat de multiples interactions entre des composants élémentaires où chaque composant peut être décrit par une série de règles simples, tandis que le système, dans son ensemble, présente une dynamique très complexe. La description d'un tel système requiert une méthodologie commune à plusieurs disciplines.

Que ce soit en physique, en chimie ou en biologie, le développement de modèles prédictifs peut être divisé en une série d'étapes de modélisation, chacun à différents niveaux de granularité, où diverses hypothèses simplificatrices sont effectuées afin de rendre le problème calculable par les ordinateurs d'aujourd'hui.

Dans le cadre de la modélisation "bottom-up", la première étape (1) s'attaque à la description de l'élément le plus basique du système où l'évolution de seulement quelques composants élémentaires est simulée ou explicitement calculée. En règle générale, de cette première étape, est extraite la probabilité qu'un phénomène élémentaire donné est lieu.

Sur la base des résultats obtenus lors de la première étape (1), l'étape suivante (2) décrit l'évolution d'un système, dont la nature est similaire à celle décrite dans la première étape, mais à une échelle supérieure. Moins de composants sont simulés. Il arrive aussi que le milieu soit considéré comme continu. L'hypothèse alors émise est que la description du phénomène élémentaire de l'étape (1) est indépendante de l'évolution du système à plus grande échelle : peu importe combien de fois le phénomène élémentaire est répété à l'étape (2), sa description reste la même que celle effectuée en (1). En fait, selon ce principe, il serait possible de relier plusieurs niveaux de description (en allant au-delà de la description à deux niveaux que nous présentons), en pratiquant l'extraction de données (ou lois) d'un niveau d'échelle et leur application à un niveau d'échelle supérieure.

Par exemple, en physique, lorsque l'on veut décrire le parcours de particules dans la matière, l'étape (1) représente le calcul des sections efficaces, et l'étape (2), celle du transport Monte-Carlo, où de nombreux modèles peuvent être appliqués : du plus descriptive, le "pas-à-pas", au plus efficace en terme de temps de calcul, "l'histoire condensée".

Lorsque l'on s'intéresse à la cinétique chimique, au niveau le plus élémentaire, chaque molécule est représentée individuellement. L'étape (1) correspond au calcul de la vitesse de réaction (dans le cas où le phénomène élémentaire d'intérêt est la réaction), le coefficient de diffusion (dans le cas de la diffusion) ou les rapports de branchement (dans le cas de la dissociation moléculaire). Cette première étape peut être réalisée en utilisant la dynamique moléculaire (comme Born-Oppenheimer ou Car-Parinello...) et/ou des calculs de mécanique quantique comme la TD-DFT.

Compte tenu du nombre de molécules dans une cellule biologique, cette approche est prohibitive en terme de temps de calcul (étape 1). Cependant, lorsque l'on s'intéresse au processus élémentaire, elle est bien adaptée pour un nombre relativement restreint de molécules dans un système de petite taille. Ces méthodes bénéficient également de technique d'optimisation mais le nombre d'objets impliqués dans la simulation jouera toujours un rôle essentiel dans leur temps de calcul, et à ce jour, limite de ce fait leur application à des systèmes mésoscopique telle que la cellule.

Dans l'étape (2), comme en physique des particules, des approximations peuvent être effectuées, se traduisant par une réduction significative du temps de calcul. Une première catégorie d'approximations réside dans le regroupement de molécules de même espèce afin de décrire leur évolution par une variable unique, généralement la concentration de cette espèce dans un volume donné.

Sur la base de cette considération, deux types de méthodes sont appliquées, se traduisant par une réduction considérable du temps de calcul par rapport à la description "tous-atomes" de l'étape (1). Ces méthodes peuvent être soit probabilistes (algorithme de Gillespie) ou basées la résolution d'équations différentielles.

Une deuxième catégorie d'approximations consiste à décrire le solvant comme un continuum et à calculer uniquement la diffusion et les réactions de quelques espèces chimiques d'intérêt. Cette méthode est bien adaptée lorsque le nombre de molécules d'intérêt est relativement faible et en particulier, lorsque leur distribution est inhomogène.

En bref, nous pouvons classer ces méthodes en trois grandes catégories de représentation :
– **la représentation en "compartiment confiné" avec évolution temporelle**, où seule l'évolution temporelle des concentrations $C_i(t)$ des espèces chimiques i dans un compartiment donné est simulée. Dans cette technique, les espèces chimiques sont censées être parfaitement confinés dans le compartiment qui leur est initialement attribué. Par conséquent, il ne peut pas y avoir d'échange entre compartiments. Parmi ces modèles, on retrouve :

  - La résolution d'ODE (Équations Différentielles Ordinaires) couplées de la forme

$$\frac{dC_i}{dt} = f\left(\overrightarrow{C}(t)\right)$$

    avec $\overrightarrow{C} = \{C_1, \cdots, C_n\}$
  - Algorithme de simulation stochastique compartimenté (tel que l'algorithme de Gillespie et ses dérivées)
- **la représentation en "compartiments en communication" avec évolution spatio-temporelle**, où à la fois le gradient spatial et l'évolution temporelle des espèces chimiques sont calculés. Le système simulé est généralement divisé en sous-compartiments échangeant des espèces chimiques au cours du temps. La représentation spatio-temporelle est prise en compte par les techniques suivantes :
  - Équations aux dérivées partielles : où $C_i(\overrightarrow{x}, t)$ est la concentration de la molécule i et $\overrightarrow{C} = \{C_1, \cdots, C_n\}$ est le vecteur de concentration de l'ensemble des molécules d'évolution du système. L'équation différentielle est du type

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \overrightarrow{\nabla} \cdot (D\overrightarrow{\nabla} C_i) - \overrightarrow{\nabla}(C_i \cdot \overrightarrow{v}) + S(\overrightarrow{C})$$

    - où $S(\overrightarrow{C})$ est un terme source qui peut être exprimé comme

$$S(\overrightarrow{C}) = B(\overrightarrow{C}) - D(\overrightarrow{C})$$

    - Le terme de naissance $B(\overrightarrow{C})$ représente la production d'espèces i

$$B(\overrightarrow{C}) = \sum_x k_{x \to i} C_x + \sum_y \sum_z k_{y+z \to i+\ldots} C_y C_z$$

    - Ici, nous ne prenons en compte que les réactions de premier et second ordre. Le terme de disparition $D(\overrightarrow{C})$ représente les réactions contribuant à réduire le nombre d'espèces i

$$D(\overrightarrow{C}) = k_{i \to \ldots} C_i + \sum_r k_{r+i \to \ldots} C_r C_i$$

  - Algorithme de simulation stochastique avec prises en compte de la diffusion (algorithme de Gillespie et ses dérivés)
- **la représentation particule-continuum**, basée sur les équations de Fokker-Planck (telle que l'équation de Smoluchowski), cette approche est également spatio-temporelle puisqu'elle calcule l'évolution spatiale de chaque molécule d'intérêt dans un solvant considéré comme continu.

En réalité, un continuum de méthodes existe allant de la reproduction "haute fiabilité" (et souvent gourmande en temps de calcul) à des méthodes approximatives et moins coûteuses

en temps de calcul, mais pas nécessairement moins fiables. Les méthodes hybrides sont celles qui mélangent au moins deux de ces techniques pour optimiser l'utilisation des ressources informatiques tout en garantissant une grande fiabilité.

De manière générale, les méthodes basées sur la résolution d'équations différentielles est valable lorsque, pour une réaction donnée, un grand nombre de réactifs est disponible (événements fréquents), nous verrons dans le chapitre 4 qu'en chimie sous rayonnement, cette situation correspond au domaine des hauts LET.

Les développements présentés dans cette thèse sont exclusivement basés sur la représentation particule-continuum mentionnée plus haut. En effet, cette méthode, utilisant un traitement stochastique (cf. loi de Smoluchowski) non compartimenté, est bien adaptée aux systèmes composés de réactifs répartis de façon hétérogènes et dont on cherche à déterminer l'évolution jusqu'à la microseconde.

2.5.1. Diffusion

2.5.1.1. Equation de Langevin

Déterminisme

Une particule de masse m, plongée dans un fluide est ralentie par une force de frottement opposée à son déplacement. Cette force peut s'exprimer par la loi de Stockes $F_S = -\alpha v$. L'équation du mouvement de cette particule est donnée par :

$$\begin{aligned} & m\dot{v} = -\alpha v \\ \Leftrightarrow\ & \dot{v} = -\gamma v \qquad\qquad \text{avec} \quad \gamma := \frac{\alpha}{m} = \frac{1}{\tau} \\ \Rightarrow\ & v(t) = v(t=0)e^{-t\gamma} = v(t=0)e^{-t/\tau} \end{aligned}$$

Cette équation déterministe permet de décrire entièrement l'évolution du système uniquement à partir de la connaissance de la vitesse initiale de la particule. En entrant en collision avec les molécules du fluide, la particule transfère une partie de sa quantité de mouvement qui décroît alors asymptotiquement vers zéro. Cette équation décrit bien l'évolution de la vitesse d'une particule dont l'inertie ($I = \frac{E_{tot}}{c^2} = m + \frac{E_c}{c^2}$, plus générale que le concept de masse) est bien plus grande que celle des molécules constituantes du fluide.

Stochasticité

Si la particule possède une inertie faible, les fluctuations thermiques du milieu vont facilement perturber la vitesse de la particule. D'après le théorème d'équipartition, conséquence de la distribution des vitesses de Boltzmann-Maxwell, l'énergie moyenne d'une

particule du fluide est, à une dimension :

$$\langle E \rangle = \frac{1}{2} m \left\langle v^2 \right\rangle = \frac{1}{2} kT$$

où $\langle E \rangle$ est l'énergie cinétique moyenne, m la masse de la particule, v sa vitesse, T la température et k la constante de Boltzmann.

Les chocs entre une particule de faible inertie et les molécules du milieu dont la vitesse moyenne est $v_{th} = \sqrt{\langle v^2 \rangle} = \sqrt{\frac{kT}{m}}$ deviennent non négligeables.

Résoudre de façon analytique le système d'équations couplées du mouvement de chacune des N particules en interaction du système est souvent impossible du fait du nombre de particules en jeu. De plus, l'état initial (vitesses, positions) de chacune des particules est inconnu.

Afin de prendre en compte ces fluctuations thermiques de façon non explicite, l'**équation de Langevin** consiste à introduire une force aléatoire $F_a(t)$ dans l'équation de mouvement de la particule :

$$\begin{aligned} m\dot{v} &= -\alpha v + F_a(t) + F_{ext}(r) \\ \Rightarrow \quad \dot{v} &= -\gamma v + \Gamma(t) + \frac{F_{ext}(r)}{m} \end{aligned} \tag{2.5}$$

où $\gamma := \frac{\alpha}{m}$ et $\Gamma(t)$ est appelée la *force de Langevin*. Il s'agit d'une force par unité de masse définie par

$$\boxed{\Gamma(t) := \frac{F_a(t)}{m}}$$

Hypothèses sur la force Langevin

Si on suppose, que la vitesse moyenne $\langle v(t) \rangle$ est solution de l'équation différentielle (cf. section déterminisme) :

$$\langle \dot{v}(t) \rangle + \langle \gamma v(t) \rangle = 0$$

alors :

$$\boxed{\langle \Gamma(t) \rangle = 0} \tag{2.6}$$

ce qui permet d'assurer qu'à l'équilibre ($t \to \infty$), la valeur moyenne de la vitesse devient nulle. Le produit de deux forces de Langevin à des temps différents est supposé être nul en moyenne si l'intervalle entre ces deux temps est bien supérieur au temps d'une collision avec les molécules du milieu, que l'on supposera infiniment brève. Sinon, le produit est supposé être égal à une constante :

$$\boxed{\langle \Gamma(t)\Gamma(t') \rangle = q\delta(t - t')} \tag{2.7}$$

Le coefficient q est le *coefficient d'auto-corrélation* de la force de Langevin qui est, en utilisant ces hypothèses, est égale à :

$$\boxed{q = \frac{2n\gamma kT}{m}}$$

où n est le nombre de dimensions du système.

2.5.1.2. Equation de diffusion de Smoluchowski

L'équation de Smoluchowski s'intéresse au cas dit de la limite visqueuse où la constante de friction $\gamma = \frac{\alpha}{m}$ est très grande :

$$\dot{v} \ll \gamma v$$

Dans l'équation de Langevin :

$$\ddot{x} + \gamma\dot{x} = \frac{F(x)}{m} + \Gamma(t) \tag{2.8}$$

l'accélération peut alors être négligée :

$$\dot{x} = \frac{F(x)}{m\gamma} + \frac{\Gamma(t)}{\gamma}$$

La position x est une variable aléatoire, il est donc possible d'en définir une densité de probabilité p. Le problème se réduit ainsi à déterminer la densité de probabilité du vecteur $\overrightarrow{M}(x,t)$. La densité de probabilité d'une variable aléatoire répondant à l'équation différentielle 2.8 est elle-même solution d'une équation différentielle dite de Fokker-Planck (cf. Equation de Fokker-Plank, section A.1).

A partir des règles de calcul des coefficients de Kramers-Moyal (décrites dans la section A.1), nous en déduisons le coefficient de dérive B et de diffusion D utiles à la construction de l'équation de Fokker-Planck :

$$\begin{aligned} D_x^{(1)} &= \frac{F(x)}{m\gamma} \equiv B \\ D_{xx}^{(2)} &= \frac{q}{2\gamma^2} \equiv D \end{aligned}$$

En utilisant l'équation (A.4), il est possible d'établir la **relation dite de Einstein-Smoluchowski** :

$$\boxed{D_{xx}^{(2)} = \frac{kT}{m\gamma} = \frac{kT}{\alpha} \equiv D}$$

D est le coefficient de diffusion de l'objet Brownien considéré ($cm.s^2$), k la constante de Boltzmann et T la température du système. Bien que nous l'ayons calculée pour une dimension, cette relation est indépendante du nombre de dimensions du problème.

Ainsi, la densité de probabilité de $\overrightarrow{M}(x,t)$ faisant intervenir uniquement l'évolution temporelle de la position, est donnée par l'**équation de Smoluchowski** :

$$\boxed{\frac{\partial p}{\partial t}(x,t\,|x_0\,) = \left[-\frac{\partial}{\partial x}\frac{F(x)}{m\gamma} + \frac{\partial^2}{\partial x^2}\frac{kT}{m\gamma}\right] p(x,t\,|x_0\,)} \tag{2.9}$$

où $p\,(x,t\,|x_0\,)$ est la densité de probabilité de trouver la molécule, initialement en x_0, à la position x après un laps de temps t.

Nous pouvons définir le courant $j(x,t)$:

$$j(x,t) = \left(-\frac{1}{m\gamma}F(x) + \frac{\partial}{\partial x}D\right) p(x,t)$$

tel que :

$$\frac{\partial p(x,t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} j(x,t)$$

En supposant qu'à l'équilibre la densité de probabilité est indépendante du temps, nous pouvons considérer que le courant s'annule (ou devient constant). En supposant que la distribution de Boltzmann est solution de l'équation différentielle de Smoluchowski :

$$j = \left(-\frac{1}{m\gamma}F(x) + \frac{\partial}{\partial x}D\right) \cdot N \cdot \exp(-\beta \cdot U(x)) = 0 \qquad \text{avec } \beta = \frac{1}{k_b T} \tag{2.10}$$

et en sachant que $\frac{\partial}{\partial x}U(x) = F(x)$ et :

$$\frac{\partial}{\partial x} D \exp(-\beta \cdot U(x)) = \exp(-\beta \cdot U(x)) \cdot \left(\frac{\partial}{\partial x}D + D\beta F(x)\right)$$

alors l'2.10 peut se réécrire comme :

$$\exp(-\beta \cdot U(x)) \left(\frac{\partial}{\partial x}D + D\beta F(x) - \frac{1}{m\gamma}F(x)\right) = 0$$

Nous obtenons ainsi que la dérivée du coefficient de diffusion peut s'exprimer comme :

$$\frac{\partial}{\partial x}D = \left(-D\beta + \frac{1}{m\gamma}\right) F(x)$$

Dans sa forme originelle (2.9), l'équation de Smoluchowski fait apparaître la dérivée seconde du produit du coefficient de diffusion et de la densité de probabilité :

$$\begin{aligned}\frac{\partial^2}{\partial x^2}(D\cdot p) &= \frac{\partial}{\partial x}\left(D\cdot\frac{\partial}{\partial x}p\right)+\frac{\partial}{\partial x}\left(p\cdot\frac{\partial}{\partial x}D\right)\\ &= \frac{\partial}{\partial x}\left(D\cdot\frac{\partial}{\partial x}p\right)+\frac{\partial}{\partial x}\left(F(x)\left(-D\beta+\frac{1}{m\gamma}\right)\cdot p\right)\end{aligned} \tag{2.11}$$

Aussi en injectant 2.11 dans l'équation 2.9 :

$$\begin{aligned}\frac{\partial p}{\partial t} &= \left[-\frac{\partial}{\partial x}\frac{F(x)}{m\gamma}+\frac{\partial}{\partial x}\left(D\cdot\frac{\partial}{\partial x}\right)+\frac{\partial}{\partial x}\left(F(x)\left(-D\beta+\frac{1}{m\gamma}\right)\right)\right]p\\ &= \left[\frac{\partial}{\partial x}\left(D\cdot\frac{\partial}{\partial x}\right)+\frac{\partial}{\partial x}(-D\cdot\beta F(x))\right]p\end{aligned}$$

$$\boxed{\frac{\partial p}{\partial t}=\frac{\partial}{\partial x}D\cdot\left[\frac{\partial}{\partial x}-\beta F(x))\right]p}$$

Nous obtenons une reformulation de l'équation de Smoluchowski, finalement indépendante de la masse de la particule. De la même façon, il est possible de démontrer qu'à trois dimensions, l'équation de Smoluchowski est donnée par :

$$\boxed{\frac{\partial p}{\partial t}(\overrightarrow{r},t)=\overrightarrow{\nabla}D\cdot\left[\overrightarrow{\nabla}-\beta\overrightarrow{F}(\overrightarrow{r}))\right]p(\overrightarrow{r},t)}$$

où rappelons que D, est exprimé en $cm.s^2$ et depend de l'objet Brownien considéré et $\beta=\frac{1}{kT}$ avec k la constante de Boltzmann et$T$ la température du système.

2.5.1.3. Solutions l'équation de Smoluchowski à trois dimensions

En l'absence de force extérieure et à une dimension, l'équation de Smoluchowski est du type :

$$\frac{\partial p}{\partial t}(x,t)=D\frac{\partial^2 p}{\partial x^2}(x,t)$$

La solution de cette équation différentielle est donnée par [Berg, 1993] :

$$\boxed{p(x,t\,|x_0)=\frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}}\cdot\exp\left(\frac{-(x-x_0)^2}{4Dt}\right)} \tag{2.12}$$

Ainsi la densité de probabilité à trois dimensions s'écrit :

$$\int d^3p(\overrightarrow{r},t)dr = \int\int\int p(x,y,z)dxdydz = \int\int\int p(r,\phi,\theta)drd\phi d\theta \cdot |det\, J(r,\phi,\theta)|$$

Sachant que :

$$|det\, J(r,\phi,\theta)| = r^2 \sin(\phi)$$

nous avons :

$$\begin{aligned}
\int d^3p(\overrightarrow{r},t)dr &= \int p(r,t)r^2dr \int_0^{\pi} \sin(\phi)\, d\phi \int_0^{2\pi} d\theta \\
&= \int \frac{r^2}{(4\pi Dt)^{3/2}} \cdot \exp\left(-\frac{(x)^2+(y)^2+(z)^2}{4Dt}\right) dr \cdot 4\pi \\
&= \int \frac{4\pi r^2}{(4\pi Dt)^{3/2}} \cdot \exp\left(-\frac{r^2}{4Dt}\right) dr
\end{aligned}$$

Par conséquent à trois dimension, la densité de probabilité de la distribution de la position d'un objet Brownien initialement à l'origine et après un laps de temps t s'exprime comme :

$$\boxed{p\,(\overrightarrow{r},t) = \frac{4\pi r^2}{(4\pi Dt)^{3/2}} \cdot \exp\left(-\frac{r^2}{4Dt}\right)} \tag{2.13}$$

Notons que $p(\overrightarrow{r},t)$ est maximale pour $r_{max} = \sqrt{4Dt}$. C'est à cette densité que la méthode de transport implémentée dans Geant4-DNA a été comparée afin de valider l'implémentation.

2.5.1.4. Diffusion relative

Par la suite, nous chercherons à déterminer si oui ou non deux molécules sont suffisamment proches pour interagir. Pour cela nous devons être capable de déterminer l'évolution temporelle de la position relative (distance de séparation) de deux Browniens.

Prenons deux molécules (1 et 2) et la fonction $p(\overrightarrow{r_1},\overrightarrow{r_2},t\,|\overrightarrow{r_{1,0}},\overrightarrow{r_{2,0}},t_0\,)$ définie comme la densité de probabilité de trouver soit la molécule 1 en $\overrightarrow{r_1}$ initialement en $\overrightarrow{r_{1,0}}$, soit la molécule 2 en $\overrightarrow{r_2}$, initialement en $\overrightarrow{r_{2,0}}$, après un laps de temps $t - t_0$. Cette densité de probabilité peut donc s'écrire comme la somme des densités de probabilité :

$$p(\overrightarrow{r_1},\overrightarrow{r_2},t\,|\overrightarrow{r_{1,0}},\overrightarrow{r_{2,0}},t_0\,) = C \cdot (p_1(\overrightarrow{r_1},t\,|\overrightarrow{r_{1,0}},t_0\,) + p_2(\overrightarrow{r_2},t\,|\overrightarrow{r_{2,0}},t_0\,))$$

et doit satisfaire l'équation différentielle :

$$\frac{\partial p}{\partial t}(\overrightarrow{r_1}, \overrightarrow{r_2}, t \,|\overrightarrow{r_{1,0}}, \overrightarrow{r_{2,0}}, t_0) = \left(\nabla^2 D_1 + \nabla^2 D_2\right) \cdot p(\overrightarrow{r_1}, \overrightarrow{r_2}, t \,|\overrightarrow{r_{1,0}}, \overrightarrow{r_{2,0}}, t_0) \tag{2.14}$$

Nous cherchons à déterminer la densité de probabilité de la séparation $\overrightarrow{r}$ entre les deux molécules 1 et 2 :

$$\overrightarrow{r} = \overrightarrow{r_2} - \overrightarrow{r_1}$$

Pour cela, nous allons ré-exprimer l'équation (2.14) en fonction de $\overrightarrow{r}$ et de :

$$\overrightarrow{R} = a\overrightarrow{r_1} + b\overrightarrow{r_2}$$

où a et b sont deux constantes indépendantes. Les vecteurs aléatoires $\overrightarrow{r}$ et $\overrightarrow{R}$ sont indépendants. Nous définissons les opérateurs :

$$\begin{aligned} \nabla_1 &= a\nabla_R - \nabla \\ \nabla_2 &= b\nabla_R + \nabla \end{aligned}$$

tels que $\nabla = \frac{\partial}{\partial r}$. Ainsi :

$$\begin{aligned} (\nabla_1)^2 &= a^2\nabla_R^2 + \nabla^2 - 2a\nabla_R\nabla \\ (\nabla_2)^2 &= b^2\nabla_R^2 + \nabla^2 + 2b\nabla_R\nabla \end{aligned}$$

Nous définissons l'opérateur de diffusion :

$$\widetilde{\nabla} = \nabla^2 D_1 + \nabla^2 D_2$$

qui peut se réécrire comme :

$$\widetilde{\nabla} = \left(D_1 a^2 + D_2 b^2\right)\nabla_R^2 + (D_1 + D_2)\,\nabla^2 + 2\,(D_2 b - D_1 a)\,\nabla_R\nabla$$

En définissant :

$$\begin{cases} a &= \sqrt{\frac{D_2}{D_1}} \\ b &= \sqrt{\frac{D_1}{D_2}} \end{cases}$$

nous obtenons :

$$\widetilde{\nabla} = (D_1 + D_2)\,\nabla_R^2 + (D_1 + D_2)\,\nabla^2$$

Étant donné que les vecteurs aléatoires $\overrightarrow{r}$ et $\overrightarrow{R}$ sont indépendants, la densité de probabilité $p(\overrightarrow{r_1}, \overrightarrow{r_2}, t \,|\overrightarrow{r_{1,0}}, \overrightarrow{r_{2,0}}, t_0)$, solution de :

$$\frac{\partial p}{\partial t}(\overrightarrow{r_1}, \overrightarrow{r_2}, t \,|\overrightarrow{r_{1,0}}, \overrightarrow{r_{2,0}}, t_0) = \Big((D_1 + D_2)\,\nabla_R^2 + (D_1 + D_2)\,\nabla^2\Big) \cdot p(\overrightarrow{r_1}, \overrightarrow{r_2}, t \,|\overrightarrow{r_{1,0}}, \overrightarrow{r_{2,0}}, t_0)$$

peut être interprétée comme l'ensemble de deux processus de diffusion indépendants : l'un suivant la coordonnée R et l'autre suivant r. Elle peut alors se réécrire comme :

$$p(\overrightarrow{r_1}, \overrightarrow{r_2}, t \,|\overrightarrow{r_{1,0}}, \overrightarrow{r_{2,0}}, t_0) = p(\overrightarrow{r}, t \,|\overrightarrow{r_0}, t_0) \cdot p(\overrightarrow{R}, t \,\Big|\overrightarrow{R_{1,0}}, t_0)$$

En isolant la diffusion relative, nous obtenons :

$$\frac{\partial p}{\partial t}(\overrightarrow{r}, t \,|\overrightarrow{r_0}, t_0) = (D_1 + D_2)\,\nabla^2 p(\overrightarrow{r}, t \,|\overrightarrow{r_0}, t_0)$$

Il s'agit d'une équation de type Smoluchowski où le coefficient de diffusion relative est :

$$\boxed{D \equiv D_1 + D_2}$$

Par conséquent, l'évolution temporelle de la position relative de deux Browniens en diffusion peut être décrite par la loi de Smoluchowski en prenant comme coefficient de diffusion la somme des coefficients de diffusion des deux Browniens.

2.5.2. Réactions

Bien que la loi de Smoluchowski décrive le mouvement à trois dimensions d'objets Browniens et soit effectivement implémentée dans la plupart des modélisations comme méthode de transport, celle-ci n'est généralement pas directement utilisée par les **méthodes** permettant de prédire ou de calculer aléatoirement les **temps de rencontre** (et donc les réactions) entre deux molécules. En effet, souvent ces méthodes nécessitent l'inversion de la probabilité (fonction de répartition) en fonction du temps. Or, du fait du produit entre r^2 et l'exponentielle, la fonction de répartition correspondant à la densité de probabilité $p(\overrightarrow{r}, t)$ est difficile à inverser par rapport à la variable t.

Aussi, ces méthodes s'intéressent plutôt à la loi de Smoluchowski à **une dimension** qui ne fait pas apparaître le terme quadratique. Dans ce cas, la variable en question est la **distance radiale séparant deux molécules**. On s'intéresse donc à une diffusion relative, dont nous avons introduit la méthode dans la section précédente. Dans les paragraphes

qui suivent, nous allons tout d'abord présenter les modèles de réaction, en particulier celui de Smoluchowski puis, progressivement introduire ces techniques :

1. **Calcul d'un "temps de rencontre" aléatoire** entre deux molécules, c'est la méthode "**Independent Reaction Time**" (ou IRT),
2. **Prédiction d'un temps minimal** nécessaire pour que deux molécules soient à une distance permettant la réaction, c'est la méthode **"pas-à-pas"** (ou SBS pour step-by-step) que nous décrirons plus bas.

Une présentation de ces techniques peut être trouvée dans les références [Plante, 2011, Green *et al.*, 1990]. Les hypothèses communes à ces méthodes sont les suivantes :

1. Une paire de molécules diffusent indépendamment des autres molécules
2. Le milieu est isotrope
3. Les molécules sont sphériques

Sous ces conditions, le problème devient indépendant de l'orientation entre les molécules et ne dépend que de la composante radiale. Il est alors souvent traité comme un système à une dimension, basé sur la coordonnée radiale r. La densité de probabilité de trouver, après un laps de temps t, la molécule à une position r est alors réduite à la loi de Smoluchowski à une dimension. Mais nous devons garder en tête que la **diffusion relative** est un **problème tri-dimensionnel** et que sa réduction à **une dimension** n'est qu'**une approximation**.

2.5.2.1. Modèles de réactions

En 1917, Marian Von Smoluchowski propose le premier modèle de réaction contrôlée par la diffusion. Le modèle décrit la diffusion de réactifs, représentés par des sphères sans-interaction mutuelle de longue portée, au sein d'un continuum diélectrique. La réaction a lieu lorsque les molécules sont à une distance R_0 pouvant être calculée à de la vitesse de réaction k_D. En 1942, Peter Debye modifie l'équation de Smoluchowski afin de prendre en compte le potentiel coulombien, c'est l'équation Smoluchowski-Debye pour les réactions entre espèces ioniques.

Bien que les molécules puissent se rencontrer et former un "complexe" (pour deux réactifs A et B, le complexe est noté $A-B$ ou $A:B$ ou $A\cdots B$, cf. plus bas), la réaction peut ne pas avoir lieu car le complexe peut se dissocier pour reformer les réactifs initiaux. Aussi Collins et Kimball ont introduit en 1949 des vitesses de réaction intrinsèque, k_A et k_{-D}. Dans les années 60, la théorie de Noyes propose d'étendre la théorie de Smolushowski-Debye en prenant en compte l'évolution temporelle des densité de probabilité sur la position de la paire de réactifs. En effet, le traitement originel de Smoluchowski suppose que les densités de probabilité sont dans des états quasi-stationnaire par rapport au temps. Dans la partie qui suit, nous allons brièvement présenter l'équation de Smoluchowski-Debye.

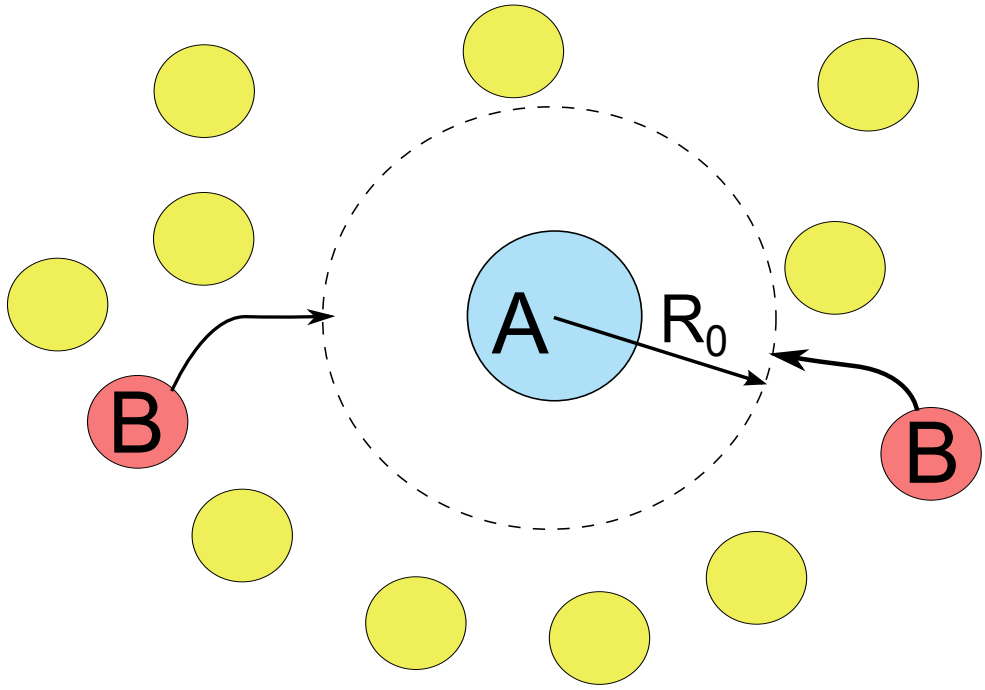


Figure 2.3.: Représentation schématique du modèle de Smoluchowski : les réactifs A et B dilués dans un solvant doivent atteindre la distance R_0 pour pouvoir réagir.

L'une des propriétés des solvants est de pouvoir dissoudre et diluer des réactifs. Les réactifs A et B de la Figure 2.3 doivent alors pouvoir traverser la barrière formée par le solvant et faisant obstacle à la réaction. L'effet de cette barrière est augmentée par l'agitation thermique, susceptible de repousser les réactifs. Au fil des multiples collisions avec les molécules du solvant, les réactifs peuvent éventuellement être suffisamment proches pour former un complexe réactionnel (A-B) dont la constante de vitesse, k_D dépend des capacités de diffusion des réactifs. Le complexe peut soit se re-dissocier avec une constante de vitesse k_{-D} , soit former de nouvelles molécules avec une constante d'activation k_A (caractéristique de réaction au moment de la rencontre de la paire de molécules).

$$A + B \underset{k_{-D}}{\overset{k_D}{\rightleftharpoons}} (A-B) \xrightarrow{k_A} \text{Produits}$$

La constante de vitesse k totale peut se décomposer comme :

$$k = \frac{k_A k_D}{k_A + k_{-D}}$$

La théorie de Smoluchowski décrit les réactions limitées par la diffusion où $k_A \gg k_D, k_{-D}$ (autrement dit $k_A \to \infty$), le facteur limitant devient alors la probabilité de rencontre

entre les molécules A et B :

$$k = \frac{k_D}{1 + \frac{k_{-D}}{k_A}} \Rightarrow k \approx k_D$$

Smoluchowski suppose également que les concentrations totales C_A^{tot} et C_B^{tot} des molécules A et B respectivement, sont indépendantes du temps (et donc constantes) et que le milieu est à l'équilibre thermique.

Le modèle propose de relier le flux de molécules entrant dans une sphère de rayon R_0 à la vitesse de réaction k. Considérons que la molécule A est immobile à l'origine et les molécules B sont soumis au mouvement Brownien autour de la molécule A. Le vecteur $\overrightarrow{r}$ représente la distance inter-moléculaire entre A et une molécule B. La distribution p_B à quatre dimensions de la position de la molécule B par rapport à la molécule A (et dont on connaît la distance de séparation initiale $\overrightarrow{r_0}$) est donnée par l'équation de Smoluchowski-Debye (SD) :

$$\frac{\partial p_B\left(\overrightarrow{r}, t \,|\overrightarrow{r_0}\right)}{\partial t} = D\nabla^2 p_B\left(\overrightarrow{r}, t \,|\overrightarrow{r_0}\right) - D\beta\nabla \cdot \left(p_B\left(\overrightarrow{r}, t \,|\overrightarrow{r_0}\right) \cdot \overrightarrow{F}\left(\overrightarrow{r}\right)\right)$$

Que nous noterons en abrégé :

$$\frac{\partial p_B}{\partial t} = D\nabla \cdot \left(\overrightarrow{\nabla} - \beta\overrightarrow{F}\right) \cdot p_B \tag{2.15}$$

où D est la somme des coefficients de diffusion des molécules A et B, autrement appelé coefficient de diffusion mutuel, $\beta = \frac{1}{k_B T}$ où k_B est la constante de Boltzmann et T la température du milieu. $\overrightarrow{F}$ est la force s'exerçant sur la molécule B. Notons que dans le cas de molécules sphériques, les coefficients de diffusion des molécules A ou B peuvent être calculés par la relation de Stockes-Einstein :

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta a}$$

où η est la viscosité du milieu et a le rayon de cavité occupée par la molécule considérée.

L'équation de SD est une analogie microscopique des lois de Fick (2.16) :

$$\begin{aligned} \overrightarrow{\mathcal{J}_{\mathcal{B}}}(\overrightarrow{r}) &= -D \cdot \overrightarrow{\nabla} C_B(\overrightarrow{r}) \\ \frac{dC_B(\overrightarrow{r})}{dt} &= D \cdot \triangle C_B(\overrightarrow{r}) = -\nabla \overrightarrow{\mathcal{J}_{\mathcal{B}}}(\overrightarrow{r}) \end{aligned} \tag{2.16}$$

où $\overrightarrow{\mathcal{J}_{\mathcal{B}}}$ est le flux *sortant* de la surface élémentaire autour de la position $\overrightarrow{r}$ (exprimé en $\frac{mol}{m^2.s}$), et C_B est la concentration de molécules B autour de la position $\overrightarrow{r}$ (exprimé en

$\frac{mol}{m^3}$). Il est possible de relier la concentration C_B à la probabilité p_B :

$$p_B(\overrightarrow{r},t) = \frac{C_B(\overrightarrow{r},t)}{\int_V C_B(\overrightarrow{r},t)dV}$$

En comparant les équations (2.15) et (2.16), nous constatons que le flux de molécules B *entrant* par une surface élémentaire autour de la position $\overrightarrow{r}$ peut être défini comme :

$$\overrightarrow{j_B}(\overrightarrow{r}) = D\left(\overrightarrow{\nabla} - \beta\overrightarrow{F}\right)\cdot p_B$$

où $\overrightarrow{j_B}$ est exprimé $m.s^{-1}$.

En reformulant (2.15) :

$$\frac{\partial p_B}{\partial t} = \nabla\overrightarrow{j} \tag{2.17}$$

Si on considère que la force $\overrightarrow{F}$ inter-moléculaire dérive d'un potentiel central :

$$\overrightarrow{F} = -\overrightarrow{\nabla}U(\overrightarrow{r})$$

le courant de molécule B à travers une surface élémentaire peut alors s'écrire :

$$\overrightarrow{j_B}(\overrightarrow{r}) = D\cdot e^{-\beta\cdot U(\overrightarrow{r})}\left[\overrightarrow{\nabla}\left(e^{\beta U(\overrightarrow{r})}\cdot p_B\right)\right] \tag{2.18}$$

L'interaction inter-moléculaire est supposée radiale, de sorte que la force s'exerçant entre les deux molécules est parallèle au vecteur inter-moléculaire. Le problème est alors être réduit à un système à un degré de liberté. Les équations (2.17) et (2.18) deviennent :

$$\frac{\partial p_B}{\partial t} = \partial_r\overrightarrow{j}$$

$$\overrightarrow{j_B}(r) = D\cdot e^{-\beta\cdot U(r)}\left[\partial_r\left(e^{\beta U(r)}\cdot p_B\right)\right]\cdot\overrightarrow{n}$$

Le flux total de molécule B traversant la sphère de rayon r est donné par :

$$\begin{aligned} J_B &= (4\pi r^2)\left|\overrightarrow{j_B}\right| \\ &= (4\pi r^2)D\cdot e^{-\beta\cdot U(r)}\left[\partial_r\left(e^{\beta U(r)}\cdot p_B\right)\right] \end{aligned}$$

Le milieu est supposé à l'équilibre thermique, autrement dit la probabilité de trouver une

molécule B en un point de l'espace ne varie pas au cours du temps :

$$\begin{aligned} &\Rightarrow \frac{\partial p_B\left(\overrightarrow{r}, t \,|\overrightarrow{r_0}\right)}{\partial t} = 0 \\ &\Rightarrow \partial_r \overrightarrow{j_B} = 0 \end{aligned} \tag{2.19}$$

Le flux du vecteur $\overrightarrow{j}(r)$ est donc constant pour tout r :

$$J_B(r) := \left(4\pi r^2\right) \cdot \left|\overrightarrow{j_B}(r)\right| = J_B(R_0) \tag{2.20}$$

Par ailleurs, on pose la condition aux limites de Robin, qui consiste à considérer que le courant de molécules B autour de la surface élémentaire en R_0 est proportionnel à la probabilité de trouver une molécule B en R_0 :

$$\left|\overrightarrow{j_B}(R_0)\right| = w \cdot p_B(R_0)$$

où w est une constante exprimée en $m.s^{-1}$. Si $w = 0$, la sphère est réflective, rien ne rentre ; si $w = \infty$, la sphère est complètement absorbante (c'est la condition de Dirichlet).

Il est alors possible de définir le flux total à travers la sphère de centre O et de rayon R_0 comme :

$$J_B(R_0) := 4\pi R_0^2 \cdot [w \cdot p_B(R_0)]$$

A partir de ces considérations, l'équation (2.20) entraîne que :

$$\begin{aligned} &\Rightarrow \partial_r \left(e^{\beta U(r)} \cdot p_B(r)\right) = \frac{R_0^2 w}{r^2 D} p_B(R_0) e^{\beta U(r)} \\ &\Leftrightarrow \left[e^{\beta U(r)} \cdot p_B(r)\right]_r^{\infty} = R_0^2 w p_B(R_0) \int_r^{\infty} \frac{e^{\beta U(\tilde{r})}}{\tilde{r}^2 D} d\tilde{r} \\ &\Leftrightarrow p_B(\infty) \cdot e^{\beta U(\infty)} - p_B(r) \cdot e^{\beta U(r)} = R_0^2 w p_B(R_0) \cdot \mathcal{R}(r) \\ &\Leftrightarrow p_B(r) \cdot e^{\beta U(r)} + p_B(R_0) \cdot w R_0^2 \cdot \mathcal{R}(r) = 1 \end{aligned} \tag{2.21}$$

où l'on a posé :

$$\mathcal{R}(r) = \frac{1}{D} \int_r^{\infty} \frac{e^{\beta U(\tilde{r})}}{\tilde{r}^2} d\tilde{r} \tag{2.22}$$

$e^{-\beta U(\infty)} = 1$ et $p_B(\infty) = 1$.

En évaluant (2.21) pour $r = R_0$:

$$\Rightarrow p_B(R_0) \cdot \left[e^{\beta U(R_0)} + wR_0^2 \cdot \mathcal{R}(r)\right] = 1$$
$$\Leftrightarrow p_B(R_0) = \frac{1}{e^{\beta U(R_0)} + wR_0^2 \cdot \mathcal{R}(R_0)}$$

Rappelons qu'il est possible de relier la probabilité à la concentration :

$$p_B(r,t) = p_B(r) = \frac{C_B(r)}{\int C(\tilde{r})d\tilde{x}} = \frac{C_B(r)}{C_B^{tot}}$$

On obtient donc la concentration indépendante du temps de molécules B à la lisière de la sphère de rayon R_0 centrée à l'origine :

$$C_B(R_0) = \frac{C_B^{tot}}{e^{\beta U(R_0)} + wR_0^2 \cdot \mathcal{R}(R_0)}$$

Le nombre de molécules B entrant dans le sphère de rayon R_0 par unité de seconde :

$$\mathcal{J} = 4\pi R_0^2 \cdot [w \cdot C_B(R_0) \cdot \mathcal{N}_\mathcal{A}] = 4\pi R_0^2 w \cdot \frac{C_B^{tot} \cdot \mathcal{N}_\mathcal{A}}{e^{\beta U(R_0)} + wR_0^2 \cdot \mathcal{R}(R_0)}$$
$$\mathcal{J} = 4\pi \cdot \frac{C_B^{tot} \cdot \mathcal{N}_\mathcal{A}}{\frac{e^{\beta U(R_0)}}{R_0^2 w} + \mathcal{R}(R_0)}$$

Le nombre de réactions dans une sphère de rayon de rayon r est :

$$-\frac{dC_B}{dt} = \mathcal{J} \cdot C_A$$

Or $\frac{dC_B}{dt}$ est souvent relié à la constante de vitesse par :

$$-\frac{dC_B}{dt} = k \cdot C_A^{tot} C_B^{tot}$$

D'où :

$$k = \frac{\mathcal{J}}{C_B^{tot}} = \frac{4\pi \cdot \mathcal{N}_\mathcal{A}}{\frac{e^{\beta U(R_0)}}{R_0^2 w} + \mathcal{R}(R_0)}$$

1. En absence de potentiel d'interaction :

$$\mathcal{R}(R_0) = \frac{1}{DR_0}$$

l'équation est réduite à :

$$k = \frac{4\pi \cdot \mathcal{N}_\mathcal{A}}{\frac{1}{R_0^2 w} + \frac{1}{DR_0}} = \frac{4\pi \mathcal{N}_\mathcal{A} \cdot DR_0}{\frac{D}{R_0 w} + 1}$$

et si l'activation est très efficace, le facteur w est grand, aussi :

$$\boxed{k = 4\pi \mathcal{N}_\mathcal{A} \cdot DR_0}$$

issue de la théorie de Smoluchowski.

2. Dans le cas d'une interaction électrostatique avec :

$$U(r) = \frac{q_1 q_2}{\epsilon r}$$

l'équation (2.22) devient :

$$\mathcal{R}(R_0) = \frac{1}{D} \int_{R_0}^{\infty} \frac{1}{\tilde{r}^2} \cdot \exp\left(\beta \cdot \frac{q_1 q_2}{\epsilon \tilde{r}}\right) d\tilde{r} = \frac{1}{R_c D} \left(\exp\left(\frac{R_c}{R_0}\right) - 1\right)$$

où l'on a utilisé le rayon d'Onsager $R_c = \frac{q_1 q_2}{\epsilon k_B T} = \beta \frac{q_1 q_2}{\epsilon}$ et $\epsilon = \epsilon_r \cdot \epsilon_0$ avec ϵ_r la permittivité relative du milieu considéré. D'où :

$$k = \frac{4\pi \mathcal{N}_\mathcal{A} \cdot DR_c}{\exp\left(\frac{R_c}{R_0}\right) \cdot \left(\frac{R_c D}{R_0^2 w} + 1\right) - 1}$$

Lorsque la réaction est très efficace $w \to \infty$ d'où :

$$\boxed{k = \frac{4\pi \mathcal{N}_\mathcal{A} \cdot DR_c}{\exp\left(\frac{R_c}{R_0}\right) - 1} = 4\pi \mathcal{N}_\mathcal{A} \cdot DR_{eff}} \quad \text{avec } R_{eff} = \frac{R_c}{\exp\left(\frac{R_c}{R_0}\right) - 1} \tag{2.23}$$

issue de la théorie de Smoluchowski-Debye.

Note : Pour prendre en compte l'attraction coulombienne, les outils Monte-Carlo utilisent R_{eff} comme rayon de réaction.

Du fait de la constante diélectrique de l'eau liquide (permittivité du milieu), l'attraction colombienne entre deux charges électriques est diminuée d'un facteur 80 par rapport au vide. Aussi, dans l'eau liquide à 37°C, le rayon d'Onsager R_c (qui représente la distance entre deux espèces chargées à laquelle l'énergie thermique et électrostatique sont équivalente) pour deux ions de charge 1, est d'environ 3.3 nanomètres. L'efficacité de l'interaction coulombienne est donc de très courte portée. De plus, l'agitation thermique entre en compétition avec champ de force attractif entre les espèces ioniques. Il n'est donc a priori

pas nécessaire de prendre en compte les interactions longue portée pour le transport des espèces ioniques. La prise en compte de l'équation (2.23) est a priori suffisante.

Dans les années 60, Noyes reprit les développements de Smoluchowski sans faire la supposition de l'état stationnaire (cf. équation (2.19)) pour arriver à :

$$\boxed{k(t) = 4\pi RD\left[1 + \frac{R}{\sqrt{\pi Dt}}\right]} \tag{2.24}$$

Le modèle de Smoluchowski et de Noyes ont tous les deux été implémentés dans Geant4-DNA comme deux modèles de réactions alternatifs. Nous noterons que dans le cas du modèle de Noyes, la vitesse de réaction dépendant du temps, ce qui rend la méthode pas-à-pas basée sur des temps dynamiques inapplicable sans une nouvelle formulation. Etant donné que cette thèse présente des méthodes d'optimisation exploitant la méthode des temps dynamiques, les résultats présentés au cours de cette thèse utilisent exclusivement le modèle de Smoluchowski (où les vitesses de réaction sont indépendantes du temps).

2.5.2.2. Prédire la position de rencontre entre molécules

Considérons deux molécules A et B susceptibles d'interagir si leur distance de séparation $d(t)$ est inférieure à une distance de réaction R. Étant donné que nous nous intéressons uniquement à la distance de séparation entre les deux molécules, pour simplifier notre représentation, nous allons considérer que seule la molécule A est en mouvement et que la molécule B est fixe. Et nous noterons d_0 leur séparation au temps initial $t_0 = 0$.

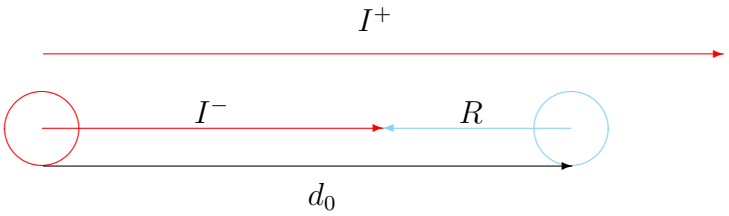


Figure 2.4.: Représentation schématique des équations de calcul de la probabilité de rencontre des molécules : A à gauche et B à droite.

Pour que la réaction ait lieu, la distance I (comme interaction) parcourue par A depuis son point de départ doit être comprise entre :

$$I^- = d_0 - R \text{ et } I^+ = \infty$$

La diffusion étant supposée isotrope, nous ignorons si A se déplace effectivement vers B ou si elle se déplace dans une autre direction.

A un degré de liberté, la probabilité que la molécule A se déplace sur une distance r est donnée par l'équation (2.12) dont la fonction de répartition correspondante est :

$$\begin{aligned} F(r) &= P(x \leq r) = \int_0^r p(x)\, dx \\ &= \left[\text{erf}\left(\frac{x}{2\sqrt{Dt}}\right)\right]_0^r \\ &= \left[\text{erf}\left(\frac{r}{2\sqrt{Dt}}\right) - \text{erf}\left(\frac{0}{2\sqrt{Dt}}\right)\right] \\ &= \left[\text{erf}\left(\frac{r}{2\sqrt{Dt}}\right)\right] \end{aligned}$$

avec :

$$\text{erf}\,(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x \exp(-s^2)\, ds$$

Donc à une dimension, la probabilité de trouver une molécule dans une sphère de rayon r, après un temps t, est :

$$P(x \leq r) = \text{erf}\left(\frac{r}{2\sqrt{Dt}}\right) \tag{2.25}$$

Aussi, la probabilité qu'après un temps t, la molécule mobile A soit à une distance r comprise entre I^- et I^+ est :

$$\begin{aligned} P(I^- \leq r < I^+) &= \int_{I^-}^{I^+} p(x)\, dx = F(I^+) - F(I^-) \\ &= \left[1 - \text{erf}\left(\frac{d_0 - R}{2\sqrt{Dt}}\right)\right] = \text{erfc}\left(\frac{d_0 - R}{2\sqrt{Dt}}\right) \end{aligned}$$

car $\text{erf}(+\infty) = 1$.

La probabilité de trouver une molécule à une distance r comprise entre I^-et I^+ est donc :

$$P(I^- \leq r < I^+) = \text{erfc}\left(\frac{d_0 - R}{2\sqrt{Dt}}\right) \tag{2.26}$$

Il s'agit d'une **probabilité de rencontre**.

Dans le cas où les molécules A et B sont toutes deux mobiles, l'équation (2.26) reste inchangée. Le coefficient de diffusion relatif entre les deux molécules ($D \equiv D_A + D_B$, somme des coefficients de diffusion des deux molécules) [Berg, 1993] est alors utilisé.

2.5.2.3. Méthode Independent Reaction Time : déterminer un temps aléatoire de rencontre

La **probabilité de réaction** entre deux molécules A et B est définie par :

$$W(d_0, t) = W_\infty \cdot P(I^- \leq r < I^+) \tag{2.27}$$

où W_∞ la probabilité de réaction définie par la théorie de la réaction [Sano et Tachiya, 1979] telle que :

$$W_\infty = W(t \to \infty | A + B \to \ldots) = \frac{R}{d_0}$$

Aussi, (2.27) s'exprime comme :

$$W(d_0, t) = \frac{R}{d_0} \cdot \text{erfc}\left(\frac{d_0 - R}{2\sqrt{Dt}}\right) \tag{2.28}$$

avec $d_0 \geq R$.

L'idée proposée par [Clifford *et al.*, 1985] est d'inverser l'équation (2.28) par rapport au temps t permettant ainsi d'**évaluer aléatoirement un temps de rencontre** entre deux molécules et ce, uniquement à partir de leur position au moment du calcul de la probabilité, et en faisant abstraction de leur trajectoire dans la suite de la simulation :

$$t = \begin{cases} \frac{1}{4D}\left[\frac{d_0 - R}{\text{erfc}^{-1}\left(\frac{W}{W_\infty}\right)}\right]^2 & \text{si } W < W_\infty \\ \infty & \text{sinon} \\ 0 & \text{si } d_0 < R \end{cases} \tag{2.29}$$

La probabilité W est tirée uniformément entre 0 et 1. Si sa valeur est inférieure à W_∞, un temps de réaction est calculé aléatoirement.

L'intérêt de cette méthode couramment utilisée réside en sa rapidité. A chaque pas en temps de la simulation, une réaction a lieu. Il n'y a donc pas de déplacement inutile. Le temps de rencontre entre deux molécules est calculé uniquement au moment de la création d'une nouvelle molécule M. Le programme doit ainsi passer en revue les N molécules présentes au moment de la création de M afin de calculer un temps de réaction. Une table est ainsi construite. Les réactions y sont classées de façon croissante par rapport au temps de rencontre de la paire de molécules.

Le nombre total d'opérations à réaliser sur l'ensemble du programme est $Op = \frac{N \cdot (N-1)}{2}$ où N est le nombre total des molécules, accumulées tout au long de la simulation. Op ne prend

en compte que les opérations vraiment utilisées pour le calcul des temps de réactions. A cela il faut rajouter la gestion de la table de réaction, le transport des molécules ...

Nous noterons que lorsqu'une nouvelle molécule M est créée, il n'est pas forcément nécessaire d'effectuer le calcul de l'équation (2.29) sur l'ensemble des molécules présentes dans la simulation. En effet, la plupart des simulations Monte-Carlo définissent au préalable un temps maximum auquel la simulation est stoppée. Ce temps est généralement de 1 microseconde après le passage de la particule dans la matière. Ainsi, certaines molécules sont trop éloignées les unes des autres pour se rencontrer durant ce laps de temps. Pour chaque molécule M nouvellement créée, les molécules les plus éloignées n'ont donc pas besoin d'être considérées.

L'inconvénient de cette méthode est que les réactions sont en partie décorrélées du transport que subissent effectivement les molécules lors de la simulation. En effet, le calcul aléatoire du temps de réaction d'une paire de molécules n'est effectué qu'une seule fois et ne repose que sur les distances initiales séparant les deux molécules.

2.5.2.4. Méthode des pas dynamiques en temps : déterminer un temps minimum de rencontre

La première méthode proposée avec ce prototype pour la modélisation de la phase chimique est la méthode dite pas-à-pas (ou Step-By-Step, SBS). Cette méthode est utilisée dans de nombreux Monte Carlo [Kreipl *et al.*, 2009b, Djamai *et al.*, 2008, Michalik et Begusova, 1998]. Le principe consiste à diffuser l'ensemble des espèces chimiques avec le même pas en temps.

Après diffusion, un calcul sur la distance entre les paires de molécules est effectué afin de décider si une réaction a eu lieu ou non. L'inconvénient principal de cette méthode est que le temps de calcul augmente lorsque les pas en temps sont petits (mais augmente également la précision des résultats tant que le pas reste supérieur au seuil de validité du modèle). Il faut noter que pour des pas trop petits, l'équation de Smoluchowski n'est plus valable.

En fonction de leurs caractéristiques, plusieurs types de réaction peuvent être considérés. Avec ce prototype, nous ne nous sommes intéressés qu'aux réactions contrôlées par la diffusion ($k \sim 10^9 - 10^{10}\,\mathrm{L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}}$), mais l'architecture logicielle pour laquelle nous avons opté permettra d'implémenter facilement d'autres catégories de réaction.

Les pas sont soit prédéterminés par l'utilisateur [Kreipl *et al.*, 2009b], soit calculés par rapport à la proximité des molécules entre elles, comme par exemple avec la méthode présentée dans [Michalik et Begusova, 1998]. L'approche que nous avons choisie d'implémenter est un mixte de ces deux alternatives. Elle adopte la méthode de [Michalik et Begusova, 1998] où les pas sont calculés en fonction du pas en **temps minimal** nécessaire

pour que la **paire de molécules la plus proche** soient à une distance suffisante pour permettre la réaction. Ce temps minimal est calculé sur l'ensemble des réactions possibles (comme par exemple : $OH^{\cdot} + OH^{\cdot}$ et $H_3O^+ + e^-_{aq}$, etc...). Parmi toutes ces réactions, le temps de rencontre le plus petit est sélectionné. Nous allons décrire plus en détail cette méthode.

L'approche proposée par [Michalik et Begusova, 1998] consiste à rechercher le temps minimum t_{min} de diffusion à partir duquel les molécules, considérées comme des sphères dures, se rencontrent. Pour cela, à partir de l'équation de diffusion radiale (1 degré de liberté), nous recherchons quelle est la distance de diffusion maximale possible après le temps t_{min}.

Au temps minimum de rencontre t_{min}, doit correspondre un "parcours maximal" tiré de la distribution radiale (2.25) et réalisé par les molécules jusqu'à la rencontre. Sachant que $\text{erf}(\sqrt{2}) \simeq 0.95$, on pose :

$$P(d \leq r) = \text{erf}\left(\frac{d_{95}}{2 \cdot \sqrt{Dt}}\right) \simeq 0.95 \Rightarrow \frac{d_{95}}{2 \cdot \sqrt{Dt}} \simeq \sqrt{2} \Rightarrow d_{95} = 2\sqrt{2Dt}$$

d_{95} est la distance telle qu'après le laps de temps t, 95% de la distribution (2.25) est inférieure à d_{95}. De façon équivalente, sachant que $\text{erf}(4) \simeq 0.99\ldots$, nous aurions obtenu : $d_{99} = 8\sqrt{Dt}$

On définit :

- d_0 la distance séparant les deux molécules au temps $t = 0$
- d_{min} la distance minimum que doivent parcourir les molécules afin d'être distantes d'une distante R, après un laps de temps t_{min} :

  $$d_{min} = d_A(t_{min}) + d_B(t_{min})$$

  où $d_A(t_{min})$ et $d_B(t_{min})$ sont respectivement les distances de diffusion de la molécule A et de la molécule B.
- t_{min} le temps minimal nécessaire pour que deux molécules se rencontrent à une distance R

d_{min} doit répondre aux équations suivantes :

$$\begin{aligned} d_0 - d_{min} &= R \\ \Leftrightarrow d_0 - (d_A(t_{min}) + d_B(t_{min})) &= R \end{aligned}$$

En choisissant $d_{(A,B)}(t_{min}) = d_{95;(A,B)}$, nous nous assurons de prendre le plus grand pas

possible dans le laps de temps t_{min}.

$$\begin{aligned} d_0 - R &= 2\sqrt{2D_A t_{min}} + 2\sqrt{2D_B t_{min}} \\ \Leftrightarrow t_{min} &= \frac{(d_0 - R)^2}{16\left(\sqrt{D_A} + \sqrt{D_B}\right)^2} = \frac{(d_0 - R)^2}{16\left(D_A + D_B + 2\sqrt{D_A D_B}\right)^2} \end{aligned} \tag{2.30}$$

En choisissant $d_{(A,B)}(t_{min}) = d_{99;(A,B)}$, le résultat diffère d'un facteur $\frac{1}{4}$:

$$t_{min} = \frac{(d_0 - R)^2}{64\left(\sqrt{D_A} + \sqrt{D_B}\right)^2} = \frac{(d_0 - R)^2}{64\left(D_A + D_B + 2\sqrt{D_A D_B}\right)^2}$$

rendant la simulation beaucoup plus longue puisqu'un plus grand nombre de pas doit être simulé avant rencontre. Nous utiliserons cependant ce résultat dans la section suivante (sous-section 2.5.3).

En utilisant l'équation (2.30), il devient alors possible d'estimer, avant chaque pas, le temps minimal de rencontre d'une paire de molécules. Ce temps peut-être alors utilisé pour diffuser l'ensemble des molécules. C'est la méthode des pas en temps dynamique. Notons que les hypothèses servant à construire cette méthode sont les mêmes que celles de l'IRT.

2.5.2.5. Pont Brownien

Figure 2.5.: Sans pont brownien : multiples sauts avant réaction, vue schématique

Le temps de calcul de l'approche pas-à-pas en est certainement l'un des inconvénients principaux. En particulier, le calcul des temps dynamiques peut conduire à une succession de pas de plus en plus petits (cf Figure 2.5). Cependant, nombre de pas de diffusion ne sont pas utiles (car sans réaction). La réduction du temps de calcul peut alors passer par la mise en place de contraintes, notamment sur la taille minimale du pas en temps. C'est l'approche pour laquelle nous avons opté.

Nous avons réutilisé les valeurs proposées par [Kreipl *et al.*, 2009b] (PARTRAC) et retranscrites dans le Tableau 2.4 comme temps limite. Ces pas en temps, qui évoluent au fil de la simulation, sont utilisés par PARTRAC comme les pas en temps absolu de la

Table 2.4.: Pas en temps minimaux

Temps de la simulation (ps)	***Pas en temps minimal (ps)***
1 - 10	0.1
10 - 100	1
100 - 1000	3
1000 - 10000	10
10000 - 1000000	100

simulation (c'est-à-dire que les pas sont prédéterminés et ne peuvent pas être automatiquement ajustés en cours de simulation). Comme avec la totalité des paramètres de cette modélisation, il est facilement possible, en tant qu'utilisateur de modifier ce tableau (les pas minimums), ces contraintes étant d'ailleurs mises en place dans le code utilisateur.

Si les molécules sont trop éloignées les unes des autres, l'intérêt de la méthode des temps dynamiques (présentée dans la section précédente) consiste à automatiquement ajuster le pas en temps afin d'éviter des opérations inutiles. Lorsque le résultat retourné par l'équation (2.30) atteint la limite en temps τ, l'ensemble des molécules est diffusé sur un temps τ. Afin de déterminer si une réaction a eu lieu le long du pas, il est alors nécessaire de faire appel à un calcul probabiliste. Nous avons implémenté l'approche présentée dans [Pimblott et LaVerne, 1992], que nous appellerons "pont Brownien".

Le principe du pont Brownien vise à déterminer la probabilité qu'un évènement est lieu durant un intervalle de temps donné. Il s'agit d'un processus stochastique continu et conditionné aux deux extrêmités du parcours d'un Brownien $x(t)$ par $\{x(t_A) = x_A, x(t_B) = x_B\}$. Le pont Brownien s'intéresse donc à un pont intermédiaire sur la trajectoire de l'objet Brownien.

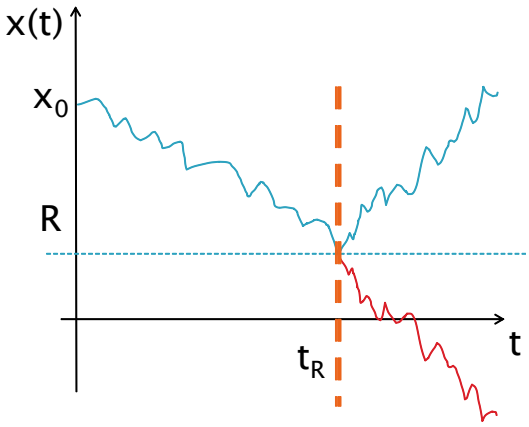


Figure 2.6.: Franchissement de la barrière en $x(t_R) = R$.

Démonstration du pont Brownien Comme nous l'avons vu, lorsque l'on s'intéresse à la diffusion relative de deux Browniens, le système peut être rapporté à un problème à une dimension. Donc, afin de simplifier le problème, nous considérons uniquement le cas à une dimension d'un Brownien unique.

Soit $x(t)$ la position d'un Brownien initialement placé en $x(t=0) = x_0$, avec t le temps de diffusion du Brownien. Soit t_R tel que $x(t_R) = R$. Nous cherchons à déterminer la probabilité que $x(t) > R$ tel que $t_R < t$. Cette probabilité sera notée $P[t_R \leq t \cap x(t) > R]$. Les évènements X soumis à la loi Brownienne $x(t)$ seront notés $E[X]$ et l'ensemble de ces évènements sera noté Ω.

Après avoir franchi la barrière virtuelle placer à une distance R de l'origine, le Brownien peut se situer, de façon équiprobable, des deux côtés de cette barrière (d'où $P[x(t) > R \cup x(t) \leq R] = 1$). Il est donc permis d'écrire :

$$\begin{aligned} E[t_R \leq t] &= E[t_R \leq t] \cap \overbrace{E[x(t) > R \cup x(t) \leq R]}^{\Omega} \\ &= E[t_R \leq t \cap x(t) > R] \cup E[t_R \leq t \cap x(t) \leq R] \end{aligned}$$

En introduisant le traitement probabiliste :

$$P[t_R \leq t] = P[t_R \leq t \cap x(t) > R] + P[t_R \leq t \cap x(t) \leq R] \tag{2.31}$$

Or, notons que nous pouvons ré-exprimer les termes de la somme comme :

$$\begin{aligned} P[t_R \leq t \cap x(t) > R] &= P[x(t) > R \mid t_R \leq t] \cdot P[t_R \leq t] \\ P[t_R \leq t \cap x(t) \leq R] &= P[x(t) \leq R] \end{aligned} \tag{2.32}$$

où pour la première équation, nous avons appliqué théorème de Bayes. La deuxième équation provient du fait que pour franchir la barrière en R ($x(t) \leq R$), il faut nécessairement que $t_R \leq t$, donc $E[x(t) \leq R] \subset E[t_R \leq t]$ d'où $E[t_R \leq t] \cap E[x(t) \leq R] = E[x(t) \leq R]$. L'équation (2.31) devient donc :

$$P[t_R \leq t] = \underbrace{P[x(t) > R \mid t_R \leq t]}_{1/2} P[t_R \leq t] \cdot P[x(t) \leq R]$$

Nous obtenons ainsi :

$$P[t_R \leq t] = 2P[x(t) \leq R]$$

ce qui implique, à partir de l'équation (2.31) et de (2.32), que :

$$P[t_R \leq t \cap x(t) > R] = P[x(t) \leq R] \tag{2.33}$$

Or nous savons que :

$$P[x(t) \leq R] = \int_{-\infty}^{R-x} p(y,t \mid x_0) \cdot dy$$

donc en remplaçant dans l'équation (2.33) :

$$\begin{aligned} P[t_R \leq t \cap x(t) > R] &= \int_{-\infty}^{R-x} p(y,t \mid x_0) \cdot dy \\ &= \int_{-\infty}^{x} p(R-y,t \mid x_0) \cdot dy \end{aligned}$$

Par conséquent, la densité de probabilité $p(t_R \leq t \cap x(t) > R)$ peut s'exprimer comme :

$$p(t_R \leq t \cap x(t) > R) = p(R-y,t \mid x_0) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \cdot \exp\left(-\frac{(R-y-x_0)^2}{4Dt}\right) \tag{2.34}$$

En reformulant, le terme quadratique de l'exponentielle pour y faire apparaître la dépendance non conditionnée en $R+y-x_0$.

$$\begin{aligned} R-y-x_0 &= -y-(x_0-R) \\ \Leftrightarrow (R-y-x_0)^2 &= (R+y-x_0)^2 + 4y(x_0-R) \end{aligned}$$

L'équation (2.34) devient :

$$p(R-y,t \mid x_0) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \cdot \exp\left(-\frac{(R+y-x_0)^2}{4Dt}\right) \cdot \exp\left(-\frac{y(x_0-R)}{Dt}\right)$$

Or :

$$y = x_f - R$$

La probabilité que le Brownien est réalisé le parcours $x_0 \to x_f$ avec $x_f > R$, tout franchissant la barrière en R le long de ce parcours est ainsi donnée par :

$$p(t_R \leq t \cap x_f(t) > R \mid x_0) = \underbrace{\frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \cdot \exp\left(-\frac{(x_f-x_0)^2}{4Dt}\right)}_{A} \cdot \underbrace{\exp\left(-\frac{(x_f-R)(x_0-R)}{Dt}\right)}_{B}$$

Le terme A est identique à la probabilité de transition $x_0 \to x_f$ non conditionnée. Le

terme B correspond donc à :

$$\boxed{p(t_R \leq t \mid x_0 \cap x_f(t) > R) = \exp\left(-\frac{(x_f - R)(x_0 - R)}{Dt}\right)} \tag{2.35}$$

C'est cette probabilité de franchissement de barrière que l'on appellera "pont Brownien". x_0 et x_f sont respectivement les distances de séparation de la paire de molécule avant et après diffusion, D la somme des coefficients de diffusion des deux molécules et t le temps du pas de diffusion.

2.5.3. Méthode de transport dans Geant4-DNA

Les matériaux décrits dans une simulation basée sur Geant4 ne sont pas uniformes d'un volume à l'autre. Plusieurs considérations nous obligent à être capable de prédire où et quand une molécule est susceptible de passer d'un volume à un autre :

- Le coefficient de diffusion est dépendant du milieu, aussi il est nécessaire de déterminer le temps et la position où une molécule franchit la démarcation entre deux volumes.
- Chaque simulation est délimitée par un volume principal appelé "le monde de la simulation". Il est nécessaire de prédire quand une molécule franchit les barrières du monde afin de l'extraire de la simulation.
- Nous serons peut-être amenés à déterminer le transport d'une molécule d'une cellule à une autre, ou d'une région cellulaire à une autre.
- Une des approches possibles pour la modélisation de l'ADN dans Geant4 est basée sur une modélisation volumique (cf section 4.4).

2.5.4. Méthode de réaction dans Geant4-DNA

Les réactions modélisées avec ce prototype sont contrôlées par la diffusion. Pour une réaction bimoléculaire, d'ordre 2, du type :

$$A + B \longrightarrow C$$

l'évolution temporelle des concentrations des réactifs est donnée par l'équation différentielle :

$$\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[B]}{dt} = -k \cdot [A] \cdot [B]$$

k est la vitesse de réaction, caractéristique de la rapidité des réactions. Elle dépend du milieu, de la température, de la pression. Dans le cas où $k_A \longrightarrow \infty$ (cf. sous-sous-section 2.5.2.1) :

$$k \approx k_D \tag{2.36}$$

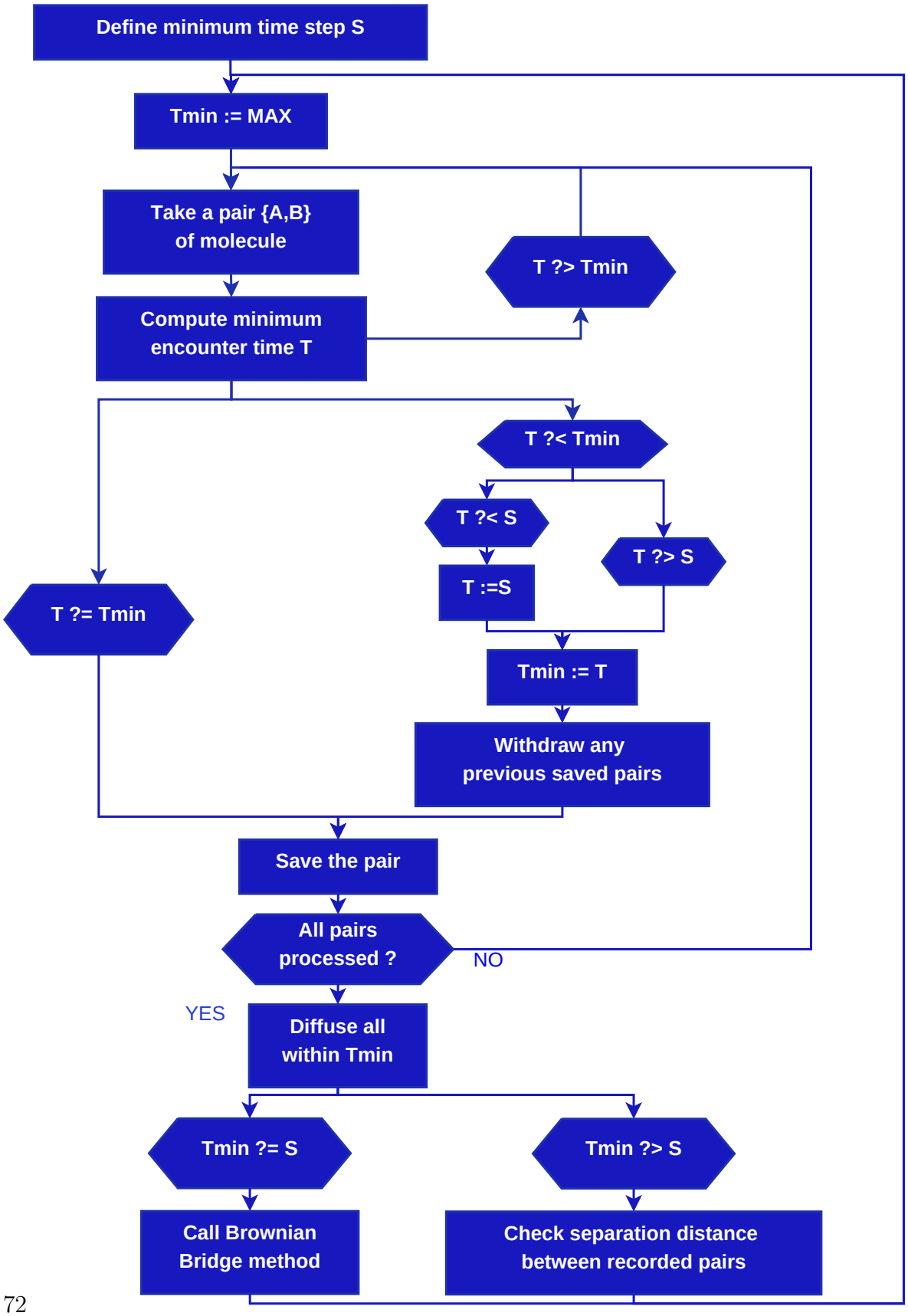


Figure 2.7.: Représentation schématique du calcul des pas en temps dans le cas où le pas minimal défini par l'utilisateur est S

où la constante de vitesse k_D caractérise la capacité des molécules à se rencontrer. Ce cas correspond aux réactions contrôlées par la diffusion. Cela signifie qu'à chaque "rencontre", la réaction est obligatoire. Ce type de réaction caractérise les réactions dont la vitesse de réaction k est élevée ($\sim 10^9 - 10^{10}$ L $\cdot$ mol^{-1} $\cdot$ s^{-1}). Il est possible de prendre en compte la probabilité de réaction à chaque rencontre. Cette probabilité est propre à chaque réaction.

La vitesse de diffusion k_D peut être reliée à un rayon de réaction R suivant l'équation suivante :

$$k_D = 4\pi\mathcal{N}_\mathcal{A} D \cdot R$$

où D est la somme des coefficients de diffusion des deux réactifs et $\mathcal{N}_\mathcal{A}$ est le nombre d'Avogadro.

Étant donnée (2.36), le rayon de réaction est défini par :

$$R = \frac{k}{4\pi\mathcal{N}_\mathcal{A} D}$$

Le rayon de réaction R est utilisé afin de déterminer s'il y a réaction. Si la paire de réactifs est à une distance égale ou inférieure à R, dans le cas des réactions contrôlées par la diffusion, la réaction est immédiate. Sinon, la paire continue à diffuser.

2.6. Autres domaines d'application de la radiolyse

La radiolyse a de nombreuses applications industrielles et académiques. Elle est par exemple utilisée pour la synthèse de polymères en microélectronique, comme méthode de dépollution des gaz et des eaux, ou pour la stérilisation des aliments, médicaments et du matériel médical. Elle est aussi étudiée en chimie spatiale afin, notamment, de comprendre la formation des molécules complexes. Mais elle connut son véritable essor à cause de ses conséquences sur le développement des centrales nucléaires.

2.6.1. La radiolyse de l'eau et l'industrie nucléaire

La production

A partir des années 1940, la chimie sous rayonnement génère un regain d'intérêt principalement afin de comprendre les effets des rayonnements ionisants sur la matière nécessaire au développement des programmes d'énergie nucléaire. L'une des applications concernent la radiolyse de l'eau. En effet, dans le circuit primaire des réacteurs nucléaires, l'eau (ou l'eau lourde) utilisée à la fois comme modérateur et caloporteur, est soumise à un rayonnement intense issu des réactions de fission de l'uranium. Ce rayonnement, essentiellement

constitué de neutrons et de particules γ, est responsable de la formation d'oxygène et d'eau oxygénée qui à terme favorisent des phénomènes de corrosion du circuit. Même si la décomposition de l'eau est minimale dans les réacteurs à eau pressurisée, la présence d'impuretés comme des résidus de corrosion ou l'ajout d'agents de régulation, tel que l'acide borique pour absorber les neutrons thermiques ou encore, l'hydroxyde de lithium pour contrôler le pH, contribuent à la radiolyse de l'eau. Une technique consiste alors à introduire dans l'eau liquide un surplus d'hydrogène afin qu'il puisse se recombiner avec les espèces radicalaires [Mialocq *et al.*, 1999].

La radiolyse de l'eau est aussi à l'étude dans le cadre du projet de réacteur à fusion thermonucléaire contrôlée, ITER, où l'eau qui servira à refroidir l'enceinte de confinement du plasma, sera exposée à un rayonnement dix fois plus intense que dans les réacteurs nucléaires.

Le stockage des déchets

Par ailleurs, des investigations liées à la radiolyse de l'eau et au stockage des déchets nucléaires sont en cours, en particulier en ce qui concerne les effets des rayonnements sur leur matrice de confinement. Par exemple, dans le cas du ciment, l'eau interstitielle, sous l'effet des rayonnements, subit une décomposition, responsable d'un dégazage d'hydrogène et de l'initiation de réactions chimiques au sein du béton, dont l'impact sur la sécurité des installations doit être analysé [Auclair, 2001].

La radiolyse de l'eau est aussi mise en question dans le cas du stockage des déchets en couche géologique profonde. En effet, pour des questions de sécurité, le stockage de certains déchets en surface ou en faible profondeur n'est pas envisageable. La solution actuellement envisagée par plusieurs pays dont la France est l'enfouissement en couche géologique profonde réversible. Le principe consiste à conditionner les déchets puis à les placer dans une formation géologique stable en interposant des barrières naturelles et artificielles entre les déchets et l'environnement, limitant ainsi le transfert de matière radioactive vers la biosphère. Les déchets doivent également pouvoir être extraits en cas de complication (d'où le terme "réversible"). L'environnement choisi pour l'enfouissement doit être chimiquement, thermiquement et mécaniquement très stable sur des échelles de temps géologiques, permettant ainsi la rétention des déchets sur une durée suffisamment longue pour assurer leur décroissance radioactive.

En 2006, le stockage réversible en formation géologique profonde a été désigné comme solution de référence pour "l'évacuation définitive" des déchets radioactifs de haute activité et à longue durée de vie (loi de programme du 28 juin 2006 relative à la gestion durable des matières et déchets radioactifs). Des études sont en cours dans un laboratoire souterrain de recherche construit sur le site de Bure (Meuse) par l'ANDRA (Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs). Leur rôle est d'évaluer les propriétés de confinement de la

formation géologique située à 500 mètres de profondeur. Les effets de la radiolyse de l'eau sur la dissolution de la zirconolite, matière qui pourrait servir de matrice de confinement, sont également sujets de recherche [Tribet, 2007]. En effet, il est possible que par accident ou après des milliers d'années, de l'eau arrive en contact avec la matrice. La radiolyse de l'eau pourrait entraîner une décomposition de celle-ci, provoquant le relargage de matière radioactive dans l'environnement.

2.7. Effets des rayonnements ionisants sur les constituants cellulaires

Le matériel biologique de la cellule (ADN, protéines, lipides ...) est perpétuellement soumis à des agressions du milieu intracellulaire (production de radicaux libres par les mitochondries) ou de l'environnement provoquant jusqu'à dix mille lésions de l'ADN par jour et par cellule susceptibles d'altérer le mécanisme de division cellulaire ou la transmission fidèle de l'information génétique de la cellule à ses descendantes.

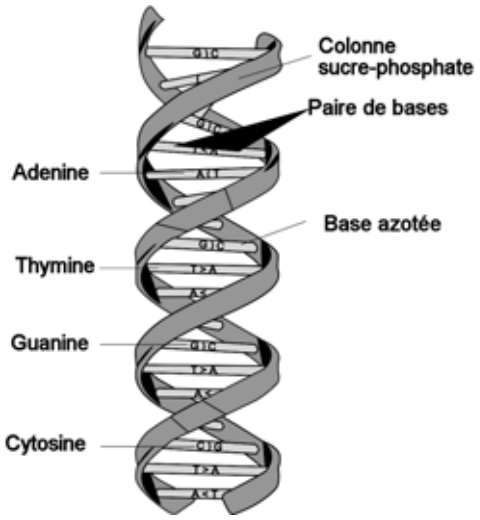


Figure 2.8.: Représentation d'un segment d'ADN (source : wikipédia)

2.7.1. La molécule d'ADN

L'organisme est constitué de milliard de cellules. L'ADN nucléaire, gardien du patrimoine génétique, est présent dans chacune d'elles. Il renferme l'essentiel des informations nécessaires à leur bon fonctionnement, en garantissant notamment la production des protéines.

Son rôle est fondamental, ce qui fait de lui, l'une des cibles critiques des rayonnements. En effet, la multitude des dommages qu'il subit est étroitement liée aux effets biologiques consécutifs : mutations, ou mort cellulaire.

2.7.1.1. Présentation de l'ADN

L'**A**cide **D**ésoxyribo**N**ucléique (ADN) est un polymère constitué de deux " brins " torsadés pour former, dans sa forme la plus courante, une double hélice de diamètre 2 nm environ et pouvant atteindre 1,60 m de long chez l'Homme. L'élément de base d'un brin de la molécule d'ADN est le nucléotide. Il est composé de trois éléments : une base azotée (parmi : adénine -A-, thymine -T-, guanine -G-,ou cytosine -C-), un sucre (2-désoxyribose) et un groupement phosphate. La juxtaposition des nucléotides forme l'un des deux brins de la molécule ADN. Les deux brins ont des bases complémentaires (A-T, G-C) reliées par liaisons hydrogènes (cf. Figure 2.8).

Les bases sont de deux types (cf. Figure 2.9) :
– Les **pyrimidines** (Cytosine - Thymine - Uracil) : constituées d'un seul cycle aromatique
– Les **purines** (Adénine - Guanine) : constituées de deux cycles aromatiques

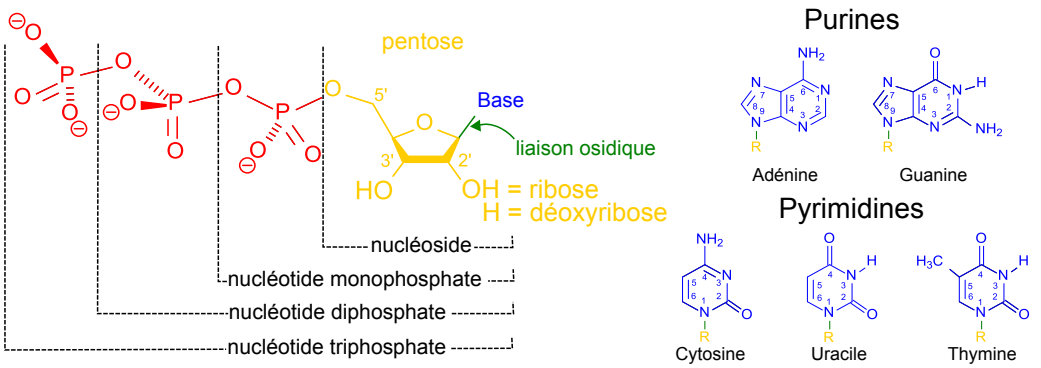


Figure 2.9.: Le nucléotide et les bases azotées des acides nucléiques (source : wikipédia)

L'ADN est une molécule très longue. Pour qu'elle puisse être stockée au sein du noyau cellulaire (d'une dizaine de nanomètres de diamètre), celle-ci doit subir plusieurs degrés de compactions :

1. Les **nucléosomes** : la double hélice d'ADN est enroulée autour de protéines appelées "histones", 11 nm de diamètre
2. La **fibre de chromatine** : L'enchaînement des nucléosomes (chacun séparés d'une centaine de bases) est compacté en hélice de 30 nm de diamètre,
3. La chromatine peut subir différents niveaux de compactions pour former les **chromosomes**. L'ADN des cellules humaines se condense en 46 chromosomes dont chacun contient environ 35000 gènes (soit plusieurs millions de paires de bases).

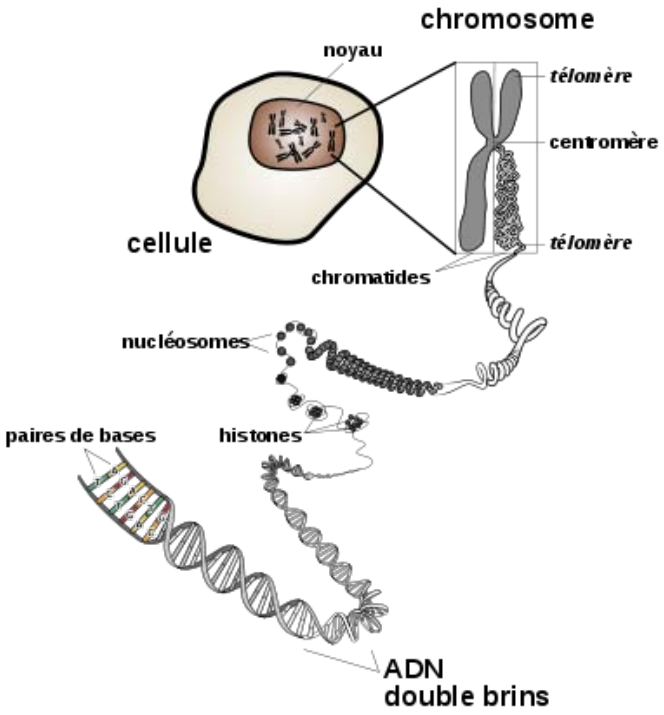


Figure 2.10.: Représentation multi-échelle de la compaction de l'ADN en chromosome (source : wikipédia)

Avant de se diviser, la cellule doit organiser son matériel génétique et suit un cycle cellulaire décrit par des phases précises (cf. Figure 2.11) dont dépendent les degrés de compactions de l'ADN. La Figure 2.12 représente les différents degrés de compactions en fonction des phases du cycle.

1. Durant l'**interphase** (qui correspond aux trois premières phases : G1, S, G2), la cellule est en croissance. Cette phase correspond à 90 % du temps de vie d'une cellule durant laquelle l'ADN est déroulé. La cellule va en faire une copie. L'ADN, contenu dans un espace restreint de la cellule, le noyau, est attaché à sa copie par une structure que l'on appelle un centromère (qui correspond à l'étape 3 de la Figure 2.13).
2. Durant la **mitose** (la phase M, qui regroupe prophase, métaphase, anaphase et télophase), la chromatine est enroulée en chromosomes (étapes 4 et 5 de la Figure 2.13). L'enveloppe nucléaire se casse et les chromosomes sont libres dans le cytoplasme. Chaque copie des chromosomes est tirée par un pôle ou l'autre de la cellule. L'enveloppe nucléaire se reforme autour de chaque ensemble de copie du génome. L'ADN se redéroule, la cellule se divise en deux cellules filles.

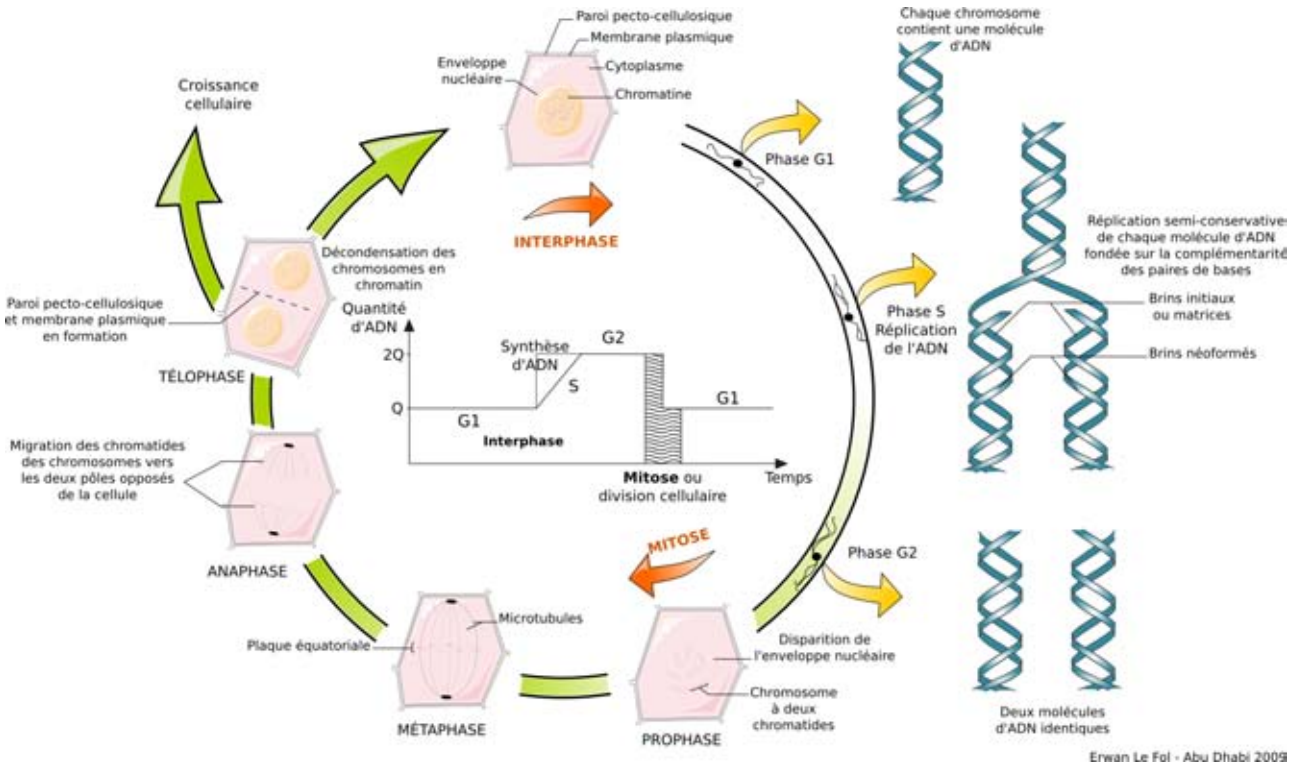


Figure 2.11.: Le cycle cellulaire (source : www.svt-monde.org)

Au sein des cellules, on trouve un second acide nucléique, l'**A**cide **R**ibo**N**ucléique (ARN). Il est l'intermédiaire entre l'ADN et la formation des protéines. Il diffère de l'ADN de par son sucre (un ribose) et une base azotée : la thymine de l'ADN est remplacée par l'uracile.

2.7.1.2. Structures de la molécule d'ADN

En fonction des conditions du milieu biologique, plusieurs conformations de la molécule d'ADN existent. Les auteurs de [Tomita *et al.*, 1998] ont par exemple montré que la salinité peut avoir un effet sur la structure de la molécule. Plus la teneur en sel est élevée, plus l'ADN est torsadé. Mais la conformation adoptée par la molécule d'ADN dépend aussi de son degré d'hydratation, et de sa séquence. On distingue principalement trois formes :

1. ADN-B : forme d'ADN la plus commune dans des conditions physiologiques normales (humidité forte et faible salinité). C'est une hélice droite possédant environ 10 paires de nucléotides par tour. Les bases sont perpendiculaires à l'axe de l'hélice. Deux sillons profonds (mineur et majeur) se démarquent sur l'hélice.
2. ADN-A : Lorsque la teneur en eau est réduite ou la présence en cations est importante, l'ADN passe de la forme B à la forme A. La double hélice tourne à droite

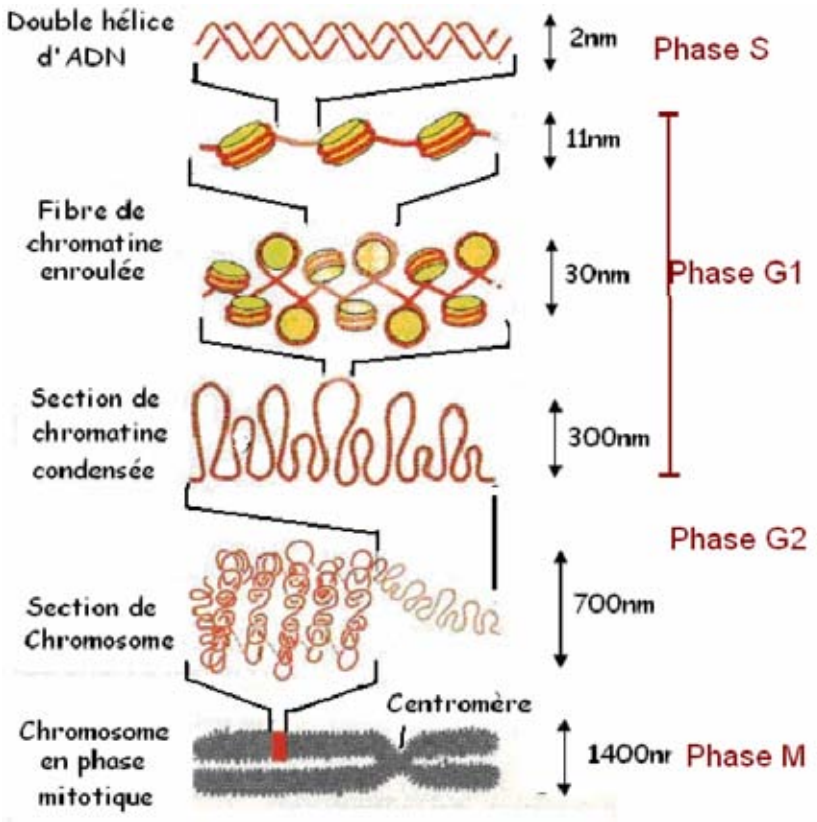


Figure 2.12.: Structure de l'ADN en fonction des phases du cycle cellulaire (source : [Francis, 2007])

comme l'ADN B mais elle est plus torsadée. Les bases ne sont plus perpendiculaires par rapport à l'axe de l'hélice. Cette conformation est plus courte et plus ramassée que l'ADN-B.

3. ADN-Z : Avec l'augmentation de la teneur en sel, et la répétition de séquences purines-pyrimidines, l'ADN peut passer dans la forme Z. L'hélice est gauche mais elle est moins torsadée et plus longue que la forme B et son squelette sucre-phosphate forme un "zigzag".

2.7.1.3. Dégradations de l'ADN

Les dommages radio-induits sont multiples et dépendent du type de rayonnement, de la complexité de la cible d'ADN, ainsi que des conditions d'irradiation du milieu. L'origine des dommages est actuellement classifiée en trois grandes catégories :

- les **dommages directs** résultant de l'interaction des particules ionisantes avec les consti-

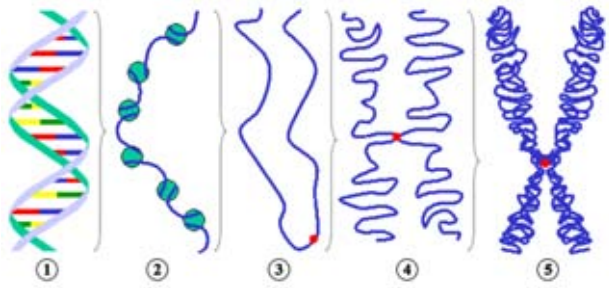


Figure 2.13.: Différents niveaux de condensation de l'ADN. (source : wikipédia)

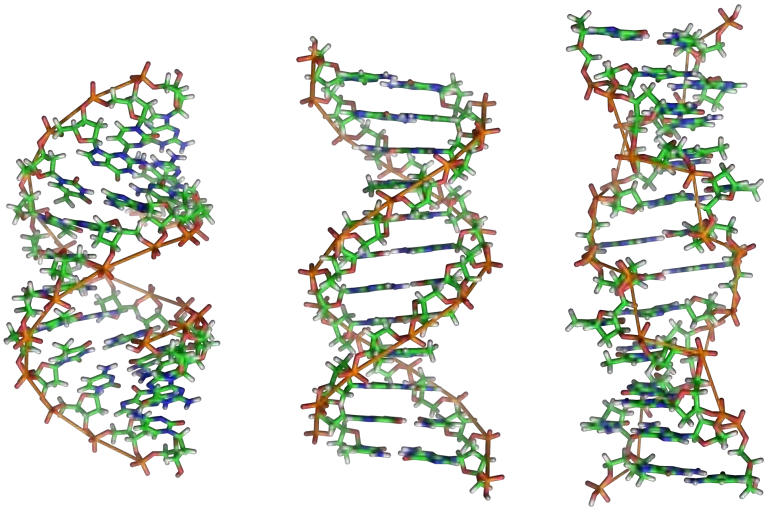


Figure 2.14.: Les différentes formes de l'ADN, de gauche à droite : ADN-A, ADN-B, ADN-Z (source : wikipédia)

tuants de l'ADN.

- les **dommages indirects** dus aux interactions des espèces chimiques de la radiolyse de l'eau avec l'ADN. Selon l'énergie de la particule, les dommages d'origine indirecte sont responsables de 30 à 90 % de la totalité des dommages à l'ADN.

- les **dommages quasi-directs** provenant des transferts de charge des molécules d'eau ionisée de la couche d'hydratation de l'ADN vers l'ADN.

Nous pourrions rajouter les **dommages thermiques** dus à l'agitation des molécules du milieu biologique suite aux dépôts d'énergie à proximité de l'ADN. Les auteurs de [Surdutovich *et al.*, 2010] indiquent que la température est augmentée suite à la thermalisation des électrons secondaires qui cèdent leur énergie aux molécules du milieu. Ce type de dommage n'est actuellement pas inclus dans la majorité des modélisations Monte-Carlo

qui travaillent à température constante.

Les principaux dommages radio-induits de la molécule d'ADN sont :

1. Les cassures

   Il peut s'agir de cassures simple ou double brin (CSD ou CDB), notamment par la rupture de la liaison sucre-phosphate. Les cassures peuvent être induites par l'interaction entre les particules incidentes et l'ADN ou par les attaques radicalaires. Par exemple, les radicaux hydroxyle peuvent entraîner des cassures en capturant l'hydrogène du désoxyribose en position C4. La radiolyse de l'eau peut jouer un rôle important sur le nombre de cassures. En effet, la fréquence des cassures simple brin est 3 à 4 fois plus élevée chez les cellules de mammifères oxygénées que dans les cellules hypoxiques. Cependant, les cassures simples brins ne semblent pas impliquées dans la mort cellulaire [Breen et Murphy, 1995, Hutchinson, 1985, Pogozelski et Tullius, 1998].

   Plus sévères mais moins fréquentes [Frankenberg-Schwager, 1990], les cassures double brin sont définies comme deux cassures simple brin séparées de moins de dix paires de bases et sont considérées comme les principales responsables de l'inactivation cellulaire (arrêt du cycle de division).

2. Les altérations de bases

   Il s'agit principalement de l'addition d'un radical hydroxyle à une base azotée dont l'emplacement de l'interaction est différent pour chaque type de base. La base modifiée peut être instable et se décomposer ou bien réagir avec des molécules du milieu et des espèces radiolytiques. Les réactions sous-jacentes sont multiples et complexes [Martin, 2003, Cadet *et al.*, 1997, 1999, Cadet, 2003, Cadet *et al.*, 2012].

3. Les pontages protéine-ADN

   Des pontages entre l'ADN et les protéines environnantes peuvent aussi se former sous l'effet du rayonnement ionisant, notamment la présence du radical hydroxyle. Ces pontages résultent de l'attaque d'une base de l'ADN ou d'un aminoacide d'une protéine. Les pontages ADN-protéines semblent favorisés entre les acides aminés tyrosine des protéines et les bases pyrimidiques de l'ADN [Frankenberg-Schwager, 1990, Dizdaroglu et Gajewski, 1989]. A faible dose, le taux de pontage ADN-protéine pourrait être 4 fois supérieur à celui des CDB [Barker *et al.*, 2005] et augmente avec la dose et d'après [Ramakrishnan *et al.*, 1987] pourrait atteindre un plateau aux plus hautes doses. Les cellules de mammifères semblent être capables de les réparer. Les pontages ne seraient pas responsables de la mort cellulaire [Barker *et al.*, 2005, Frankenberg-Schwager, 1990].

4. Les pontages ADN-ADN

L'article en ligne de V.Stepan [Stepan, 2003] réalise une brève revue des publications sur les dommages ADN et leurs modélisations.

2.7.1.4. Principaux mécanismes de réparation

Fort heureusement, la cellule possède des mécanismes de réparation de l'ADN :

1. **Excision des bases ou de nucléotides**
   L'excision de base est le procédé le plus rapide et le plus employé pour la réparation des dommages de l'ADN causés par des rayonnements ionisants. Le mécanisme se fait à deux niveaux.
   – Soit au niveau d'une base :
      a) **Reconnaissance de la liaison** : Une base modifiée est reconnue par une enzyme spécifique, l'ADN-glycosylase (11 types sont connus chez l'homme). Celle-ci ôte la base en clivant la liaison N-glycosidique (liaison entre l'azote de la base et le sucre de l'ADN) entre la base altérée et le sucre, laissant un trou au niveau de l'ADN. Le site est alors appelé a-basique.
      b) **Excision** : Le site a-basique est reconnu par une endonucléase AP qui clive le squelette sucre-phosphate sur le brin portant la lésion.
      c) **Resynthèse** : La re-synthèse de la base est assurée par une ADN polymérase en exploitant le brin complémentaire intact comme modèle.
      d) **Ligation** : La liaison entre le nucléotide fraîchement synthétisé et la chaîne des nucléotides est effectuée par l'intervention d'une ADN ligase, capable d'effectuer une liaison phosphodiester entre deux nucléotides adjacents, rétablissant ainsi la continuité du brin réparé.
   – Soit au niveau d'un nucléotide :
     Le procédé est alors similaire à celui de l'excision de base à ceci prêt qu'un ensemble de bases est retiré sur chaque extrémité du dommage et un segment complet de l'ADN est excisé. Les étapes de l'excision-synthèse sont résumées Figure 2.15.
   Note : La protéine XRCC1 interagit avec le système enzymatique [Nazarkina *et al.*, 2007] afin d'organiser les différentes étapes de la réparation, par recrutement et stimulation des facteurs de réparation. Elle est parfois utilisée comme marqueur des dommages ADN, cf Figure 2.16.
2. **Recombinaison non-homologue**
   Les mécanismes de recombinaison interviennent essentiellement dans la réparation des cassures double brin qui est plus difficile que les cassures simple brin. Après cassure et avant la mise en route de la recombinaison homologue, les extrémités de l'ADN ne sont pas immédiatement dégradées et restent intactes pendant environ deux heures en absence de réplication. Le principe de la recombinaison non-homologue (Non-Homologous End-Joining - NHEJ) est de joindre les extrémités de l'ADN fragmenté cependant la séquence n'en est pas pour autant restaurée. Ce

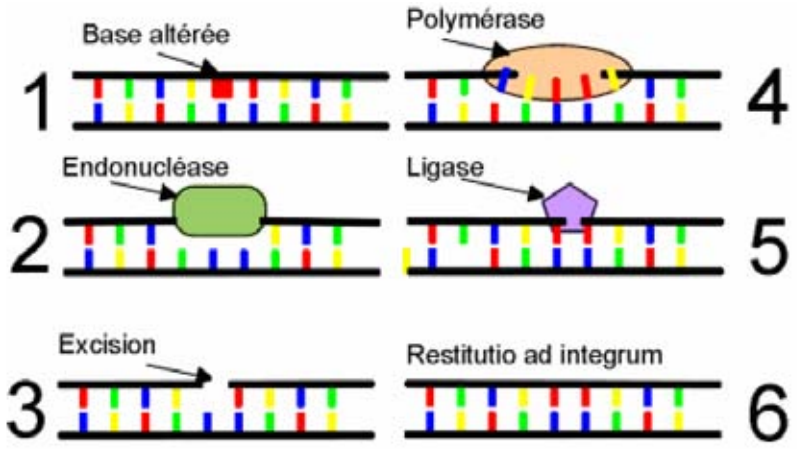


Figure 2.15.: Etape de la réparation par excision. (source : [Francis, 2007])

mécanisme peut agir à tous les stades du cycle cellulaire et, contrairement à la recombinaison homologue qui nécessite la présence d'une copie de l'ADN, également en phase G1.

Des protéines (Ku70/80) viennent se fixer au niveau des extrémités des fragments, les protégeant de la dégradation et les maintenant à proximité. Ces protéines, agissant à la fois comme des unités régulatrices et des "sites d'amarrage" pour d'autres molécules, recrutent et activent par phosphorylation (principe qui consiste à ajouter un groupement phosphate, servant de signalisation, à une molécule) les protéines DNA-PKcs. L'ensemble permet de lier les deux brins d'ADN, la ligation est finalement effectuée par le complexe ligase IV-XRCC4.

Ce mode de réparation semble être majoritaire chez les mammifères, mais il est généralement infidèle car il implique l'ajout et la soustraction de nucléotides au cours de la réparation.

3. **Single Strand Anneahiling (SSA)**
   Lorsque les cassures double brins se produisent entre deux séquences répétées, une recombinaison entre ces séquences prend place. Les nucléotides intermédiaires peuvent être simplement supprimés. La recombinaison provoque l'élimination nucléolytique d'une des répétitions ainsi que de la région non complémentaire contenue entre les deux séquences. Les séquences complémentaires sont appariées et une nouvelle synthétisation est enclenchée. Ce mécanisme entraîne donc une modification de la séquence.
4. **Recombinaison homologue**
   Le terme "homologue" indique l'utilisation d'une copie de la molécule d'ADN que la cellule effectue au cours de son cycle. La recombinaison homologue existe chez tous les organismes cellulaires et pourrait être apparue très tôt au cours de l'évolution

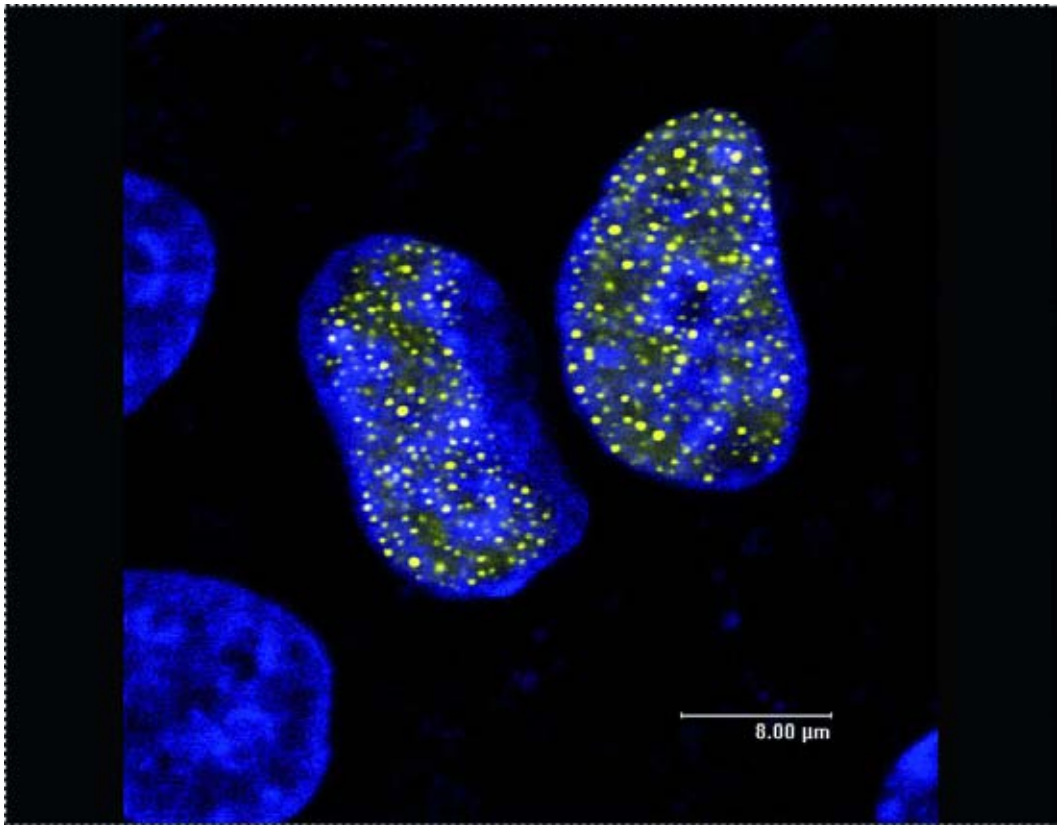


Figure 2.16.: Identification de la distribution des dommages par fluorescence de la protéine XRCC1 (en jaune) et de l'ADN (en bleu) (© A. Campalans/CEA)

des premières bactéries. Ce système, préférentiellement utilisé lors des phases G2 et S, consiste à utiliser, si elle existe, la molécule du chromosome homologue (c'est à dire la molécule d'ADN clonée) comme modèle afin de reconstituer le brin lésé.

- Soit un seul des deux brins d'ADN va utiliser le chromosome homologue et le second brin utilise la séquence complémentaire (c'est le processus de "Single-strand Annealing" - SSA),
- Soi les quatre brins homologues entre les deux chromosomes sont mis en correspondance par une jonction dit de "Hollyday" (qui implique donc quatre brins d'ADN), la séquence est de nouveau re-synthétisée en utilisant le brin non lésé comme matrice (c'est le processus dit de "DSB Repair" - DSBR ou de conversion de gènes). Selon la façon dont la jonction de Holliday est rompue par les enzymes :
  - soit la réparation est fidèle, deux brins d'ADN sont échangés entre le chromosome endommagé et le chromosome homologue intact
  - soit elle entraîne un phénomène de croisement (*"crossing over"*) qui correspond à la rupture des brins d'ADN non lésé et l'échange de séquences entre des brins

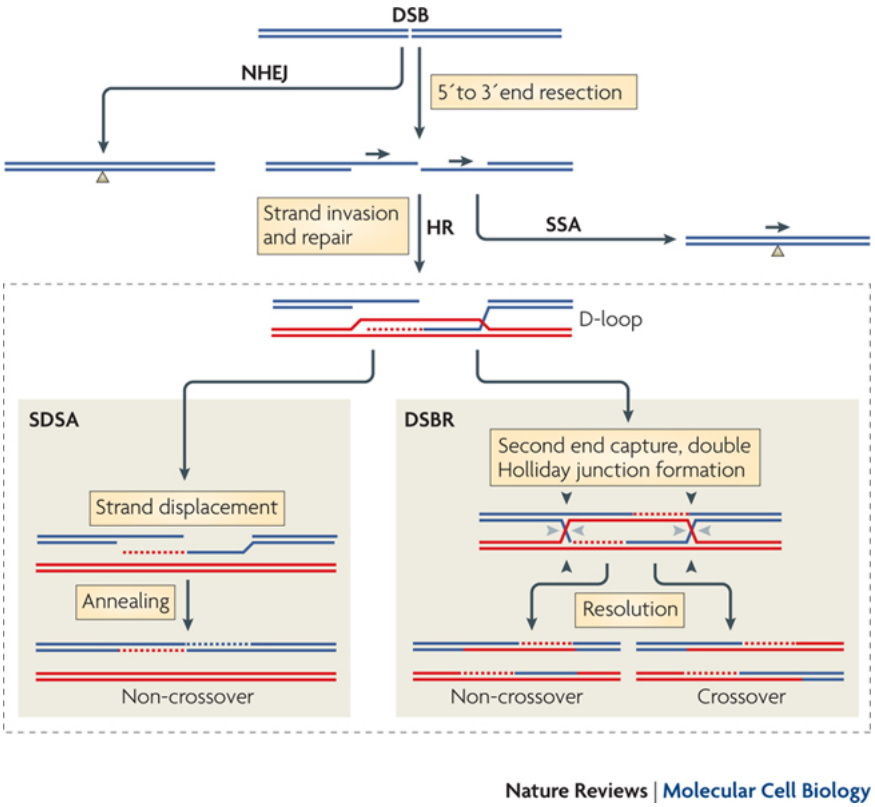


Figure 2.17.: Réparations des cassures double brin (source : [Moynahan et Jasin, 2010])

complémentaires.

Un grand nombre de molécules est sollicité, dont la protéine Rad51 qui est capable de rechercher une homologie de séquences entre deux brins d'ADN. Le taux de "crossing over" est faible, la réparation est donc généralement fidèle.

La cinétique de la réparation est aujourd'hui un champ de recherche où l'irradiation ciblée est mise à contribution ; ce peut-être pour étudier la cinétique en ligne (où l'échelle de temps correspondant de quelques secondes à quelques minutes), en associant des espèces chimiques (souvent médiatrices d'un ou plusieurs mécanismes de réparation) à un marqueur fluorescent [Lan *et al.*, 2004] ou pour étudier la cinétique de la proportion d'ADN endommagé (où l'échelle de temps est de l'heure à plusieurs jours) [Groth *et al.*, 2012]. Une description des mécanismes de réparation principaux peut être trouvée dans [Pourquier, 2006]. Le lecteur intéressé pourra également trouver quelques modèles de réparation de l'ADN dans les articles suivants (Cucinotta *et al.* [2000, 2008], Sokhansanj *et al.* [2002], Taleei *et al.* [2012]).

L'ADN occupe une place importante de la cellule tant par l'espace occupé que par son rôle. Il reste donc un objet d'étude pertinent. Cependant, il n'est probablement pas la

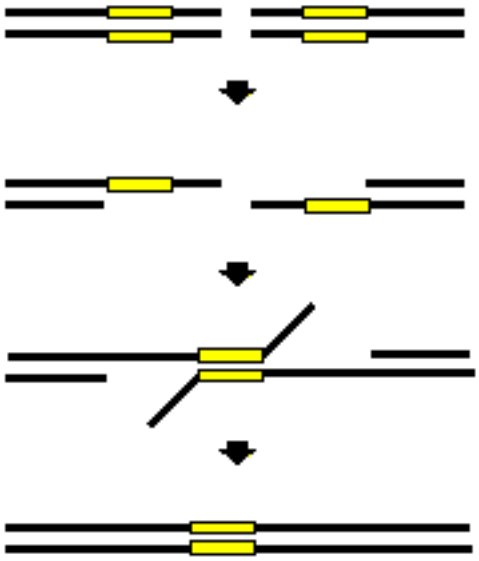


Figure 2.18.: Schéma du mécanisme de réparation Single Strand Anneahiling (SSA) (source : www.bio.brandeis.edu)

seule molécule d'intérêt. D'autres molécules telles que la bi-couche lipidique de la membrane cellulaire ou les protéines responsables des mécanismes de réparation de l'ADN ou encore, des organites comme les mitochondries peuvent également subir des dommages susceptibles d'entraîner ou d'augmenter les effets biologiques.

2.7.2. La peroxydation lipidique

La péroxydation des lipides, notamment les lipides insaturés LH (tel que l'acide linoléique présent dans la membrane cellulaire par exemple), tels que ceux formant l'enveloppe en bicouche de la membrane cellulaire est une réaction en chaîne composée de trois phases :

1. Phase d'initiation : un radical hydroxyle, en réagissant avec un acide gras insaturé, active la réaction en chaîne. Un premier radical lipidique est créé par la soustraction d'un hydrogène à la chaine lipidique.

$$LH + OH^{\cdot} \rightarrow L^{\cdot} + H_2O$$

2. Phase d'amplification (ou propagation) : le radical lipidique est amplifié en consommant du dioxygène et des acides gras polyinsaturés.

$$\begin{aligned} L^{\cdot} + O_2 &\rightarrow LO_2^{\cdot} \\ LO_2^{\cdot} + LH &\rightarrow LO_2H + L^{\cdot} \end{aligned}$$

3. Phase de terminaison : lorsque la quantité de dioxygène n'est plus suffisante, les radicaux lipidiques peuvent former des composés stables.

$$\begin{aligned} L^{\cdot} + L^{\cdot} &\rightarrow L - L \\ LO_2^{\cdot} + LO_2^{\cdot} &\rightarrow \text{Produits non radicalaires} \\ LO_2^{\cdot} + L^{\cdot} &\rightarrow \text{Produits non radicalaires} \end{aligned}$$

Ces dégradations concernent aussi bien les membranes lipidiques que les lipoprotéines, complexe de protéines et de lipides hydrophile et permettant le transport des lipides dans l'organisme, via notamment le réseau sanguin. Le phénomène de péroxydation a de effets néfastes pour le système cellulaire. En effet, les hydroperoxydes lipidiques formés au cours de la phase d'amplification sont peu stables. Ils sont susceptibles de se décomposer en des composés toxiques, dont des aldéhydes (malondialdéhyde ou MDA, 4-hydroxy-nonén-2-al ou HNE), capables de réagir avec les bases de l'ADN et avec les protéines [Esterbauer *et al.*, 1991, Blair, 2001] et peuvent entraîner une modification morphologique de la membrane cellulaire Clerici *et al.* [1995], Catalá [2012] ; la nature et structure des nombreux produits finaux dépendant des lipides impliqués dans la réaction en chaîne et de leur concentration initiale. Cette réaction en chaîne peut-être toutefois stoppée par des molécules antioxydantes telles que la vitamine E.

2.7.3. Les " Scavengers " de radicaux

Du fait de leur affinité pour les réactions d'oxydoréduction, les radicaux produits par la radiolyse de l'eau réagissent facilement avec l'ADN, les protéines mais également avec de nombreux autres composés. Ces autres composés, peuvent jouer le rôle d'inhibiteur de l'oxydation des molécules biologiques en réagissant avec les radicaux. Ces composés, appelés "scavengers" peuvent avoir un rôle protecteur vis à vis de l'ADN contre l'effet indirect des rayonnements. Notre système possède également toute une batterie de défenses endogènes (comme les superoxyde dismutases (SOD), les glutathion peroxydases, les catalases,

des dérivés soufrés, l'acide urique, la mélatonine, la coenzyme Q10) et exogènes (l'acide ascorbique, la vitamine E, les caroténoïdes, les polyphénols) agissant comme protectrice du matériel génétique.

La capacité d'un composé à réagir avec les radicaux en solution est appelé " pouvoir de capture " ou "pouvoir scavenger " et il est défini comme :

$$s = k \cdot [S]$$

où s est exprimé en s^{-1}, k est la vitesse de réaction entre un radical et le savenger et $[S]$ la concentration des scavengers dans le milieu.

L'intégration de scavengers au sein de Geant4 peut prendre plusieurs formes. Ils peuvent être injectés dans la simulation comme des molécules individuelles. Le suivi de leur trajectoire et leur réaction avec les espèces radiolytiques est décrit à l'échelle individuelle. Lorsque le nombre de scavengers est très important, une autre approche consiste à les intégrer dans le milieu continu de la simulation. D'une part, le mode de calcul des réactions entre les espèces radiolytiques et les scavengers change, d'autre part, la gestion du milieu continu (et donc du matériau) doit être en mesure de restituer les informations d'intérêt qui seront utilisées dans le calcul.

2.8. Geant-DNA : des modèles à l'échelle moléculaire

Dans Geant4, à chaque volume géométrique est associé un matériau. Il existe deux façons de construire un matériau :

1. Soit à partir des rapports des masses des différents éléments qui le composent,
2. Soit, s'il s'agit d'un matériau moléculaire, à partir du nombre et du type d'atomes qui le composent.

Un matériau peut lui même être la composition de plusieurs matériaux où chacun des constituants est défini par sa contribution à la masse totale du matériau composite.

La plupart des modèles physiques de Geant4 décrivent les interactions entre les particules et un mélange atomique, et sont donc élaborés à l'échelle atomique (électromagnétique standard et basse énergie) ou sub-atomique (en effet, les processus hadroniques de Geant4 sont capables de simuler les interactions nucléon-nucléon suite à l'interaction du noyau avec un ion incident, cf. la présentation de Koi Tsatsumi à la conférence MC2010 disponible en ligne [Koi, 2010]). Dans les versions précédentes de Geant4, il était impossible de récupérer la densité d'un composant moléculaire du milieu car tout simplement, aucun modèle ne l'aurait utilisée.

L'assemblage d'atomes en structure moléculaire puis l'assemblage des molécules peut modifier les niveaux électroniques ainsi que les sections efficaces d'interaction. Aussi, quand

cela est possible, les sections efficaces de Geant4-DNA, pour l'eau liquide, sont élaborées pour les interactions à l'échelle moléculaire en phase liquide. Par conséquent, dans le calcul du libre parcours moyen :

$$\lambda = \frac{1}{N_v \cdot \sigma}$$

le nombre d'éléments du milieu par unité de volume N_v est le nombre de molécules (d'eau en occurrence) par unité de volume. Les matériaux de Geant4 peuvent être composites (composés d'un mélange de molécules par exemple), comment calculer le nombre de molécules par volume N_v d'une composante spécifique ?

Définissons D_i la masse volumique du matériau i composant du matériau composite M :

$$D_i = \frac{m_i}{V}$$

où m_i est la masse du matériau i au sein du composite M.

Sachant que

$$m = n \cdot M = \frac{N}{\mathcal{N}_A} \cdot M$$

où on définit N ou N_i comme le nombre total de molécules, nous pouvons connecter N_v et D_i.

$$\begin{aligned} D_i = \frac{m_i}{V} = \frac{1}{V} \cdot \left(\frac{N_i}{\mathcal{N}_A} \cdot M \right) = \frac{M_i}{\mathcal{N}_A} \cdot N_v \\ N_v = \frac{D_i \cdot \mathcal{N}_A}{M_i} \end{aligned} \tag{2.37}$$

Donc en connaissant D_i il est possible de calculer N_v. Or la masse volumique D_i du matériau composite i peut alors être calculée :

$$D_i = \frac{m_i}{V} = \frac{m_i}{m} \cdot \frac{m}{V}$$

alors

$$D_i = d_c \cdot f_i^m \tag{2.38}$$

où l'on a défini la fraction massique f_i^m et la masse volumique d_c du matériau composite M telles que :

$$\begin{aligned} f_i^m &= \frac{m_i}{m} \\ d_c &= \frac{m}{V} \end{aligned}$$

Note : La masse totale m_c du matériau composite peut-être donnée par :

$$m_c = \sum_i m_i$$

et la densité d_c du matériau composite comme la somme des masses volumiques D_i des composants :

$$d_c = \frac{m}{V} = \sum_i \frac{m_i}{V} = \sum_i D_i$$

Dans Geant4, la construction d'un matériau composite est rendue possible grâce au renseignement non seulement des fractions massiques f_i^m des matériaux composants mais également de la masse volumique finale d_c du matériau composite. Le calcul de N_v est donc rendu possible par les formules (2.37) et (2.38).

Avec l'aide du groupe de travail "matériaux" de Geant4, certaines modifications ont été apportées à la catégorie "matériaux" permettant de stocker les informations moléculaires des matériaux composites. A partir de ces informations, une nouvelle classe, proposée avec cette thèse dans Geant4-DNA (cf. Chapitre 3), prend en charge le calcul du nombre de molécules par unité de volume pour les processus physiques et chimiques de Geant4-DNA. L'intérêt d'un tel développement est qu'à terme, il devienne possible de gérer des modèles à l'échelle moléculaire pour des matériaux composites basés, comme par exemple sur un mélange d'eau, d'ADN, de protéines.

2.9. Réaction avec un milieu continu

Dans cette section, nous présentons le modèle d'interaction d'une molécule en diffusion avec un milieu pouvant contenir des "scavengers". Plusieurs approches sont possibles, la première consiste à positionner les molécules des scavengers aléatoirement ou selon une configuration particulière dans le milieu. La seconde, celle que nous présentons, consiste à considérer que le milieu est continu et que les molécules en diffusion ont une certaine probabilité d'interaction avec ce milieu.

La réaction considérée est du type :

$$A + B \rightarrow \text{Produits}$$

où les molécules B représentent des "scavengers" initialement présents dans le milieu irradié. Si l'on ne considère que cette réaction, l'évolution du système est gouverné par :

$$\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[B]}{dt} = -k[A]^n \cdot [B]^m \tag{2.39}$$

Nous nous intéressons au cas des réactions du second ordre ($n = m = 1 \longrightarrow n + m = 2$).

Il est possible de définir ρ_A, la probabilité de survie d'une molécule A telle que :

$$\rho_A(t) = \frac{[A](t)}{[A](t_0)}$$

où la concentration $[A](t)$ est calculée sur l'ensemble du volume.

Ainsi l'2.39 devient :

$$(\dot{\rho}_A)(t) = -k \cdot \rho_A(t) \cdot [B](t)$$

Dans le cas où le nombre de molécules B est important ($1 \ll [B](t)$) nous pouvons supposer que la concentration des molécules B est constante par rapport à celle des molécules A :

$$[B](t) = [B](t_0) = [B]$$

Ainsi :

$$(\dot{\rho}_A)(t) = -k \cdot \rho_A(t) \cdot [B](t_0)$$

$$\rho_A(t) = \exp(-k \cdot [B] \cdot t)$$

Aussi la probabilité de réaction P_{AB} après un pas en temps t d'une molécule A donnée et un milieu continu composé de molécules B est définie par :

$$P_{AB}(t) = 1 - \exp(-k \cdot [B] \cdot t)$$

Par inversion, il est possible de déterminer le temps de survie de la molécule A :

$$t = \frac{-\ln(1 - P_{AB})}{k \cdot [B]}$$

Ce modèle a été implémenté dans Geant4-DNA. Le temps calculé est en compétition avec le temps de rencontre entre deux molécules de type particulaires, c'est à dire non implémentées comme un milieu continu et pouvant diffuser au sein du milieu. Il est possible de prendre en compte la variation de concentration des molécules B. Cependant, si le nombre de volumes de la simulation est trop important (par exemple dans le cas d'une cellule voxellisée), la prise en compte de cette variation peut entraîner une grande utilisation de la mémoire.

2.10. Conclusions

Après avoir passé en revue les principaux modèles physico-chimiques et chimiques de Geant4-DNA, nous avons brièvement abordé les effets des rayonnements ionisants sur les

constituants cellulaires. Cette partie n'est actuellement pas modélisée dans Geant4-DNA mais reste l'objectif principal de ce projet. Nous avons terminé ce chapitre en présentant le calcul de la densité d'un composé moléculaire et une méthode de calcul de réactions entre une molécule simulée individuellement et un composé moléculaire représenté par un milieu continu, et donc de densité uniforme dans un volume donné.

L'utilisation de ces modèles passe par leur implémentation, c'est-à-dire leur traduction en langage interprétable par une machine. En programmation orientée objet, cette implémentation correspond à la définition de structures représentatives des éléments à intégrer dans la modélisation. Les objets (espèces chimiques) sur lesquels devront s'appliquer ces modèles seront aussi à définir. C'est ce que propose le chapitre suivant.

Algorithme 2.1 Algorithme de transportation des objets Brownien dans Geant4-DNA : cas sans processus en compétition

1. Calculer la distance l séparant la molécule du prochain volume le long de l'axe défini par la direction de propagation actuelle,
2. Convertir la distance l en temps de propagation dt, deux méthodes possibles :

   a) Soit en utilisant le fait que 99 % de la distribution (2.12) est plus petite que $r_{99} = 8 \cdot \sqrt{D \cdot dt}$ où dt est le pas en temps, donc en inversant cette équation :

   $$dt = \frac{l^2}{64 \cdot D}$$

   nous obtenons le pas en temps minimal de la distribution (2.12) avant que la molécule n'atteigne le prochain volume.

   b) Soit en tirant le temps de franchissement du volume de façon aléatoire :

   $$dt = \frac{1}{2 \cdot D} \left(\frac{l}{\text{erfc}^{-1}\left(\frac{\text{W}}{2}\right)} \right)^2$$

   où W est un nombre aléatoire $\in [0; 1]$.

   Ces deux méthodes sont laissées aux choix de l'utilisateur. Lorsque la taille du volume est grande, le premier cas est plus avantageux en temps de calcul, car le temps dt échantillonné devrait être supérieur au temps de rencontre entre molécules. En revanche, des simulations dans des volumes plus petits devraient tirer avantage de la deuxième option, car elle évite un trop grand enchaînement de petit pas avant d'atteindre la limite du volume.
3. Diffuser l'ensemble des molécules avec le plus petit pas en temps. Les distributions sont échantillonnées en utilisant une variante de l'2.13. Le vecteur aléatoire $\widehat{\overrightarrow{r}}(\hat{x}, \hat{y}, \hat{z})$ (dont seule la norme nous intéresse) est défini tel que chacune de ses composantes est tirée aléatoirement à partir de l'2.12.
4. Choisir une nouvelle direction de propagation de façon isotrope pour l'ensemble des molécules

Algorithme 2.2 Algorithme de transport des objets Brownien dans Geant4-DNA : processus en compétition

1. Calculer la distance minimum d'interaction l_i pour l'ensemble des processus pour la molécule M,
2. Calculer la distance l_v séparant la molécule M du prochain volume le long de l'axe défini par la direction de propagation actuelle,
3. $l := \min(l_v, l_i)$
   Si $l_v < l_i$ suivre la procédure de l'Algorithme 2.1 à partir du point 2.
   Sinon calculer le temps de propagation dt de la molécule, correspondant à un parcours rectiligne de longueur l_i, à vitesse constante, le long de l'axe de propagation. En faisant l'hypothèse que les collisions lors de la diffusion Brownienne sont infiniment rapides, le temps de déplacement dt est converti en déplacement dans l'espace. La longueur de diffusion $d(dt) = \sqrt{\hat{x}(dt)^2 + \hat{y}(dt)^2 + \hat{y}(dt)^2}$ le long de l'axe de propagation est calculée à partir de :

$$\begin{aligned} \hat{x}(dt) &= x_0 + \sqrt{2D \cdot dt} \cdot \hat{\xi_x} \\ \hat{y}(dt) &= y_0 + 2\sqrt{2D \cdot dt} \cdot \hat{\xi_y} \\ \hat{z}(dt) &= z_0 + 2\sqrt{2D \cdot dt} \cdot \hat{\xi_z} \end{aligned}$$

   où $\hat{\xi_{x,y,z}}$est un nombre aléatoire de moyenne 0 et d'écart-type 1.
4. Diffuser l'ensemble des molécules sur le pas en temps dt et choisir une nouvelle direction de propagation de façon isotrope pour l'ensemble des molécules

Algorithme 2.3 Prise en compte des réactions dans Geant4-DNA

1. Avant diffusion,
   a) Calculer le résultat de l'équation (2.30) pour chaque paire de réaction. Le calcul peut être effectué uniquement sur les paires de réactifs les plus proches, car le résultat ne dépend que de la distance (variable) et de la somme des coefficients de diffusion (fixe pour une réaction donnée).
   b) Sélectionner le plus petit temps τ et sauvegarde de la ou les paire(s) de réactifs associés.
   c) Confronter τ à l'ensemble des autres temps caractéristiques des processus en compétition (cf chapitre 3), comme par exemple le temps de franchissement d'un volume.
2. Diffuser l'ensemble des espèces chimiques
3. Calculer la distance d entre la ou les paire(s) sauvegardées
   a) Si $d \leq R \Longrightarrow$ Réaction, les produits de réaction sont placés à :

$$\overrightarrow{s} = \frac{D_B \cdot \overrightarrow{x_A} + D_A \cdot \overrightarrow{x_B}}{D_A + D_A}$$

   où $\overrightarrow{s}$ définit en quelque sorte, un barycentre de diffusion ; $\overrightarrow{x_{A,B}}$ et $D_{A,B}$ la position et les coefficients de diffusion des réactifs A et B
   b) Si $d > R$
      i. Si le pas en temps a atteint la limite fixée par l'utilisateur, déterminer la probabilité de réaction par (2.35)
      ii. Sinon, libérer la paire de réactifs de la mémoire, continuer la simulation

Bibliographie

H. Aouchiche, C. Champion et D. Oubaziz : Electron and positron elastic scattering in gaseous and liquid water : A comparative study. *Radiation Physics and Chemistry*, 77(2):107 – 114, 2008. ISSN 0969-806X. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X07003465. 39

M. G. Auclair : *Détermination des rendements radiolytiques primaires alpha en milieu alcalin*. Thèse de doctorat, CEA Saclay, Université Pierre et Marie Curie, 2001. 74

G. Baldacchino et B. Hickel : Water radiolysis under extreme conditions. Application to nuclear industry. *In* EDP Sciences, éditeur : *Radiation Chemistry : From Basics to Applications in Material and Life Sciences*, pages 53–64. 2008. ISBN 9782759800247. 34

S. Barker, M. Weinfeld et D. Murray : DNA-protein crosslinks : their induction, repair, and biological consequences. *Mutation research*, 589(2):111–35, mars 2005. ISSN 0027-5107. 81

H. C. Berg : *Random walks in biology*. Princeton University Press, 1993. ISBN 0691000646. 51, 63

I. A. Blair : Lipid hydroperoxide-mediated DNA damage. *Experimental gerontology*, 36 (9):1473–81, septembre 2001. ISSN 0531-5565. 87

A. P. Breen et J. A. Murphy : Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free radical biology and medicine*, 18(6):1033–77, juin 1995. ISSN 0891-5849. 81

J. Cadet : Oxidative damage to DNA : formation, measurement and biochemical features. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 531(1-2):5–23, octobre 2003. ISSN 00275107. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0027510703001593. 81

J. Cadet, T. Delatour *et al.* : Hydroxyl radicals and DNA base damage. *Mutation research*, 424(1-2):9–21, mars 1999. ISSN 0027-5107. 81

J. Cadet, T. Douki *et al.* : Measurement of oxidative base damage within cellular DNA and biological fluids. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 379(1):S154, septembre 1997. ISSN 00275107. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0027510797831521. 81

J. Cadet, J.-L. Ravanat *et al.* : Oxidatively generated complex DNA damage : Tandem and clustered lesions. *Cancer letters*, avril 2012. ISSN 1872-7980. 81

A. Catalá : Lipid peroxidation modifies the picture of membranes from the "fluid mosaic model" to the "lipid whisker model". *Biochimie*, 94(1):101–9, janvier 2012. ISSN 1638-6183. 87

W. J. Clerici, D. L. DiMartino et M. R. Prasad : Direct effects of reactive oxygen species on cochlear outer hair cell shape in vitro. *Hearing Research*, 84(1–2):30 – 40, 1995. ISSN 0378-5955. 87

P. Clifford, Nicholad J. B. Green et Michael J. Pilling : Stochastic models of scavenging in radiation-induced spurs. *The Journal of Physical Chemistry*, 89(6):925–930, 1985. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100252a008. 64

F. A. Cucinotta, H. Nikjoo, P. O'Neill et D. T. Goodhead : Kinetics of DSB rejoining and formation of simple chromosome exchange aberrations. *International journal of radiation biology*, 76(11):1463–74, novembre 2000. ISSN 0955-3002. URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098849. 85

F. A. Cucinotta, J. M. Pluth, J. A. Anderson et J. V. Harper : Biochemical Kinetics Model of DSB Repair and Induction of γ-H2AX Foci by Non-homologous End Joining. *Radiation Research*, 222:214–222, 2008. 85

M Dingfelder et D Hantke : Electron inelastic-scattering cross sections in liquid water. *Radiation Physics and Chemistry*, 53:1–18, 1998. 37, 38

M. Dingfelder, M. Inokuti et H. G. Paretzke : Inelastic-collision cross sections of liquid water for interactions of energetic protons. *Radiation Physics and Chemistry*, 59:255–275, 2000. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X00002632. 37

M. Dizdaroglu et E. Gajewski : Structure and mechanism of hydroxyl radical-induced formation of a DNA-protein cross-link involving thymine and lysine in nucleohistone. *Cancer research*, 49(13):3463–3467, 1989. URL http://cancerres.aacrjournals.org/content/49/13/3463.short. 81

D. Djamai, H. Oudira et A. Saifi : Application d´un modèle hybride à l´étude des dommages radio-induits par un faisceau d´électrons sur la molécule d´adn dans son environnement. *Radioprotection*, 43(3):357–387, 2008. URL http://dx.doi.org/10.1051/radiopro:2008005. 65

D Emfietzoglou : Inelastic cross-sections for electron transport in liquid water : A comparison of dielectric models. *Radiation Physics and Chemistry*, 66:373–385, 2003. 37, 38

H. Esterbauer, R. J. Schaur et H. Zollner : Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*, 11(1):81 – 128, 1991. ISSN 0891-5849. 87

C. Ferradini et J.-P. Jay-Gerin : La radiolyse de l´eau et des solutions aqueuses : historique et actualité. *Canadian journal of chemistry*, 1575(819):1542–1575, 1999. 33

Z. Francis : *Simulations Monte Carlo et étude microdosimétrique pour des irradiations*

cellulaires à faibles doses en neutrons de 14 MeV. Thèse de doctorat, 2007. 38, 40, 79, 83

M. Frankenberg-Schwager : Induction, repair and biological relevance of radiation-induced DNA lesions in eukaryotic cells. *Radiation and environmental biophysics*, 29 (4):273–92, janvier 1990. ISSN 0301-634X. 81

N. J. B. Green, M. J. Pilling, S. M. Pimblott et P. Clifford : Stochastic modeling of fast kinetics in a radiation track. *The Journal of Physical Chemistry*, 94(1):251–258, janvier 1990. ISSN 0022-3654. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100364a041. 55

P. Groth, M. L. Orta, I. Elvers, M. M. Majumder, A. Lagerqvist et T. Helleday : Homologous recombination repairs secondary replication induced DNA double-strand breaks after ionizing radiation. *Nucleic acids research*, (12):1–10, 2012. ISSN 1362-4962. 85

S. Guatelli, A. Mantero *et al.* : Geant4 atomic relaxation. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 54(3):585–593, 2007. 38

E. J. Hart : Absorption spectrum of the hydrated electron in water and in aqueous solutions. *Journal of the American Chemical Society*, 84(21):4090–4095, janvier 1962. ISSN 0028-0836. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00880a025. 34

J. M. Heller : Collective oscillation in liquid water. *The Journal of Chemical Physics*, 60(9):3483, 1974. ISSN 00219606. 37

F. Hutchinson : Chemical changes induced in dna by ionizing radiation. volume 32 de *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, pages 115 – 154. Academic Press, 1985. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079660308603475. 81

S. Incerti *et al.* : Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water. *Medical Physics*, 37(9):4692–4708, 2010. ISSN 00942405. 36, 38, 40

M. Kernbaum : Décomposition de l´eau par l´aigrette. *Le Radium, Journal de Physique*, 7(9):275–278, 1910. 33

T. Koi : New native qmd code in geant4, 2010. URL http://geant4.cern.ch/geant4/results/talks/MC2010/MC2010-QMD.pdf. 88

M. S. Kreipl, W. Friedland et H. G. Paretzke : Time- and space-resolved Monte Carlo study of water radiolysis for photon, electron and ion irradiation. *Radiation and Environmental Biophysics*, 48(1):11–20, février 2009b. ISSN 1432-2099. 65, 67

L. Lan *et al.* : In situ analysis of repair processes for oxidative DNA damage in mammalian cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(38):13738–43, septembre 2004. ISSN 0027-8424. 85

A. Mantero : *Development and validation of X-ray fluorescence simulation models for planetary astrophysics investigations*. Thèse de doctorat, 2007. 38

C. Martin : *Modélisation des dommages radioinduits sur l'ADN : Prise en compte des radicaux libres et des réparations primaires*. Thèse de doctorat, CPAT, Université de Toulouse, 2003. 81

C. E. Melton : Cross Sections and Interpretation of Dissociative Attachment Reactions Producing OH^-, O^-, and H^- in H2O. *The Journal of Chemical Physics*, 57(10):4218, mars 1972. ISSN 00219606. 43

J.-C. Mialocq, B. Hickel, G. Baldacchino et M. Juillard : The radiolysis project of CEA. *Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique*, 96:35–43, 1999. 74

V. Michalik et M. Begusova : Computer-aided stochastic modeling of the radiolysis of liquid water. *Radiation research*, 149(3):224–236, 1998. URL http://www.rrjournal.org/doi/pdf/10.2307/3579955. 65, 66

M. Michaud, A. Wen et L. Sanche : Cross sections for low-energy (1-100 ev) electron elastic and inelastic scattering in amorphous ice. *Radiation Research*, 159(1):3–22, 2003. 42

M. E. Moynahan et M. Jasin : Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 11(3): 196–207, mars 2010. ISSN 1471-0080. 85

Z. K. Nazarkina, S. N. Khodyreva, S. Marsin, O. I. Lavrik et J.P. Radicella : XRCC1 interactions with base excision repair DNA intermediates. *DNA repair*, 6(2): 254–64, février 2007. ISSN 1568-7864. 82

S. M. Pimblott et J. A. LaVerne : Scavenger concentration dependences of yields in radiation chemistry. *The Journal of Physical Chemistry*, 96(2):746–752, 1992. 68

I. Plante : A Monte-Carlo step-by-step simulation code of the non-homogeneous chemistry of the radiolysis of water and aqueous solutions. Part I : theoretical framework and implementation. *Radiation and environmental biophysics*, 50(3):389–403, août 2011. ISSN 1432-2099. URL http://www.springerlink.com/index/R3704442U2306352.pdf. 55

W. K. Pogozelski et T. D. Tullius : Oxidative Strand Scission of Nucleic Acids : Routes Initiated by Hydrogen Abstraction from the Sugar Moiety. *Chemical reviews*, 98(3):1089–1108, mai 1998. ISSN 1520-6890. 81

P Pourquier : La réparation de l'ADN, cible potentielle d'un développement thérapeutique en cancérologie. *Bull Cancer*, pages 124–144, 2006. 85

N. Ramakrishnan, S.-M. Chiu et N. L. Oleinick : Yield of DNA-protein cross-links in γ-irradiated Chinese hamster cells. *Cancer research*, 47(8):2032–2035, 1987. URL http://cancerres.aacrjournals.org/content/47/8/2032.short. 81

H. Sano et M. Tachiya : Partially diffusion-controlled recombination. *The Journal of Chemical Physics*, 71(3):1276, 1979. ISSN 00219606. URL http://link.aip.org/link/JCPSA6/v71/i3/p1276/s1&Agg=doi. 64

B. A. Sokhansanj, G. R. Rodrigue, J. P. Fitch et D. M. Wilson : A quantitative model of human DNA base excision repair. I. Mechanistic insights. *Nucleic acids research*, 30(8):1817–25, avril 2002. ISSN 1362-4962. URL http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=113225&tool=pmcentrez&rendertype=abstract. 85

A. Soucy-Faulkner *et al.* : Requirement of nox2 and reactive oxygen species for efficient rig-i-mediated antiviral response through regulation of mavs expression. *PLoS pathogens*, 6(6):e1000930, 2010. ISSN 1553-7374. 35

M. Spotheim-Maurizot et J. Belloni : *Radiation Chemistry : From Basics to Applications in Material and Life Sciences*. L´Actualité chimique. EDP Sciences, 2008. ISBN 9782759800247. 35

V. Stepan : Complexe dna damages. 2003. URL http://www.http://kmlinux.fjfi.cvut.cz/~stepavac/fjfi/res/res.pdf. 81

E. Surdutovich, A. V. Yakubovich et A. V. Solov´yov : Multiscale approach to radiation damage induced by ion beams : complex DNA damage and effects of thermal spikes. *The European Physical Journal D*, 60(1):101–108, septembre 2010. ISSN 1434-6060. URL http://www.springerlink.com/index/10.1140/epjd/e2010-00232-3. 80

R. Taleei, M. Weinfeld et H. Nikjoo : Single strand annealing mathematical model for double strand break repair. pages 1–10, 2012. 85

H. Tomita, M. Kai, T. Kusama et A. Ito : Monte Carlo simulation of DNA strand-break induction in supercoiled plasmid pBR322 DNA from indirect effects. *Radiation and Environmental Biophysics*, 36:235–241, 1998. ISSN 0301-634X. URL http://dx.doi.org/10.1007/s004110050077. 10.1007/s004110050077. 78

M. Tribet : *Etude de l´effet de la radiolyse de l´eau sur la livixation de la zirconolite*. Thèse de doctorat, IPNL, Université Claude Bernard Lyon-I, 2007. 75

3. Description des classes

"Je n'ai pas peur des ordinateurs. J'ai peur qu'ils viennent à nous manquer." Isaac Asimov

Sommaire

3.1. Introduction 105
3.2. Méthode pas-à-pas pour la simulation des collisions entre traces et interactions rayonnement-matière 105
3.2.1. Principe des simulations Monte Carlo 106
3.2.2. Principe des simulations Monte-Carlo avec prise en compte de la collision entre objets 109
3.3. Implémentation du module de collision 112
3.3.1. Généralités 112
3.3.2. Description des classes G4IT 116
3.4. Méthodes d'optimisation pour les simulations Monte Carlo de la diffusion et des réactions moléculaires 134
3.4.1. Notion de complexité 134
3.4.2. Généralités sur les arbres 134
3.4.3. L'arbre k-d pour la recherche de plus proches voisins 135
3.4.4. Recherche de la paire plus proche 142
3.5. Implémentation des phases physico-chimique et chimique dans Geant4 144
3.5.1. Implémentation de la gestion des molécules 144
3.5.2. Désexcitation moléculaire 147
3.5.3. Diffusion de Smoluchowski 148
3.5.4. Réaction moléculaire 149
3.5.5. G4DNAMolecularMaterial 151
3.5.6. Réaction avec le milieu continu 151
3.5.7. Utilisation du module 151
3.5.8. Discussion 153
3.5.9. Conclusions 153
Bibliographie 154

3.1. Introduction

L'étude combinée de la diffusion et de la réaction moléculaire est un problème à N-corps qui nécessite une synchronisation des pas en temps de toutes les molécules. C'est-à-dire que chaque objet doit se retrouver dans la même tranche de temps à tout instant de la simulation. Afin de limiter le temps de calcul, le programme doit aussi être capable de localiser rapidement les plus proches voisins d'une molécule donnée et d'en tirer les informations d'intérêt. En se basant sur ces deux conditions, un module pour la gestion de la collision entre traces a été développé. Il s'agit d'un prototype qui, selon les besoins et l'avancement du projet, pourrait être amené à évoluer rapidement dans les prochaines années.

Les simulations Monte Carlo généralistes de l'interaction rayonnement-matière, telles celles basées sur Geant4, suivent chaque particule indépendamment sans considération pour ses voisines. Le déroulement de ces simulations est basé sur le traitement successif des traces où la quantité d'intérêt est le libre parcours (moyen) de la particule.

Dans le cas du problème à N-corps en collision, les simulations sont une succession de pas en temps où tous les objets de la simulation sont synchronisés. Les problèmes à N-corps sont généralement gourmands en temps de calcul. En effet, pour chaque entité (planète, particule, corps en collision...) il est nécessaire d'évaluer sa distance par rapport aux autres objets de la simulation afin d'y déterminer éventuellement la force qui s'y applique ou un temps de collision... Par conséquent, à chaque pas en temps, comparer toutes les distances pour chaque paire d'objets implique que le nombre d'itérations est environ N^2 où N est le nombre d'objets dans la simulation. Pour un grand nombre de corps, il devient donc rapidement important de concevoir des méthodes d'optimisation comme, par exemple, la méthode Particle-In-Cell pour l'étude des plasmas, la méthode Barnes-Hut dans le cas des systèmes planétaires, ou la méthode Particle-mesh-Ewald pour le calcul des interactions électrostatiques à longue portée des systèmes périodiques.

Dans ce chapitre, nous commencerons par présenter l'algorithme du module combinant des corps en collision et en interaction avec le milieu continu ainsi que son implémentation au sein de Geant4. Ensuite, nous introduirons quelques techniques d'optimisation appliquées à la collision des molécules. Enfin, nous terminerons par la description de l'implémentation des phases physico-chimiques et chimiques.

3.2. Méthode pas-à-pas pour la simulation des collisions entre traces et interactions rayonnement-matière

La méthode que nous allons décrire essaye d'être assez générale pour s'appliquer à différents cas de collisions entre traces. Elle se base sur une évolution synchrone des objets

dynamiques. Nous appellerons ce module, module de collision. Il propose de prendre en compte à la fois les interactions avec le milieu continu et les collisions entre les objets dynamiques.

Dans les simulations Monte-Carlo des interactions particule-matière, les pas successifs d'une particule se basent sur le calcul du libre parcours moyen (ou longueur d'interaction) de chaque processus afin de déterminer où et quand aura lieu la prochaine interaction. Il s'agit d'une compétition entre processus (et ce, pour une seule trace à la fois) où le processus vainqueur est celui qui minimise le libre parcours moyen de la particule.

Le principe que nous allons illustrer est très simple. Le module de collision va calculer pour chaque trace, son libre parcours et puis le convertir en temps de vol. Sur l'ensemble des traces, le plus petit temps de vol est utilisé pour transporter l'ensemble des objets de la simulation. En fin de pas, seul le (ou les) processus discrets (cf. plus bas) ayant remporté la compétition est appliqué. Le temps de vol peut aussi être limité artificiellement.

Ce type de simulation implique une compétition entre les processus des différentes traces. On peut noter que certaines traces sont alors transportées sans pour autant qu'une interaction ait lieu. Par conséquent, la synchronisation des traces peut augmenter significativement le temps de calcul et ne devrait être utilisée que lorsque le nombre de collisions entre traces devient significatif par rapport à celui des interactions avec le milieu continu. Typiquement, cela correspond au cas où la densité de particules en collision est élevée et que la "durée du vie du paquet de particules" est suffisamment importante pour que les collisions soient prises en compte.

3.2.1. Principe des simulations Monte Carlo

3.2.1.1. Détermination d'un événement dans les simulations Monte-Carlo

Nous allons détailler brièvement la démarche suivie pour la simulation des interactions particule-matière. Principalement deux types de processus sont à prendre en compte, les processus *discrets* et les processus *continus*.

▷ Les processus discrets

Les processus discrets résultent d'une collision binaire entre la particule et le milieu. L'interaction est ponctuelle et déterminée par le calcul de la longueur d'interaction. Lorsqu'une particule, initialement à l'origine, est soumise à un processus discret avec un *libre parcours moyen* λ, la probabilité qu'elle traverse le milieu sans interagir sur une longueur L est donnée par l'équation différentielle :

$$\frac{dP(L)}{dL} = -\frac{1}{\lambda}P(L)$$

$$\Leftrightarrow P(L) = \exp\left(-\frac{L}{\lambda}\right)$$

Le libre parcours L peut être calculé à partir de la variable aléatoire P comprise entre 0 et 1 :

$$L = -\lambda \cdot \ln(P) = \lambda \cdot n_\lambda$$

où, au début du transport d'une trace, un *nombre de libres parcours* n_λ est calculé pour chaque processus :

$$n_\lambda = -\ln(P) \tag{3.1}$$

Après chaque pas L_i de la particule, le nombre de libres parcours est mis à jour par la formule suivante :

$$n_\lambda^{'} = n_\lambda - \frac{L}{\lambda_i}$$

Au début du pas suivant, le libre parcours moyen λ_{i+1} et le libre parcours L_{i+1} sont recalculés :

$$L_{i+1} = \lambda_{i+1} \cdot n_\lambda^{'}$$

Lorsque $L = \lambda \cdot n_\lambda$ est négatif ou nul, le processus correspondant est alors activé et la particule est transportée sur la distance L.

Notons que le libre parcours moyen λ n'est pas fixe, il dépend de la densité du milieu, de l'énergie et éventuellement des caractéristiques physiques (spin, état de charge ...) de la particule. Il est calculé en fonction de la section efficace par atome $\sigma(Z_i, E, \dots)$ et de n_i, le nombre d'atomes i par volume :

$$\lambda(E) = \left(\sum_i n_i \cdot \sigma(Z_i, E, \dots)\right)^{-1}$$

Les processus physiques de Geant4-DNA (version 9.5 – décembre 2011) sont discrets et se basent sur l'interface G4VEmProcess de la physique électromagnétique de Geant4.

▷ Les processus continus

Les processus dits "continus" correspondent à une interaction continue de la particule avec le milieu tout du long de son parcours (comme dans le cas du rayonnement de freinage). Lors de la simulation, l'application d'une limite sur le pas spatial devient nécessaire. Par exemple, prenons deux processus, l'un discret avec un libre parcours L préalablement calculé avec la méthode ci-dessus et l'autre continu avec un pas limitant S à déterminer. Le processus continu implique que l'énergie de la particule évolue tout au long du pas. Le libre parcours L du processus discret est calculé avec les conditions en début de pas. Afin de limiter les erreurs de calcul, il est nécessaire que S soit inférieur à L. Généralement, les simulations Monte-Carlo choisissent S de façon à ce que le long du pas, les sections

efficaces des processus soient approximativement constantes, ce qui implique des pas S très petits.

Cependant, si les pas S sont trop petits, le temps de calcul peut augmenter significativement. Afin d'obtenir des temps de calcul raisonnables, une solution est proposée pour la gestion des processus électromagnétiques au sein de Geant4. Cette solution consiste à limiter la taille des pas de façon à ce que le rapport $\frac{S}{L}$ soit supérieur à 80 %.

Pour des énergies faibles (< 1 MeV), cette technique n'est plus suffisante pour limiter les temps de calcul, étant donné que les pas estimés deviennent trop petits. Les pas limitant sont donc annulés si le libre parcours du processus discret est inférieur à une limite ρ. Geant4 propose une fonction appelée StepFunction correspondant au pas S et évaluée en fonction de L :

$$\begin{cases} S = \alpha \cdot L + \rho(1-\alpha) \cdot (2 - \frac{\rho}{L}) & \text{si } L > \rho \\ S = L & \text{sinon} \end{cases}$$

où α est le rapport de 20% de $\frac{S}{L}$ à haute énergie (lorsque les pas L sont grands) et ρ est la limite sur L en-dessous de laquelle la limitation est levée. Les paramètres α et ρ peuvent être ajustés en fonction de la précision recherchée ; ρ est généralement de l'ordre du micromètre ou du millimètre.

Lorsque le long du pas la perte en énergie est importante, l'hypothèse selon laquelle la section efficace du processus discret est constante le long du pas n'est plus valable. Les processus électromagnétiques de Geant4 utilisent donc une méthode d'intégration de la section efficace pour le calcul de la probabilité de réaction du processus discret le long du pas :

$$P(E_i, E_f) = 1 - \exp\left(- \int_{E_i}^{E_f} \sum_i \left(n_i \cdot \sigma(Z_i, E(s), \dots) \right) \cdot ds \right)$$

$$\Leftrightarrow L = \frac{1}{\int_{E_i}^{E_f} \sum_i \left(n_i \cdot \sigma(Z_i, E(s), \dots) \right) \cdot ds} \cdot n_\lambda$$

où $\sigma(E_i)$ est la section efficace du processus calculée au début du pas et n_i est la densité du matériau i.

▷ Combinaisons des processus

La méthode pas–à-pas utilisée dans Geant4 est implémentée dans la classe G4Stepping-Manager. Pour un seul pas et dans le cas d'une seule particule, la démarche (simplifiée) est la suivante :

1. Calculer le libre parcours minimal pour les processus discrets : L_{discrets} (si la particule vient d'interagir par le processus discrets en question, une mise à jour du nombre d'interaction par l'équation (3.1) en tirant aléatoirement P est nécessaire).
2. Calculer le pas limitant pour les processus continus : S_{continus}
3. $L = \min(L_{\text{discrets}}, S_{\text{continus}})$
4. Transporter la particule sur la longueur L
   a) Si la particule rencontre une interface :
      i. La particule est stoppée à l'interface.
      ii. Appliquer tous les processus continus. Aller en 1) (fin du pas)
   b) Sinon continuer
5. Appliquer tous les processus continus.
6. Si $L_{\text{discrets}} < S_{\text{continus}}$: Appliquer le processus discret correspondant. Aller en 1) (fin du pas).

3.2.2. Principe des simulations Monte-Carlo avec prise en compte de la collision entre objets

Une **trace** est une entité regroupant toutes les caractéristiques dynamiques d'un objet à un instant de la simulation (position, vitesse, énergie ...), auxquelles sont associées la nature de l'objet (type de particule ...). L'architecture de Geant4 est conçue de façon à ne gérer que les traces. Dans le module de collision que nous allons introduire, les traces peuvent à la fois collisionner entre elles ou interagir avec le milieu continu. Avant de détailler les étapes de l'algorithme du module de collision (illustrées sur la Figure 3.1),), nous définissons les éléments suivants :

E Ensemble des traces de la simulation

CollidingTracks Ensemble de couples de traces susceptibles de collisionner à la fin d'un pas en temps.

LeadingTracks Ensemble de traces ayant un temps minimum d'interaction avec le milieu continu.

MainList Ensemble de traces synchrones (au "temps présent" de la simulation).

SecondaryList Ensemble de traces créées par interactions avec le milieu ou collisions entre traces lors du pas en cours.

KillList Ensemble de traces ayant perdu toute leur énergie ou ayant disparu suite à une collision.

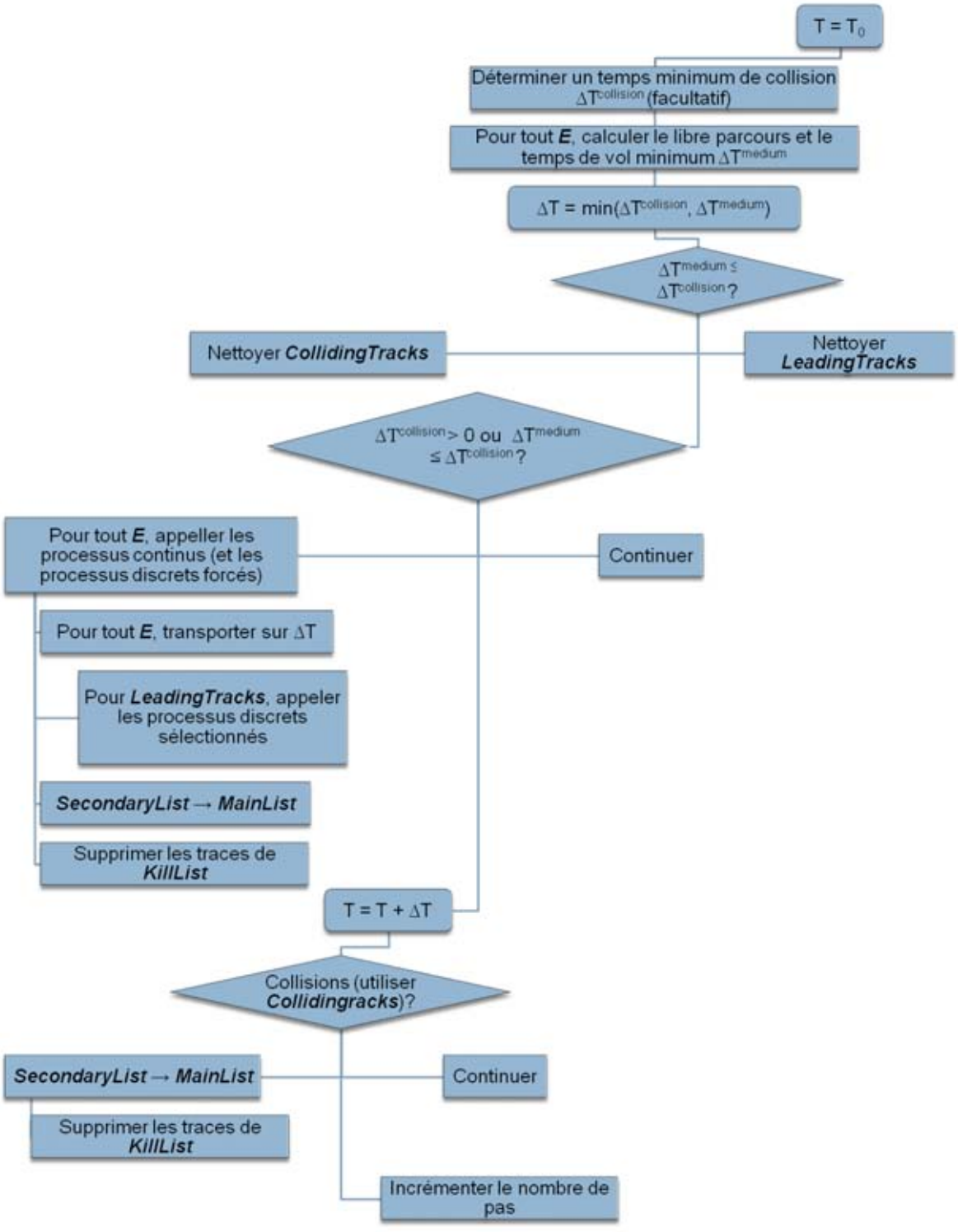


Figure 3.1.: Étapes successives pour effectuer un pas en temps.

Les étapes principales du module de collision sont décrites ci-dessous. Pour simplifier la lecture, nous avons choisi de n'en décrire que les parties essentielles.

- **Étape 0 :**
  L'utilisateur spécifie le temps maximum T_{end} auquel se termine la simulation (par ex. 1 microseconde). Il peut éventuellement choisir d'établir des pas minimum et maximum qui évoluent en fonction du temps absolu de la simulation, comme dans l'exemple suivant :

Temps absolu de la simulation	Pas minimum	Pas maximum
T_0–T_1	$\Delta T_1^{\min}$	$\Delta T_1^{\max}$
T_1–T_2	$\Delta T_2^{\min}$	$\Delta T_2^{\max}$
...	...	...
T_i–T_{end}	$\Delta T_{\text{end}}^{\min}$	$\Delta T_{\text{end}}^{\max}$

- **Étape 0 bis :**
  Il se peut que les objets dynamiques dont on cherche à étudier les collisions aient été générés lors d'une simulation Monte-Carlo classique. Par exemple, le passage d'une particule ionisante dans l'eau est considéré classiquement par le traitement successif de traces indépendantes, tandis que les objets générés par ces particules (par ex. les molécules) doivent être simulés de façon synchrone.
  Il est important de souligner que, lors du traitement classique de la particule incidente, les molécules peuvent être créées à des temps différents (tout le long du parcours de la particule). Dans certains cas il est donc nécessaire, dans une étape préliminaire, de synchroniser les traces introduites dans le module de collision. Pour cela, les objets apparus plus tôt dans le temps sont transportés jusqu'à rejoindre les objets les plus récents.
- **Étape 1 (facultative) :**
  Connaissant la position de l'ensemble des objets E, déterminer un temps minimum de collision $\Delta T^{\text{collision}}$ et si besoin, le couple d'objets dynamiques associés susceptibles de collisionner après ou pendant $\Delta T^{\text{collision}}$.
- **Étape 2 :**
  Calculer pour l'ensemble **E**, le libre parcours moyen et le temps de vol associé. Sélectionner parmi l'ensemble des objets le temps de vol minimum ΔT^{medium}. Enregistrer les traces ayant obtenu le temps ΔT^{medium} dans **LeadingTracks**.
- **Étape 3 :**

$$\Delta T = \min(\Delta T^{\text{collision}}, \Delta T^{\text{medium}})$$

- **Étape 4 :**
  1. Si $\Delta T^{\text{medium}} \leq \Delta T^{\text{collision}} \rightarrow$ Nettoyer les couples enregistrés dans le conteneur **CollidingTracks** (autrement dit vider l'ensemble de traces **CollidingTracks**).
  2. Sinon $\rightarrow$ Nettoyer le conteneur **LeadingTracks**.

– **Étape 5 :**
Si $\Delta T^{\text{medium}} > 0$ ou $\Delta T^{\text{medium}} \leq \Delta T^{\text{collision}}$,
alors
  1. Pour l'ensemble des traces **E**, appliquer les processus continus (et les processus discrets forcés à chaque pas)
  2. Pour les traces de **LeadingTracks**, appeler les processus discrets sélectionnés
  3. Fusionner les conteneurs de traces principales et de traces secondaires (**SecondaryList** $\longrightarrow$ **MainList**)
  4. Supprimer définitivement les traces ayant "disparu" le long de ce pas (**KillList**)

– **Étape 6 :**
Incrémenter le temps global de la simulation de ΔT :

$$T = T + \Delta T$$

– **Étape 7 :**
  1. Déterminer les collisions possibles entre traces de **CollidingTracks**.
  2. Si des produits de collision se sont formés, fusionner les conteneurs de traces principales et de traces secondaires (produits de collision) (**SecondaryList** $\longrightarrow$ **MainList**)
  3. Supprimer définitivement les traces ayant "disparu" le long de ce pas (**KillList**)

– **Étape 8 :**
  – Incrémenter le nombre de pas
  – Retourner à l'étape 1

La Figure 3.1 est une illustration de la méthode de pas-à-pas décrite ci-dessus. Cette procédure a été implémentée dans la classe G4ITStepManager. Cette classe ainsi que celles qui composent le module collision sont brièvement présentées dans la section qui suit.

3.3. Implémentation du module de collision

3.3.1. Généralités

3.3.1.1. Nomenclature

Le nom des classes définies dans Geant4 commence par "G4". Certains sont suivis d'un V (ex : G4VProcess). Il s'agit des classes virtuelles (ou abstraites) où certaines fonctionnalités (méthodes) ont été définies mais ne sont pas implémentées. Ces classes ne

sont pas utilisables directement mais via une implémentation concrète c'est-à-dire une classe héritant de la classe abstraite où les méthodes virtuelles ont été implémentées (ex : G4Transportation est une implémentation concrète de la classe virtuelle –ou abstraite– G4VProcess).

Pour l'ensemble des classes responsables du module de collision, le masque G4IT pour Interacting Tracks (ou G4VIT) a été choisi afin de ne pas les confondre avec les classes traditionnelles de Geant4.

La description de certaines de ces classes est parfois accompagnée de graphes illustrant leur connexion. Ces graphes ont été obtenus en utilisant l'outil de documentation Doxygen dont la légende est représentée Figure 3.2 :
– La classe de la case grisée est la classe pour laquelle le graphe est construit.
– Les flèches pleines correspondent à une relation d'héritage entre classes.
– Les flèches violettes en pointillés signifient que la classe dont est issue la flèche, utilise un objet du type pointé par la flèche en tant qu'attribut (de la classe grisée sur le dessin ci-dessous). Le nom de l'attribut est alors juxtaposé à l'arrête de la flèche.
– Lorsque la case est encerclée de rouge, Doxygen a tronqué la représentation de cette classe, toutes ses relations ne sont donc pas apparentes.

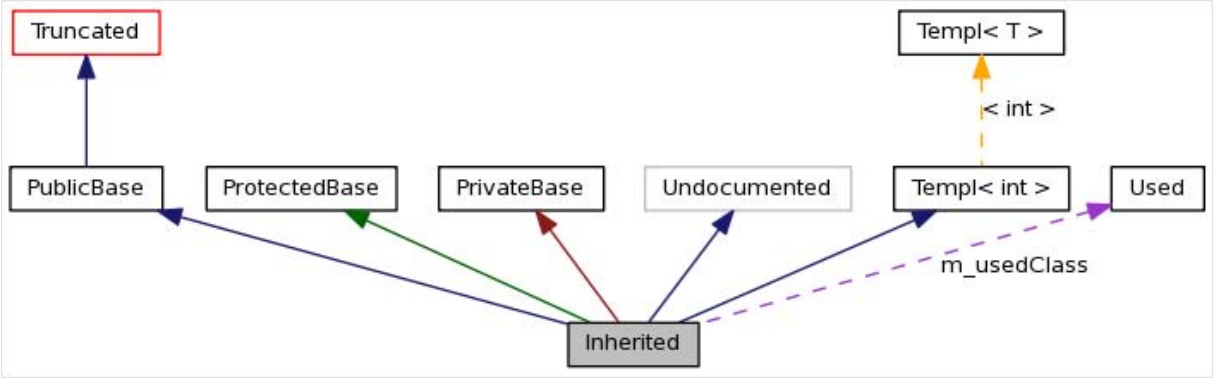


Figure 3.2.: Nomenclature des graphes de Doxygen.

Lors du développement de ce module, nous avons adopté la nomenclature suivante pour le nom des membres des classes :
– Tous les membres d'une classe (sauf exception) commencent par un "f" minuscule
– Les membres qui sont des **pointeurs** commencent par **"fp"**
– Les membres **statiques**, comme le pointeur vers un singleton par exemple, commencent par **"fg"**.

Les **membres** (c'est à dire les caractéristiques) et les **méthodes** (≈ les actions) des classes sont répartis suivant trois groupes en fonction de leur accessibilité :
– **membres ou méthodes publics** : accessibles par l'ensemble des classes de la simulation.

– **membres ou méthodes privés** : accessibles uniquement par la classe dans laquelle ils sont définis.
– **membres ou méthodes protégés** : accessibles par la classe dans laquelle ils sont définis et par toutes classes héritant de celle-ci.

Nous parlerons parfois de **singleton**. Il arrive qu'une classe ne permettent la création que d'un seul objet. Comme par exemple, si nous avions une classe "Terre", étant donné qu'il n'y a qu'une seule Terre, la classe ne permettrait que la création d'un seul objet de type Terre. Généralement, la durée de vie de cet objet est la durée de la simulation et toutes les classes y ont accès. Nous nous réfèrerons à l'objet en question par le mot "instance". Même si en réalité, le concept d'instanciation est plus général, et correspond à la création de n'importe quel objet.

Avant de décrire les différents composants du module, nous allons brièvement introduire une structure de données très simple appelée "stack" dont nous ferons mention à plusieurs reprises par la suite.

3.3.1.2. Le concept de Stack

Une pile (ou stack) est une structure de données permettant de classer des informations de façon linéaire et hiérarchique. Ces informations sont attachées à des nœuds (nodes) qui sont en quelque sorte les références de ces informations au sein de la pile. Les nœuds sont organisés sous la forme d'une chaîne. C'est-à-dire qu'un nœud pris au hasard sur cette chaîne possède des pointeurs vers le nœud qui le précède dans la chaîne et vers celui qui le suit.

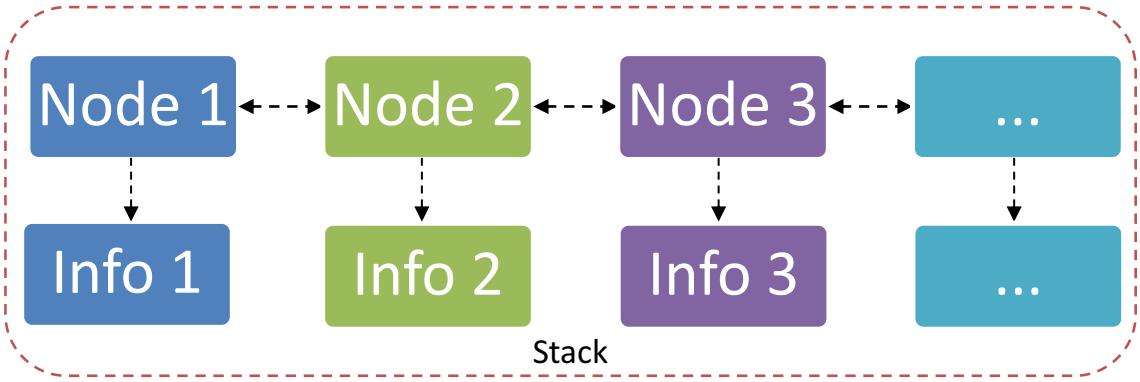


Figure 3.3.: Représentation traditionnelle de la structure de données "stack". Chaque nœud est connecté au nœud qui le précède et à celui qui le suit. L'information est attachée au nœud. A partir de la connaissance de l'information, il n'est pas possible de remonter au nœud auquel celle-ci est attachée.

Ce type de structure est extrêmement simple et permet :

– Une gestion dynamique : la suppression du nœud 2 entraîne que l'élément qui le précède (le nœud 1) est "connecté" à l'élément qui le suit (le nœud 3), il n'y a pas d'espace laissé vide. Si par exemple, nous avions utilisé un objet vector de la librairie standard c++, lorsqu'un élément est supprimé, la structure n'est pas ajustée automatiquement étant donné que vector se base sur la réservation d'une plage mémoire. L'emplacement du nœud 2 serait laissé vide. Réajuster la plage mémoire en réordonnant les informations reviendrait à déplacer tous les éléments se trouvant après celui supprimé, ce qui peut représenter un grand nombre d'opérations.
– Le transfert rapide des éléments d'une structure à une autre : la pile est une chaîne où tous les nœuds sont connectés les uns aux autres. Transférer l'ensemble des éléments d'une pile vers une autre pile, revient donc à connecter l'un des bouts d'une des chaînes au bout de l'autre chaîne. La durée du transfert est ainsi indépendante du nombre d'éléments à transférer (peu importe la longueur de la chaîne). Cependant, il est beaucoup moins efficace de transférer un élément donné de la pile sans avoir accès au nœud (sa référence) au sein de la pile.

Du fait de sa structure, pour retirer un élément en particulier d'une pile, il est nécessaire d'itérer sur l'ensemble de la pile afin d'y rechercher sa référence. Cette opération est très longue à l'exécution si l'élément n'est pas en bout de chaîne.

Dans notre cas, les piles serviront à référencer des traces ou assimilés. Or, la collision entre traces peut entraîner la disparition de n'importe quel élément contenu dans la pile. Afin de limiter le temps de recherche de l'élément à retirer de la pile, une technique consiste à associer aux informations contenues dans le stack les nœuds qui les référencent (cf. dessin ci-dessous). Ainsi, lorsqu'un élément doit être retiré, il suffit de l'interroger pour connaître sa référence au sein de la structure.

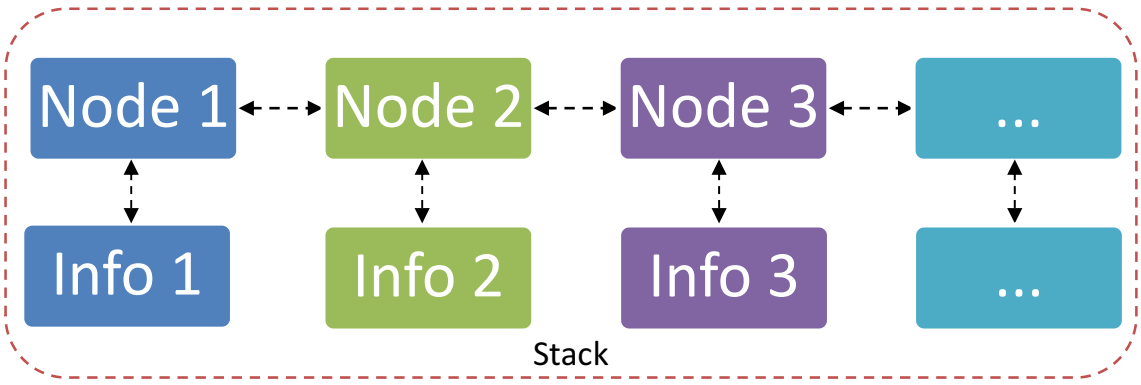


Figure 3.4.: Représentation de la structure de données "stack" modifiée. L'information est attachée au nœud de manière bidirectionnelle.

3.3.2. Description des classes G4IT

3.3.2.1. G4IT

Dans Geant4, une particule est principalement définie par deux classes :
– G4ParticleDefinition qui regroupe l'ensemble des caractéristiques statiques (le nom de la particule, le nombre leptonique, le nombre baryonique, le spin total, le moment magnétique, son temps de demi-vie ...),
– G4DynamicParticle qui à l'opposé rassemble les caractéristiques dynamiques de la particule (la masse, l'état de charge, l'énergie cinétique, l'état électronique, l'état de spin ...).

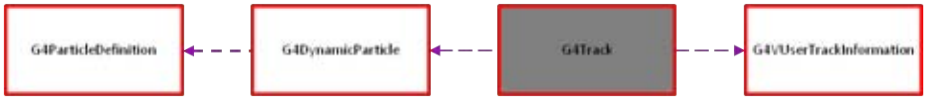


Figure 3.5.: Relations entre G4Track et les classes de particules.

Ces deux entités sont incluses en membre gigogne d'un objet plus général G4Track (cf. Figure 3.6) qui caractérise la cinématique de la particule (position, vitesse, temps de la particule dans le référentiel du laboratoire et dans le référentiel de la particule... à un instant donné).

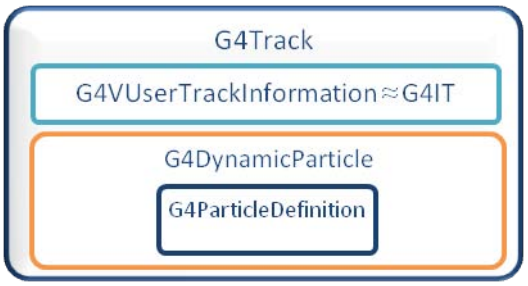


Figure 3.6.: Représentation "hiérarchique" entre G4Track et les classes d'information sur la particule.

G4IT est une extension de l'objet G4Track via l'interface G4VUserTrackInformation dont elle hérite. Elle permet notamment de stocker et de ranger les traces dans des containeurs G4ITBox (de type stack) et de les utiliser pour des algorithmes de recherche de plus proche voisin.

G4IT est une classe virtuelle, c'est-à-dire que certaines de ces fonctionnalités (ou méthodes), bien que définies n'ont pas été implémentées. Afin de pouvoir utiliser G4IT, il est donc obligatoire d'écrire une classe héritant de G4IT et implémentant les méthodes virtuelles. Ainsi, de nouveaux objets, héritant de G4IT, seront attachés à G4Track, ce qui rend possible une extension de G4Track à d'autres types d'entités dynamiques. Nous pouvons par exemple, écrire une classe héritant de G4IT qui définirait des objets "molécules".

Afin d'être en mesure de distinguer entre deux particules de type différents (par exemple, un électron et un proton ou un $^{\cdot}OH$ et un OH^{-}), il est nécessaire de pouvoir comparer les objets G4IT. Les méthodes virtuelles principales correspondent donc à des opérateurs de comparaison et d'égalité qui permettront de trier les G4IT dans des G4ITBox.

Notons que pour chaque déclaration d'une classe concrète G4IT, un numéro statique (sous la forme d'un G4ITType) lui est automatiquement attribué. C'est-à-dire que pour N objets "molécule" créés, il n'y aura qu'un seul type car tous ces objets seront définis par la même classe G4Molecule (héritant de G4IT). Mais si une autre classe vient à hériter de G4IT, un autre numéro lui sera automatiquement attribué.

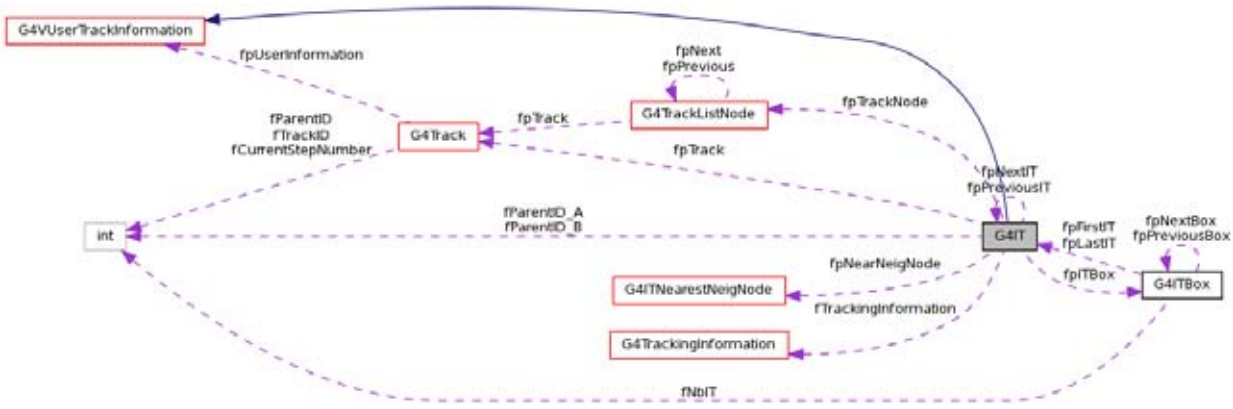


Figure 3.7.: Membres et relations hiérarchiques de G4IT.

3.3.2.2. G4VITProcess

G4VITProcess hérite de G4VProcess. Tous les processus qui seront utilisés dans le module de collision devront impérativement hériter de cette interface plutôt que de G4VProcess. Lors de l'initialisation des processus dans le module de collision un tri des processus est effectué afin de déterminer s'ils héritent effectivement de G4VITProcess. Ceux héritant directement de G4VProcess sont rendus inactifs.

Traditionnellement, Geant4 traite les traces successivement. Ainsi, d'un point de vue logiciel, toutes les informations nécessaires au traitement d'une trace par un processus sont enregistrées dans l'objet processus. Le processus est donc à la fois un calculateur et un collecteur d'informations.

Dans notre cas, et comme illustré par la Figure 3.1, lors d'un pas de la simulation (qui est un pas en temps) un objet processus devra servir à traiter plusieurs traces "en même temps" et non plus une seule à la fois. L'objet processus devient donc un calculateur plutôt qu'un collecteur d'informations.

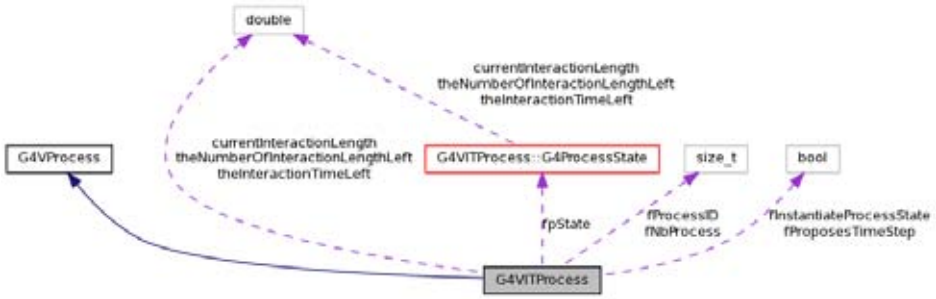


Figure 3.8.: Membres de G4VITProcess.

Les informations liées à un processus devront donc être enregistrées en dehors du processus et être accessibles uniquement par celui-ci. Par conséquent, nous proposons de sauver les informations liées à chaque processus dans une classe définie à l'intérieur de G4VITProcess et en accès protégé que nous avons choisie d'appeler G4ProcessState (Figure 3.8) qui correspond donc à l'état du processus lors de son dernier traitement de la trace en cours. Pour chaque trace, nous avons donc autant de G4ProcessState qu'il n'y a de processus affectant la trace.

Dès qu'une nouvelle trace entre dans le calculateur G4VITProcess, celui-ci récupère un pointeur G4ProcessState pour la trace en cours et utilise ces informations pour calculer la prochaine interaction (la méthode InteractionLength() de G4VProcess) ou appliquer l'interaction (la méthode DoIt() de G4VProcess – cf. la documentation de Geant4). G4ProcessState peut être facilement étendue par un processus héritant de G4VITProcess afin qu'il y rajoute ses propres caractéristiques à mémoriser.

Notons que tous les G4VITProcess sont indexés par un numéro unique. Ce numéro est utilisé pour récupérer le G4ProcessState correspondant.

3.3.2.3. G4ProcessState

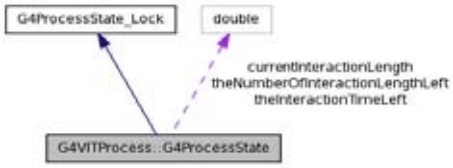


Figure 3.9.: Membres de G4ProcessState.

L'information contenue dans G4ProcessState ne doit être accessible et modifiable que par le processus qui l'a instancié. Cependant, les pointeurs vers les G4ProcessState sont utilisés

par **G4ITStepProcessor** afin de configurer les processus. Étant donné que G4ProcessState est une classe interne et protégée de G4VITProcess, elle n'est pas accessible depuis l'extérieur. Pour que G4ITStepProcessor puisse toutefois transmettre le pointeur vers G4VITProcess, G4ProcessState hérite de G4ProcessState_Lock qui n'est qu'une interface ne permettant pas l'accès aux informations de G4ProcessState en dehors du processus assigné, mais uniquement l'accès à l'adresse mémoire du G4ProcessState.

3.3.2.4. G4TrackingInformation

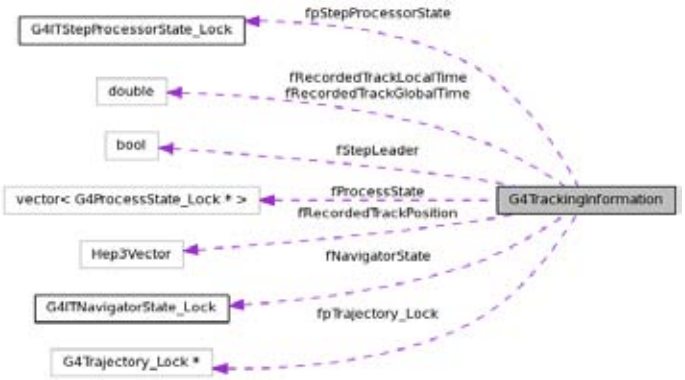


Figure 3.10.: Membres de G4TrackingInformation.

Dans Geant4, les informations liées au tracking (suivi de particules) sont généralement stockées soit dans les objets processus, soit dans le gestionnaire de pas G4SteppingManager. Dans le module de collision, nous proposons de ranger les G4ProcessState ainsi que les différentes informations liées au traitement d'une trace dans un objet G4TrackingInformation, lui-même membre de G4IT et accessible depuis G4ITStepProcessor.

Tous les G4VITProcess étant numérotés, les G4ProcessState sont indexés suivant le numéro des processus qui les a instanciés et stockés, dans la version 9.5 de Geant4, dans un vecteur. Cette implémentation implique que si N processus sont utilisés durant la simulation, G4TrackingInformation va réserver une plage mémoire pour N G4ProcessState et ce, pour chaque particule. Cependant, les processus n'affectent généralement que certaines particules. Par conséquent, l'intégralité de la plage mémoire du vecteur ne sera pas utilisée. En alternative à vector, il peut être intéressant d'utiliser la structure de données unordered_map de la libraire standard C++11. Ce container utilise une table de hashage qui rend son utilisation indépendante (en moyenne) du nombre d'objets stockés et permet de ne pas réserver la mémoire qui au final restera non utilisée. Cependant, du fait de l'algorithmie nécessaire pour répertorier les objets, lorsque le nombre d'objets stockés est faible, la structure de données "map" de la librairie standard, qui se base sur un générateur de nombres aléatoires afin de retrouver rapidement un objet, est bien plus efficace

que unordered_map. L'efficacité limite de unordered_map varie selon l'architecture matérielle utilisée (efficace pour un nombre d'objets stockés supérieur à 600-700 d'après nos tests).

3.3.2.5. G4ITStepManager

G4ITStepManager est la classe centrale de la méthode pas-à-pas synchronisée décrite plus haut : elle est l'implémentation de cette procédure. Il s'agit d'un **singleton**, gestionnaire responsable du transport collectif des objets dynamiques. En revanche, cette classe n'est ni responsable du calcul des interactions avec le milieu continu ni du calcul des collisions. Deux classes membres de G4ITStepManager ont cette charge :

1. G4ITStepProcessor : interactions avec le milieu continu
2. G4ITModelProcessor : collisions entre traces

G4ITStepManager propose de limiter les pas en temps en fonction du temps global de la simulation (étape 0 – cf. page 111). Cette limite ne s'applique que sur les pas en temps calculés via G4ITModelProcessor (c'est-à-dire, le temps estimé pour la prochaine collision) mais n'affecte pas les temps calculés par G4ITStepProcessor (temps d'interaction avec le milieu).

Du fait de l'imprécision des calculs, il se peut que deux particules synchrones puissent artificiellement se désynchroniser. Pour répondre à ce problème, une tolérance sur le temps est proposée. Deux traces dans un intervalle de temps inférieur à cette tolérance sont considérées comme appartenant à la même tranche de temps.

Par ailleurs, G4ITStepManager a directement accès aux listes de traces G4TrackList. G4ITStepManager utilise ces listes afin de classer les traces selon leur statut et le temps auxquels elles se trouvent (dans le cas des traces asynchrones). Notons que les traces ne sont pas supprimées de la mémoire à n'importe quel instant de la simulation mais uniquement à la fin du pas, car certaines informations des traces à supprimer pourraient être nécessaires pour le transport des traces voisines.

G4ITStepManager peut être contrôlée par un "messenger" qui permet de notamment d'écrire, dans un script interprétable par Geant4, les actions à entreprendre (exemple : temps -ou bien nombre de pas en temps- auquel la simulation doit être arrêtée, initialiser et lancer ou non le module, afficher le détail de la simulation, autoriser un nombre successif maximal de pas en temps nul, choisir une résolution en temps...). Lorsque l'interface graphique Qt de Geant4 est lancée, celle-ci permet d'accéder directement aux actions permises et leurs options ainsi que d'obtenir une brève description de chacune des actions.

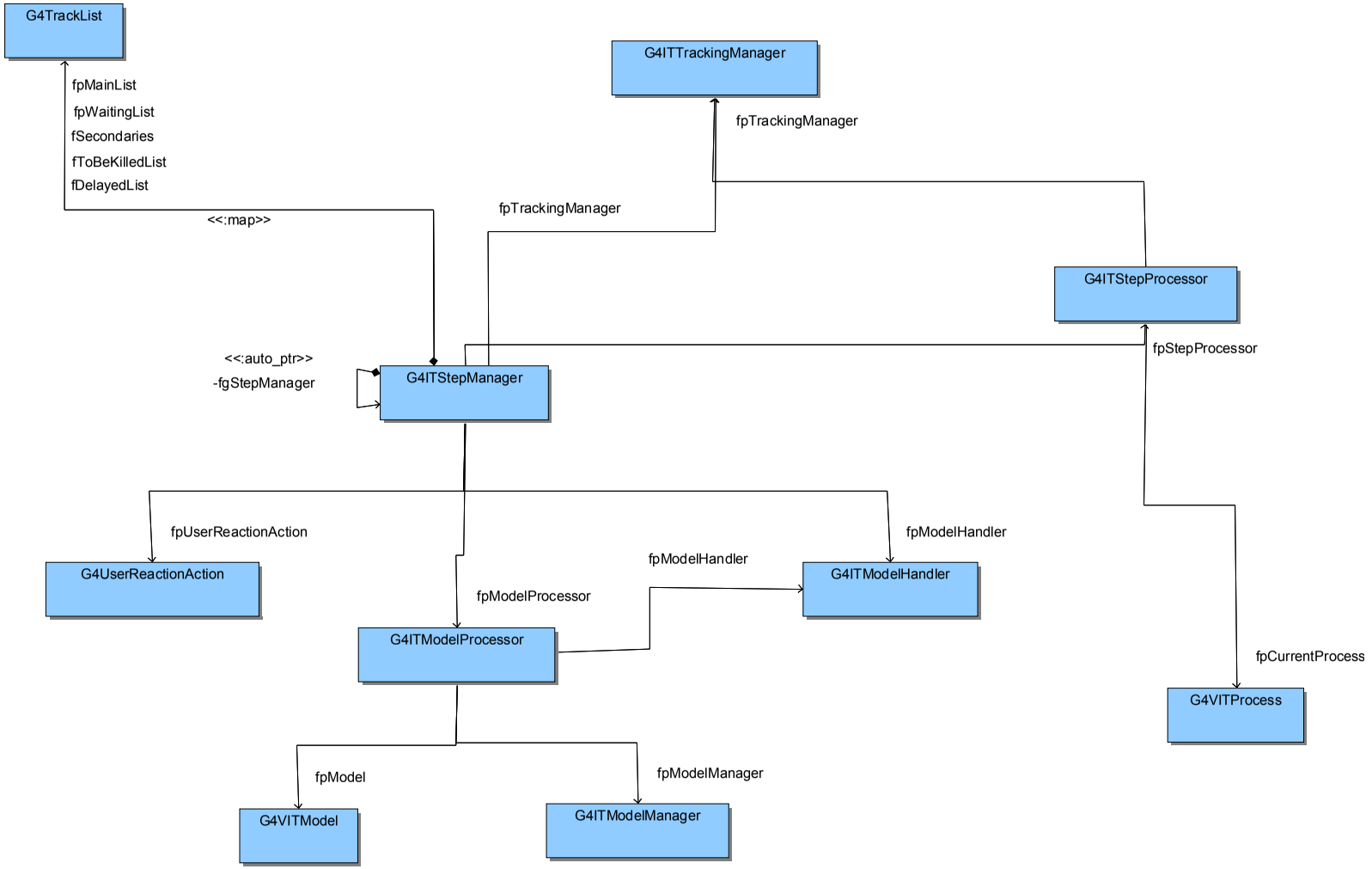


Figure 3.11.: Diagramme de classe UML centré sur G4ITStepManager.

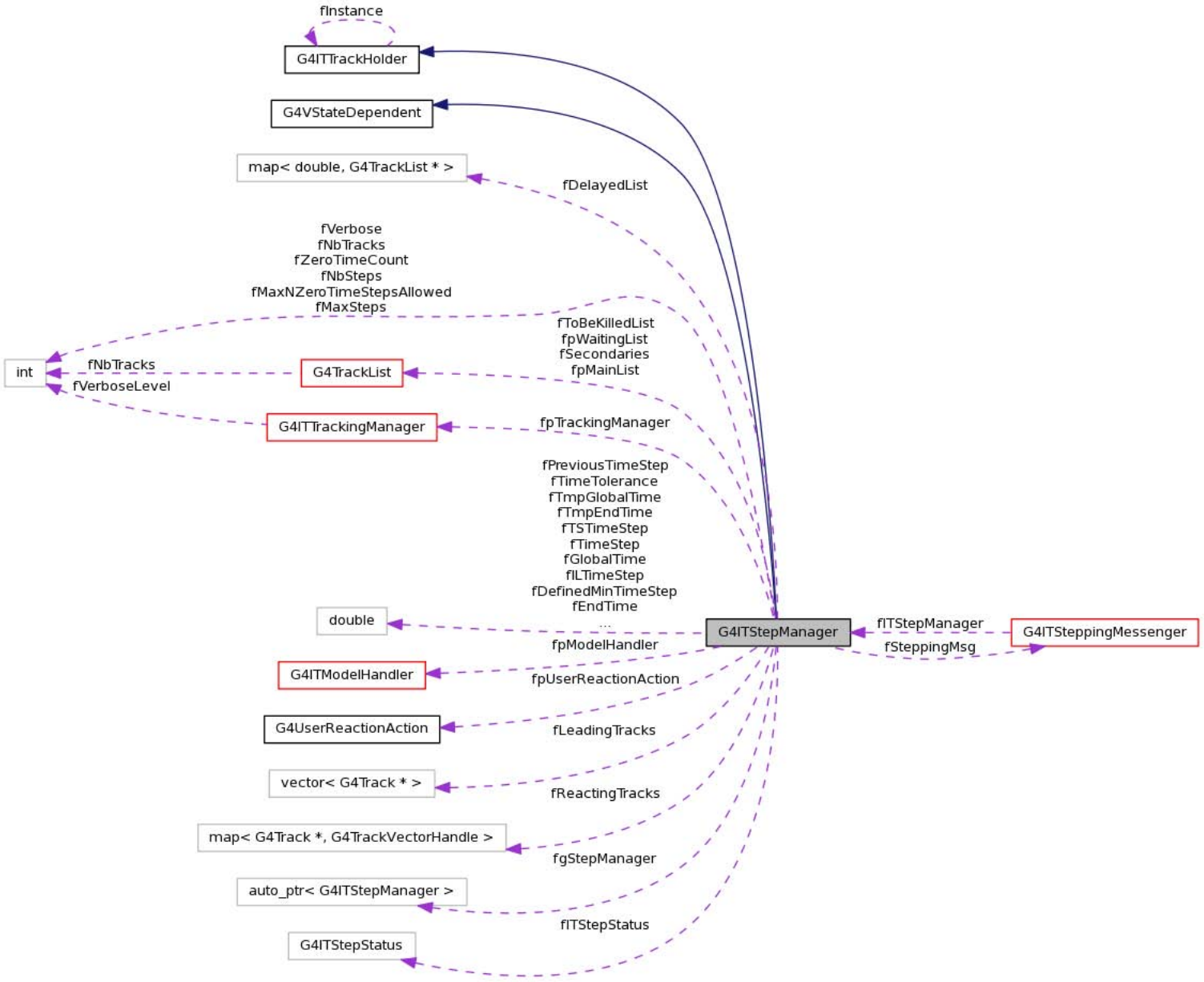


Figure 3.12.: Membres et relation hiérarchique de G4ITStepManager (graphe de doxygen).

3.3.2.6. G4ITStepProcessor

G4ITStepProcessor est un équivalent de la classe G4SteppingManager de la catégorie tracking de Geant4. Son rôle est de calculer où et quand aura lieu la prochaine interaction avec le milieu continu. Contrairement à G4ITStepManager, il ne gère qu'une seule trace, ce n'est pas un singleton et il n'est accessible que pour une utilisation interne de G4ITStepManager.

La communication entre G4ITStepManager et G4ITStepProcessor se fait à deux niveaux :

1. Lors du calcul de la longueur d'interaction et du temps de vol (étape 2 – cf. section 2 ci-dessus, page 111),
2. Lors du transport des traces (étape 5 – cf. section 2 ci-dessus, page 112).

Dans ces deux cas, les traces sont envoyées une à une vers G4ITStepProcessor. Le calculateur va alors récupérer les informations de tracking sauvées dans l'objet G4IT, comme par exemple, les libres parcours des différents processus ou les données calculées lors du pas précédent. Après le traitement d'une trace (étape 2 ou 5), aucune information n'est stockée dans G4ITStepProcessor. Le calculateur est entièrement nettoyé pour le traitement de la trace suivante. Si les processus ou G4ITStepProcessor ont besoin de mémoriser des informations d'intérêt, celles-ci sont stockées dans l'objet G4TrackingInformation (et, pour les processus, sous la forme d'un G4ProcessState). G4ITStepProcessor est également responsable du transfert des G4ProcessState vers les processus correspondants.

Avec la prise en compte des interactions électromagnétiques entre les objets dynamiques, il peut-être nécessaire, lors du transport d'une trace sur un temps dt de connaître la position de ses voisines au temps t_0. Si nécessaire, ces informations peuvent également être stockées dans G4TrackingInformation. Une méthode d'intégration comme l'intégration de Verlet ou de Runge-Kunta permettrait alors de déterminer l'évolution du système sur dt. Ce type d'interactions collectives n'est pas proposé avec le module de la version 9.5 de Geant4. Cependant, l'algorithme pas-à-pas et son implémentation ont été pensés pour permettre d'incorporer ces développements. C'est par exemple pour cette raison que les traces sont supprimées uniquement après le transport de l'ensemble des objets.

Notons que les deux étapes citées plus haut peuvent être traitées de façon relativement indépendantes d'une trace à l'autre, et ce, même dans le cas de la prise en compte des interactions entre objets étant donné que seules les positions initiales sont partagées.

3.3.2.7. G4ITTransportation

Le processus de transport de Geant4, G4Transportation, détermine dans quel volume de la simulation la prochaine interaction aura lieu et limite le parcours si la particule rencontre une interface. En fonction des positions et vitesses initiales et finales, G4Transportation calcule, pour un pas, le temps de vol de la particule.

Figure 3.13.: Diagrammes tronqués de G4ITTransportation.

Dans notre cas, la démarche est légèrement différente. Nous imposons un temps de vol, et nous souhaiterions qu'à partir de la position et de la vitesse initiale (au début du pas), le processus de transportation soit en mesure de calculer la position et vitesse finales de la particule.

Comme la plupart des processus de Geant4, G4Transportation stocke les résultats de ces calculs en interne. Nous avons donc tenté d'adapter G4Transportation au format G4VITProcess et rajoutant une méthode *ComputeStep* pour le transport de la particule sur un temps donné. Cette méthode est explicitement appelée depuis G4ITStepProcessor et uniquement dans le cas où la trace ne remporte pas la compétition du temps de vol minimal. Autrement, pour la ou les particules ayant le temps de vol minimal, le libre parcours est défini par le processus physique et le transport s'effectue comme dans le cas de la simulation Monte-Carlo traditionnelle.

3.3.2.8. G4VITModel

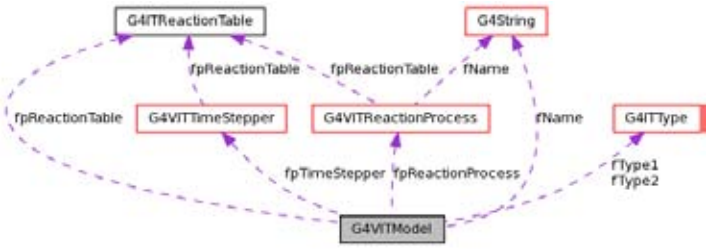


Figure 3.14.: Membres de G4VITModel.

Les G4VITModel sont des modèles de calcul de collisions. Ces modèles définissent les actions prises au début et à la fin d'un pas en temps. En début de pas, le modèle peut :

1. Calculer le temps à considérer pour le prochain pas. Ce temps peut être une estimation minimale de la prochaine collision par exemple. Si un processus d'interaction

avec le milieu renvoie un temps inférieur au temps calculé, le processus d'interaction est prioritaire. Le temps calculé par G4VITModel est donc un temps limitant.

2. Estimer les couples qui peuvent éventuellement collisionner.

En fin de pas, le modèle détermine les couples qui se sont effectivement rencontrés.

G4VITModel a trois membres principaux :

1. G4VITTimeStepper pour les opérations à effectuer en début de pas
2. G4VITReactionProcess pour le calcul des collisions
3. G4ITReactionTable est une interface, volontairement laissée vide et dont le pointeur est partagé par G4VITModel, G4VITTimeStepper et G4VITReactionProcess. Toutes données nécessaires aux calculs des collisions peuvent être sauvées via cette interface.

Notons qu'un modèle G4VITModel ne s'applique qu'à deux types de G4IT (exemple : "molécule et molécule" ou "particule et molécule").

3.3.2.9. G4VITTimeStepper

G4VITTimeStepper est appelé en début de pas par G4VITModel pour estimer le pas en temps (maximum) à considérer avant la prochaine collision. Si nécessaire, pour une trace A en entrée, il peut également prédire l'ensemble B des traces susceptibles d'entrer en collision avec A lors du pas à venir. Les traces B sont alors mémorisées dans un vector dont le pointeur est sauvegardé par G4ITStepManager et associé à la trace A correspondante.

Figure 3.15.: Membres de G4VITTimeStepper.

3.3.2.10. G4VITReactionProcess

G4VITReactionProcess est appelé en fin de pas pour vérifier si des collisions entre paires d'objets ont eu lieu le long du pas. Les informations de collision sont sauvegardées via l'objet G4ITReactionChange.

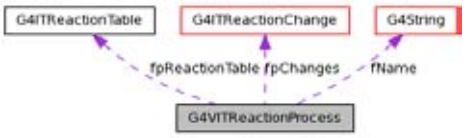


Figure 3.16.: Membres de G4VITReactionProcess.

3.3.2.11. G4ITModelManager

Durant la simulation, il peut-être avantageux de changer de modèle de calcul (G4VITModel). C'est ce que permet le gestionnaire de modèle G4ITModelManager. En fonction du temps de la simulation, il alterne entre les modèles.

Avant l'initialisation du module de collision, l'utilisateur doit inscrire les modèles qu'ils souhaitent utiliser via G4ITStepManager et les associés au temps à partir duquel, ils seront considérés. Le changement entre les modèles est effectué au niveau de G4ITModelProcessor.

Le gestionnaire de modèle ne s'applique qu'à deux types de G4IT (G4ITType). Ces types peuvent être identiques (molécules et molécules) ou différents (molécules et particules). Au cours d'une simulation, il y a donc un G4ITModelManager pour chaque paire de G4ITType.

Les gestionnaires de modèles sont archivés dans G4ITModelHandler.

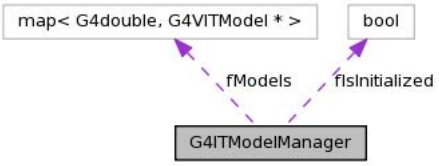


Figure 3.17.: Membres de G4ITModelManager.

3.3.2.12. G4ITModelHandler

G4ITModelHandler trie les gestionnaires de modèles G4ITModelManager en fonction des types de G4IT sur lesquels ils s'appliquent. En résumé, G4ITModelManager gère le temps alors que G4ITModelHandler gère les types.

3.3.2.13. G4TrackList

La méthode de synchronisation des pas décrite plus haut, impose l'utilisation de plusieurs listes de traces :

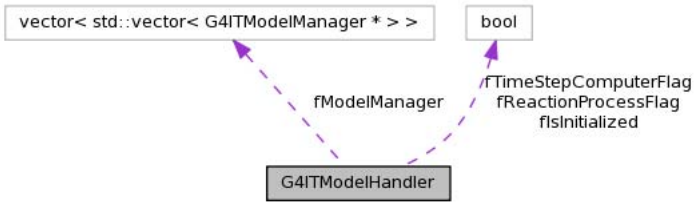


Figure 3.18.: Membres de G4ITModelHandler.

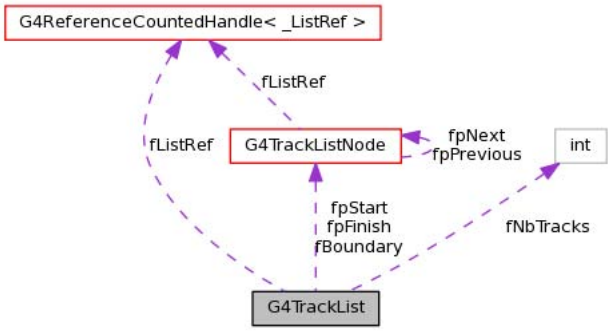


Figure 3.19.: Membres de G4TrackList.

1. Les traces en cours de traitement,
2. Les traces secondaires créées durant le pas en temps en cours,
3. Les traces à supprimer à la fin du pas,
4. Les traces désynchronisées.

Une trace ne peut appartenir qu'à une seule des listes précédemment citées. Afin de garantir la stabilité logicielle du module de collision, le gestionnaire de traces doit s'assurer que chaque trace n'est pas dupliquée d'une liste à l'autre. Également, il doit permettre la suppression rapide d'une trace de la liste.

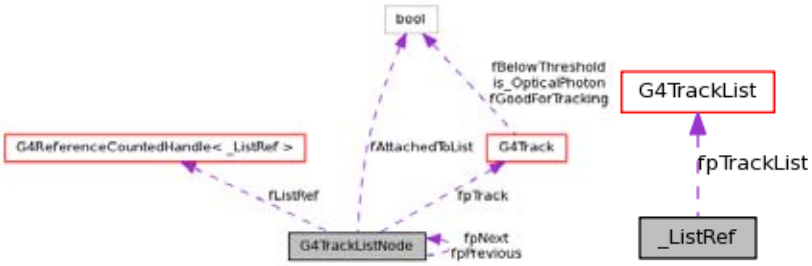


Figure 3.20.: Membres de G4TrackListNode et _ListRef.

G4TrackList est une structure de type "stack". Ses nœuds, G4TrackListNode, sont connectés sous forme d'une chaîne circulaire où le nœud de départ fpStart et de fin fpFinish ont respectivement, comme nœud précédent et suivant, fBoundary, ne contenant aucune information.

Afin de limiter le temps de recherche de l'élément à retirer de la pile, G4IT contient directement un pointeur vers le nœud servant à le ranger au sein de la structure (cf. Figure 3.7). Ainsi, le temps d'exécution pour supprimer un élément de la pile devient indépendant du nombre d'éléments dans la pile.

G4TrackList s'assure que les éléments qui lui sont connectés ne peuvent pas l'être à une autre G4TrackList. Pour cela, elle utilise un pointeur intelligent vers un objet _ListRef. Les pointeurs intelligents (G4ReferenceCountedHandle) permettent de partager un objet entre plusieurs parties du programme en garantissant qu'une fois tous les pointeurs intelligents supprimés, l'objet l'est aussi automatiquement.

_ListRef est une classe amie de G4TrackList, c'est-à-dire utilisable uniquement par cette dernière. _ListRef ne contient qu'un pointeur vers un objet G4TrackList et permet de connaître rapidement à quelle liste appartient un nœud.

En effet, tous les nœuds G4TrackListNode appartenant à une liste L contiennent le même pointeur intelligent _ListRef pointant vers L.

Plusieurs cas de figures :

1. Lorsqu'un nœud est détaché de L, celui-ci n'est pas supprimé et continue à vivre encapsulé dans G4IT, sa référence vers L est supprimée.
2. Lorsqu'une nouvelle trace est insérée dans la liste L, une vérification est faite via l'objet _ListRef afin de vérifier si le nœud appartient à une autre liste, si c'est le cas, le programme se termine sur une erreur.
3. Lors du transfert d'une liste L1 vers une liste L2, le pointeur de _ListRef de L1 pointe alors vers L2. Ce pointeur étant partagé par l'ensemble des nœuds de L1, les nœuds de L1 ont donc maintenant comme référence L2.
4. Lorsque la liste L reçoit l'instruction de supprimer une trace, la liste vérifie si effectivement, le nœud contenu dans G4IT contient la bonne référence (un pointeur vers la liste L). Si ce n'est pas le cas, le programme se termine sur une erreur.

3.3.2.14. G4UserReactionAction

A chaque pas en temps, l'utilisateur pourrait avoir besoin d'accéder à certaines informations comme le pas en temps calculé, les collisions et produits de collisions... C'est ce que propose G4UserReactionAction via les méthodes :

1. StartProcessing : appelée au tout début de la simulation avant le premier pas

2. TimeStepAction : appelée à chaque pas en temps
3. UserReactionAction : appelée lors d'une réaction, permet d'accéder aux traces entrant en collision et aux produits de cette collision
4. EndProcessing : appelée uniquement à la fin de la simulation, soit quand il ne reste plus de traces à traiter, soit quand le temps maximal choisi par l'utilisateur est atteint.

3.3.2.15. G4ITModelProcessor

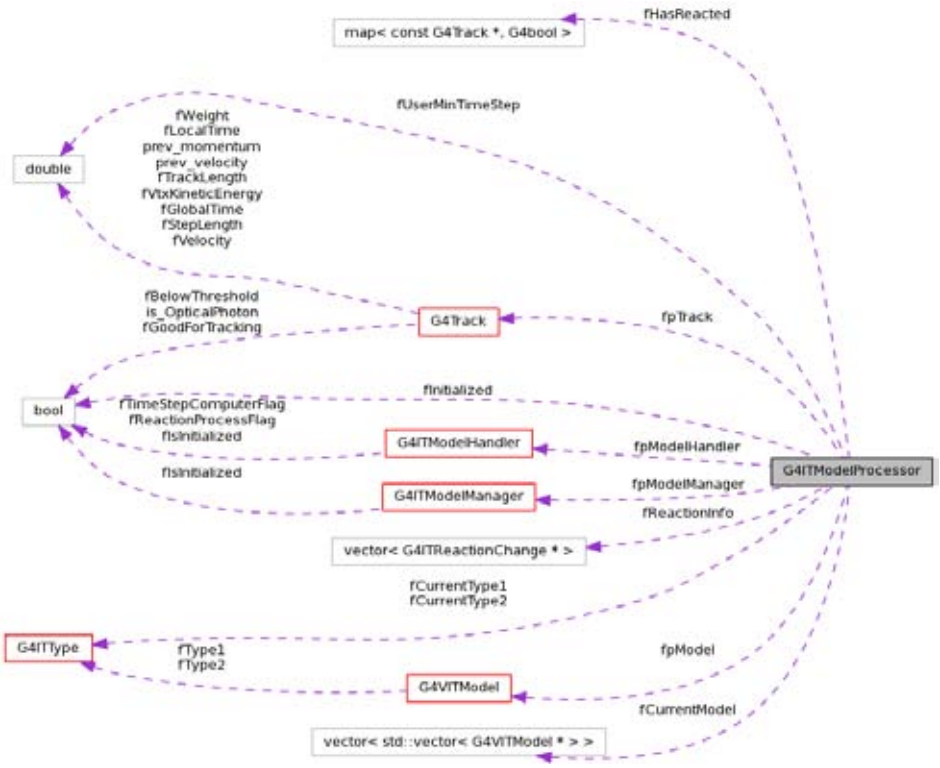


Figure 3.21.: Membres de G4ITModelProcessor.

Comme G4ITStepProcessor détermine le pas en temps pour les interactions avec le milieu continu, G4ITModelProcessor calcule le pas en temps minimum avant la prochaine collision (cette étape est facultative) ainsi que les collisions entre les traces et les produits de réaction éventuels.

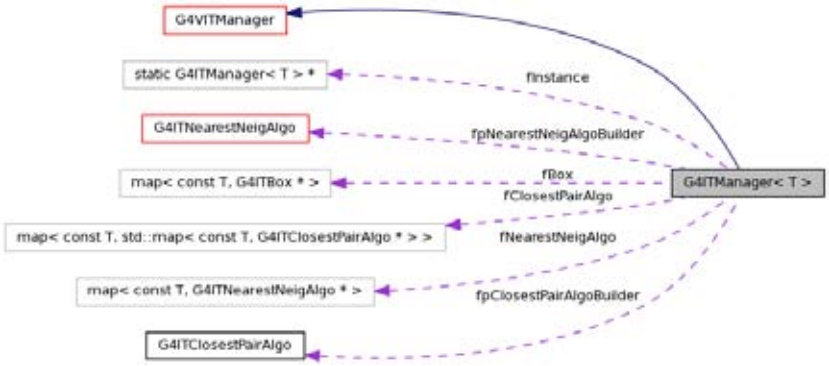


Figure 3.22.: Membres et relation hiérarchique de G4ITManager.

3.3.2.16. G4ITManager

G4ITManager archive et gère les G4ITBox. Ce sont des stacks triant les G4IT (selon les caractéristiques définies par leur implémentation concrète – cf. G4IT). G4ITManager permet l'utilisation des algorithmes de recherche du plus proche voisin et de la paire la plus proche.

G4ITManager est à la fois un singleton et un template, cela signifie qu'il s'applique sur différents types d'objets et que pour chaque type, une instance unique G4ITManager-<MonObjet> est créée. Le gestionnaire prend en charge les types issus d'un héritage direct ou indirect de G4IT et utilise les opérateurs de comparaison afin de classer les traces dans leur container respectif. Par conséquent, les objets "molécule" et les objets "particule" (pour peu qu'une classe concrète de G4IT ait été écrite pour chacun de ces types) ne seront pas gérés par le même gestionnaire.

3.3.2.17. G4ITNearestNeigAlgo

Les algorithmes de recherche de plus proche voisin permettent à partir d'un ensemble de points S de rechercher pour une position donnée M (n'appartenant pas nécessairement à S), le point de S le plus proche de M.

Ce que propose la classe G4ITNearestNeigAlgo est d'établir une interface généraliste permettant plusieurs implémentations d'algorithme de recherche de plus proche voisin, utilisés indifféremment par le gestionnaire G4ITManager. G4ITNearestNeigAlgo est donc une classe virtuelle où les fonctions basiques de recherche sont définies mais pas implémentées. Les résultats de ces algorithmes sont retournés par un objet de type G4ITNNAlgoResult, qui regroupe le (ou les) plus proche voisin (un pointeur vers un G4IT) et sa distance au point M. Notons que le groupe S de points à considérer est transmis à l'algorithme par un container G4ITBox.

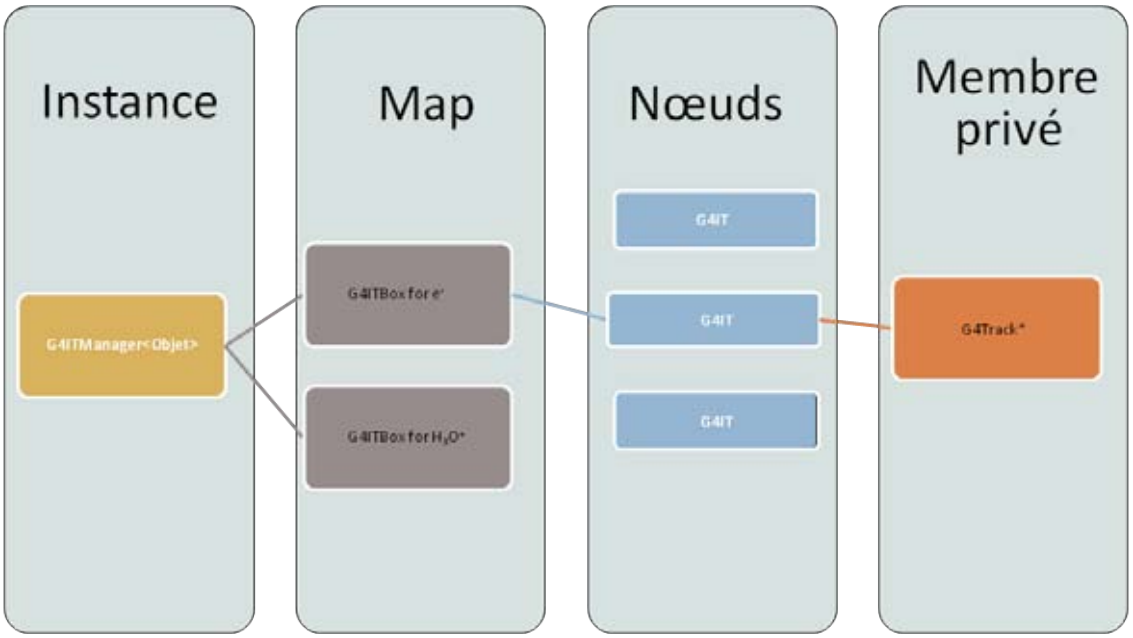


Figure 3.23.: Relation entre G4ITManager et G4IT.

L'intérêt de cette interface est de permettre la comparaison des temps d'exécution entre différents algorithmes (mais aussi des résultats –en effet, certains algorithmes ne retournent qu'une approximation du plus proche voisin–). G4ITManager n'utilise que cette interface et ne connaît pas l'implémentation concrète de cette classe.

3.3.2.18. G4ITClosestPairAlgo

G4ITClosestPairAlgo est un analogue de G4ITNearestNeigAlgo. C'est une interface pour les algorithmes de recherche de la paire la plus proche répondant au problème suivant : soit un ensemble de points S, parmi cet ensemble quelle est la paire de points la plus proche ? Le problème peut aussi être "bichromatique" : soit un ensemble de points bleus B et un ensemble de points rouge R, quelle est la paire de points bleu et rouge la plus proche ?

3.3.2.19. G4ITNavigator

Dans Geant4, le milieu dans lequel la simulation prend place peut être décrit par une géométrie complexe où à chaque élément de cette géométrie, est associé un matériau (composition atomique). Lors du passage d'un objet (particule ou molécule) dans cette géométrie, le processus de transport doit être en mesure d'établir où (et quand) l'objet va

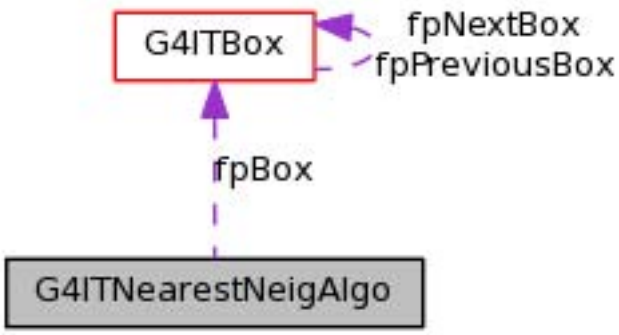


Figure 3.24.: Membres de G4ITNearestNeigAlgo.

traverser un nouvel élément de la géométrie. Le processus interroge donc **G4Navigator** : connaissant le position initiale de la particule et sa direction, quel est le prochain volume traversé et quel est le point d'intersection ?

Après chaque calculs, G4Navigator sauvegarde les résultats afin de les ré-exploiter ultérieurement. Durant toute la simulation, un seul objet G4Navigator n'est nécessaire. Celui-ci est uniquement responsable du calcul. Avec la simulation synchronisée des traces, il devient nécessaire de stocker les résultats des calculs de G4Navigator pour chacune des traces. Aussi, une classe alternative est proposée à G4Navigator, **G4ITNavigator** dont le rôle est identique. Seule la façon dont les résultats sont stockés et récupérés est modifiée. Les informations de G4ITNavigator sont sauvegardées dans un objet du type G4SaveNavigatorState accessible uniquement par G4ITNavigator et dont, pour chaque trace, le pointeur sauvegardé dans G4TrackingInformation.

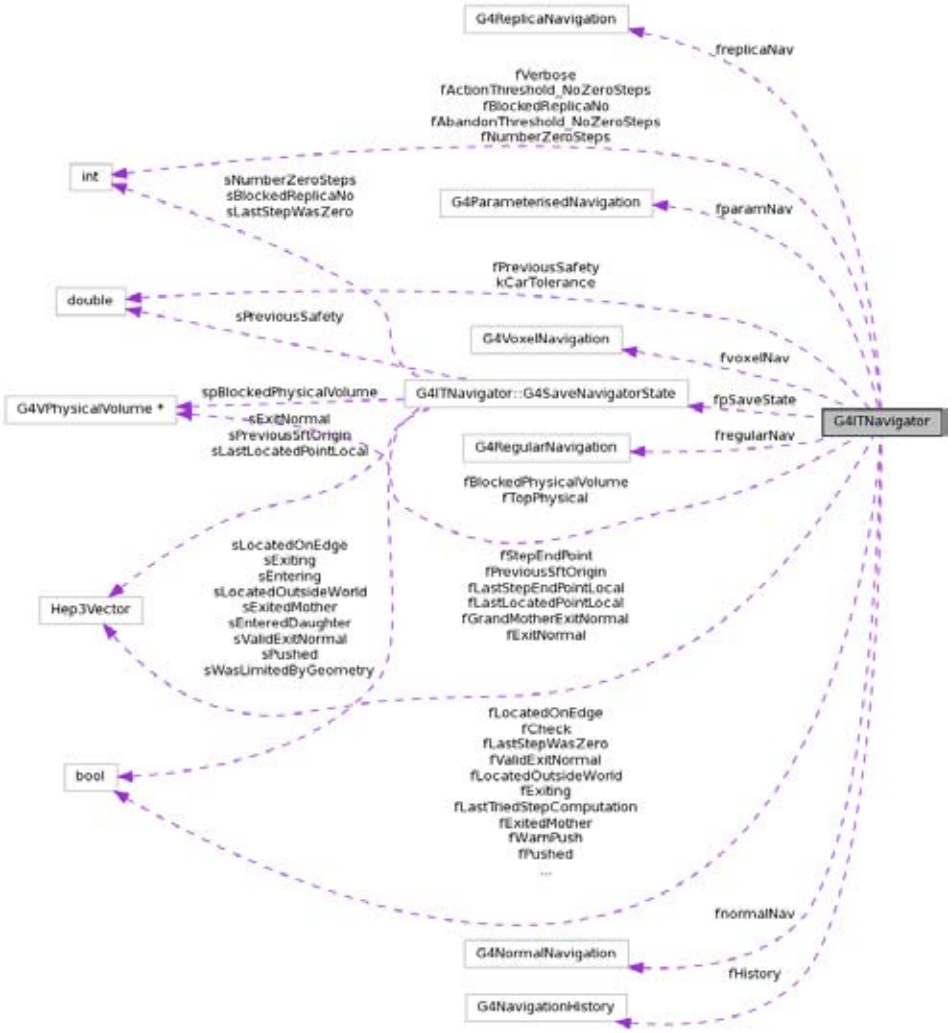


Figure 3.25.: Membres de G4ITNavigator

3.4. Méthodes d'optimisation pour les simulations Monte Carlo de la diffusion et des réactions moléculaires

3.4.1. Notion de complexité

Quelles que soient les interactions entre objets, il est nécessaire d'estimer les distances qui les séparent et dans certains cas, de connaître pour chacun d'entre eux quels sont leur(s) plus proche(s) voisin(s). Lorsque le nombre N d'objets qui composent le tableau de la simulation devient grand, le nombre de calculs à effectuer pour le problème qui nous concerne devient également gigantesque, de l'ordre de N^2. Il devient alors nécessaire de recourir à des méthodes d'optimisation afin de réduire les opérations à effectuer. Le nombre d'opérations qui caractérise un algorithme est appelé complexité algorithmique et permet de comparer l'efficacité de plusieurs approches possibles d'un même problème. Stricto sensu, il s'agit de son inefficacité. Différentes complexités sont prises en compte : le pire des cas, le nombre d'opérations moyen... Lors de la comparaison de deux algorithmes, il est donc important de se mettre d'accord sur la complexité à prendre en compte. La complexité est souvent notée avec un grand O, comme dans notre exemple $O(N^2)$ où le O se réfère à la valeur limite sur le nombre d'opérations quand N tend vers l'infini.

Certains types d'algorithmes classent les informations au sein d'une structure de données, comme par exemple les arbres.

3.4.2. Généralités sur les arbres

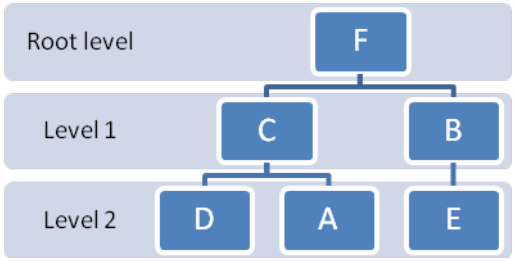


Figure 3.26.: Exemple d'arbre binaire, classant 6 données marquées par une lettre.

Un ***arbre*** est une représentation graphique et une structure de données dont le but est de simplifier un problème en le synthétisant sous la forme d'un graphe classant hiérarchiquement des informations dans des "**nœuds**" reliés les uns aux autres et de façon non cyclique. Un nœud identifie une information d'intérêt (par exemple, la position d'une molécule). Le premier nœud de l'arbre est appelé le "**nœud racine**". Dans le cas de l'**arbre *binaire*** (exemple, Figure 3.26), chaque **nœud parent** n'a au plus que deux **nœuds enfants**. Pour être utilisé, un arbre doit être construit. Selon son degré de complexité, il peut éventuellement être modifié après construction. Les informations sont alors extraites en parcourant

l'arbre. Comme nous allons le voir, l'intérêt d'une telle structure est d'exploiter les critères de construction pour une recherche optimale de l'information.

3.4.3. L'arbre k-d pour la recherche de plus proches voisins

3.4.3.1. Description de l'algorithme

La structure de données **k-d tree** (ou arbre k-d) que nous allons introduire dans cette section est un **arbre binaire de partition de l'espace** [Friedman *et al.*, 1977]. L'intérêt d'une telle structure est de pouvoir rechercher rapidement les objets à proximité d'un point donné, en évitant de parcourir l'ensemble des éléments qui composent le tableau. Elle comprend deux phases distinctes. La **phase de construction** où chacune des positions des objets est insérée et classée dans un **arbre**. Et la **phase de recherche** où cet arbre est parcouru afin de trouver les plus proches voisins. Cette structure coupe l'espace en différentes zones et y classe les objets de la simulation sous forme d'un arbre reliant les objets (ou les zones) entre eux. Connaissant les règles qui ont permis de découper l'espace et construire l'arbre, il est alors possible de localiser les objets de la simulation, par exemple à proximité d'un point donné, sans pour autant considérer l'intégralité de l'arbre. Les critères de construction de l'arbre vont en effet permettre d'évincer toute une partie de son arborescence.

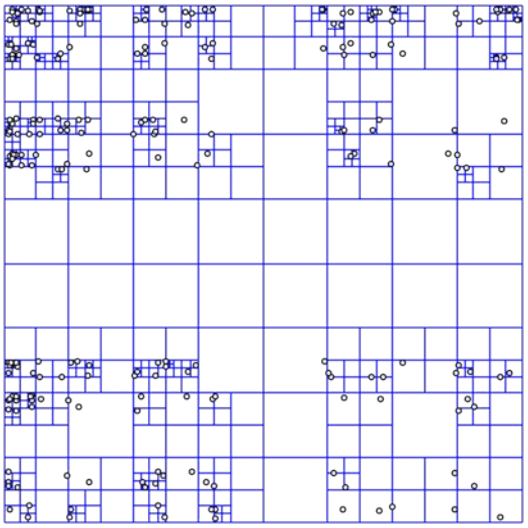


Figure 3.27.: Tableau de simulation structuré dans un Quadtree. (source : wikipédia)

Un **arbre de partition de l'espace** découpe une région spatiale d'intérêt selon des règles préétablies afin de permettre une localisation rapide des éléments compris dans cet espace. Par exemple, dans le cas d'un système à deux dimensions, le **quadtree** coupe l'espace en quatre et ce de manière récursive, à la manière des poupées gigognes, jusqu'à ce qu'il ne reste qu'un seul élément dans chaque cellule (cf. **Figure 3.27**). Les nœuds du quadtree sont les cellules elles-mêmes. La **Figure 3.28** illustre la relation entre la représentation graphique de l'arbre et la structure spatiale du quadtree.

Les arbres de partition de l'espace sont utilisés en physique pour optimiser les problèmes à N-corps. Par exemple, dans le cas de l'étude des systèmes planétaires comprenant un

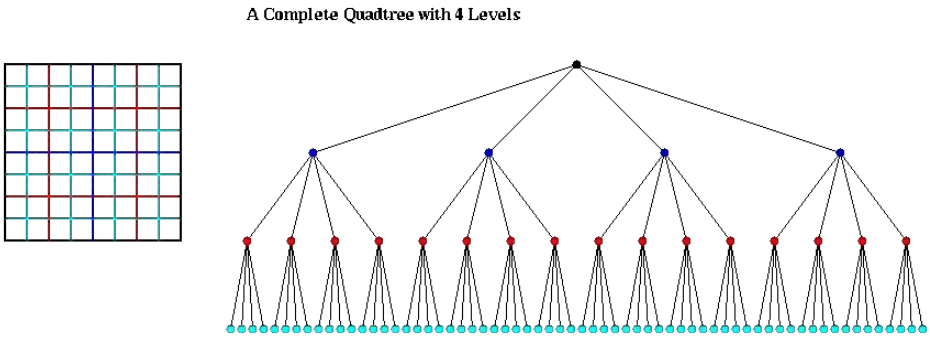


Figure 3.28.: Représentation graphique d'un quadtree. (source : www.cs.berkeley.edu)

grand nombre de planètes, Barnes et Hut [1986] proposent d'utiliser l'octree (l'analogie 3-D du quadtree) afin d'approximer la force gravitationnelle à longue portée. Cette solution réduit la complexité $O(N^2)$ du problème à $O(N \cdot \ln(N))$.

Le k-d tree est dans la même veine que les arbres de partition spatiale évoqués précédemment. Cependant, l'arbre est binaire et les nœuds correspondent à une position d'un objet plutôt qu'à une cellule géométrique. Et contrairement au quadtree ou à l'octree, la version basique du k-d tree ne nécessite pas de connaître d'information sur le volume de l'espace. En effet, avec le quadtree, il faut partager l'espace en parties égales et donc, transmettre à l'algorithme la taille de cet espace.

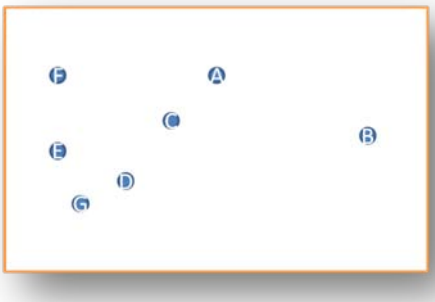


Figure 3.29.: Collection de sept points répartis aléatoirement dans l'espace.

En illustration, essayons de décrire la façon dont est construit un k-d tree en deux dimensions. Notons que pour une même distribution des points dans l'espace, différents k-d tree sont possibles en fonction de l'ordre dans lequel les points sont insérés dans l'arbre. Considérons sept points répartis aléatoirement dans l'espace (cf. **Figure 3.29**).

Le k-d tree classe récursivement les objets en fonction de leur position sur un axe donné. A chaque niveau de l'arbre, l'axe suivant est considéré. Par exemple, prenons le point D comme notre nœud racine et l'axe x comme notre "axe racine". Comme sur la **Figure 3.30**, nous partageons les points en deux catégories, les points se trouvant sur la gauche de D et ceux se trouvant sur la droite.

Figure 3.30.: Partition de l'espace selon l'axe x : les points se trouvant sur la droite de D ($x_i > x_D$) et les points se trouvant à gauche de D ($x_i < x_D$).

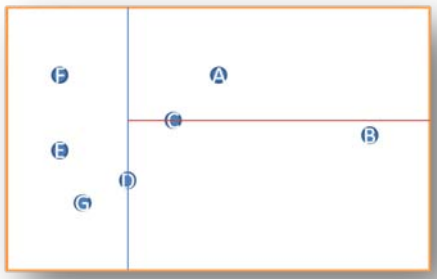


Figure 3.31.: Insertion du point C dans la structure k-d tree.

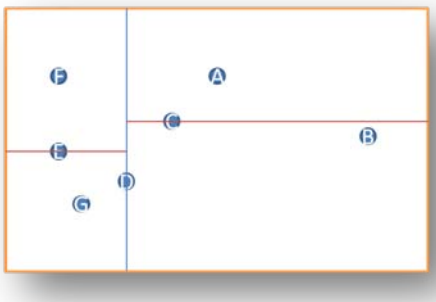


Figure 3.32.: Insertion du point E.

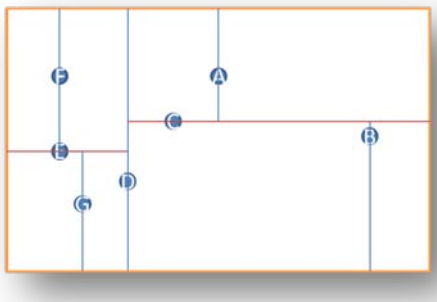


Figure 3.33.: Partitionnement complet du tableau.

La première coupe étant selon l'axe x, considérons notre prochaine coupe selon y et prenons C comme le prochain point à introduire dans l'arbre. Le nœud C partage le côté droit de D en deux catégories (cf. **Figure 3.31**).

Si ensuite, nous insérons E, tout comme C était le nœud enfant droit de D et E le gauche (cf. **Figure 3.32**), et nous obtenons l'arbre binaire représenté **Figure 3.34**.

Après avoir inséré tous les nœuds, l'espace est découpé comme sur la **Figure 3.33** et l'arbre final ressemble à la **Figure 3.35**.

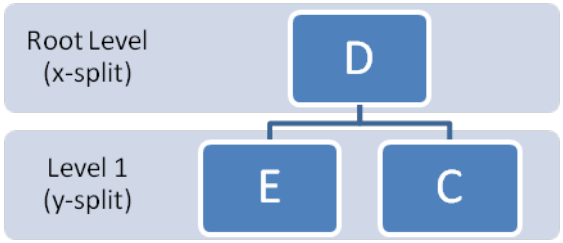


Figure 3.34.: Arbre k-d après l'ajout des nœuds C et E au nœud racine D.

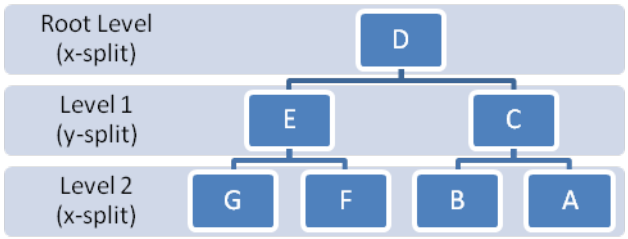


Figure 3.35.: Représentation final du k-d tree.

Nous venons de construire la structure k-d tree. Considérons maintenant le point S(x_S, y_S) pour lequel nous allons rechercher son plus proche voisin. Nous devons tout d'abord localiser le point S dans notre arbre, de la même façon que si nous étions en train d'insérer S dans l'arbre, nous débutons à partir du nœud racine :

1. $x_S > x_D \Longrightarrow$ S est sur le côté droit de D
2. $y_S > y_C \Longrightarrow$S est sur le côté droit de C
3. $x_S < x_A \Longrightarrow$S est sur le côté gauche de A

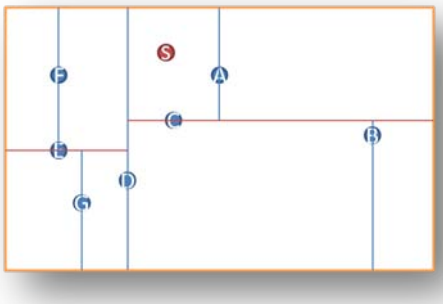


Figure 3.36.: Position de S dans l'arbre k-d.

4. A est le niveau le plus bas => S est localisé, son nœud parent est A (cf. **Figure 3.36**)

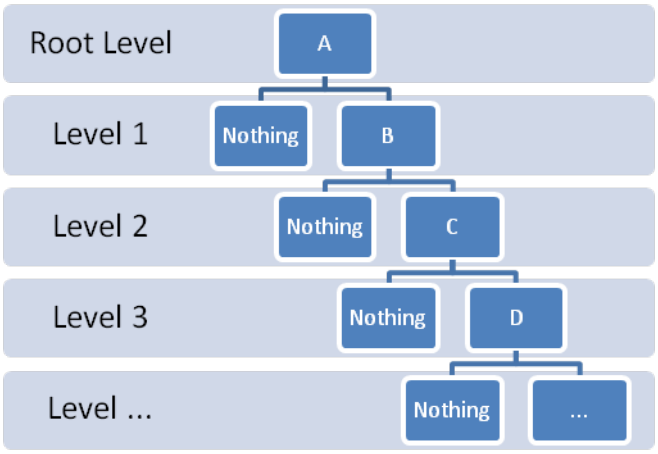
A partir de A, nous allons dérouler l'arbre de bas en haut et commencer une compétition entre les nœuds :

1. Calculer la distance au carré de S à A (D^2_{SA}) et sauver A comme le meilleur résultat courant
2. Vérifier de l'autre côté du plan de coupe s'il y a un nœud plus proche. Il n'y a pas de nœud, continuons ...
3. Au minimum, la distance à C est $|y_S – y_C|$
   a) Si $|y_S – y_C| < D^2_{SA}$ alors calculer la distance au carrée de S à C et la comparer à D^2_{SA}.
   b) Sinon A est le meilleur résultat et ne pas s'occuper de l'autre côté du plan de coupe réalisé par C. Dans cet exemple, A est le meilleur résultat.
4. Vérifier la distance à D
   a) Si $|y_S – y_D| < D^2_{SA}$ calculer la distance au carrée de S à D et la comparer à D^2_{SA}. Si $D^2_{SD} < D^2_{SA}$ alors vérifier le côté gauche de D.
   b) Sinon A est le meilleur résultat et ne pas vérifier le côté gauche de D.

Lors de ce simple exercice, nous n'avons pas eu besoin de vérifier les distances aux nœuds E, G, F et B dû à la façon dont l'arbre est construit. Les calculs multiples de la racine carrée d'un nombre diminue les performances, c'est pourquoi, nous n'avons comparé que les distances au carré.

3.4.3.2. Inconvénients des arbres k-d déséquilibrés

Sous certaines circonstances, l'arbre k-d tree peut acquérir une structure non optimale pour la recherche de plus proche voisins. Par exemple, ce genre d'arbre est particulièrement inefficace :



En effet, lors de la recherche de plus proche voisin, à chaque niveau de l'arbre, l'algorithme ne peut faire que le choix du nœud droit. Il va donc devoir parcourir l'ensemble de l'arbre pour y tester l'intégralité des nœuds. Cet arbre est dit *déséquilibré*.

Il est possible de définir les critères d'équilibre de l'arbre :

1. La majorité de ces nœuds possèdent autant de nœuds enfants à droite, qu'à gauche,
2. Une minorité de nœuds n'a des enfants que sur un côté.

Un certain nombre d'astuces peuvent être employées afin de bâtir un arbre équilibré. Par exemple, il est possible de choisir pertinemment les "nœuds racines" de chacun des axes de telle sorte à ce qu'ils soient les positions médianes de l'ensemble des objets et sur chacun des axes.

3.4.3.3. Complexité de l'arbre k-d pour la simulation de la collision entre traces

Dans notre cas de figure (objets browniens), l'arbre k-d devra être reconstruit avant chaque pas en temps.

Si l'arbre est parfaitement équilibré, le nombre d'itérations pour insérer un point dans l'arbre ou la recherche du plus proche voisin est égal au nombre de niveaux K de l'arbre. Pour un arbre équilibré, évaluons le nombre de niveaux K de l'arbre k-d : le nombre d'objets à chaque niveau de l'arbre répond à une suite géométrique. Donc on écrit le nombre N total d'objets comme la somme des objets de chaque niveau :

$$N = 1 + 2 + 4 + 8 + ... = \sum_{i=0}^{K} 2^i = \frac{1 - 2^K}{1 - 2} = 2^K - 1$$

Ce qui fait explicitement apparaître le nombre de niveaux K.

$$
\begin{aligned}
&\Leftrightarrow 2^K = 1 + N \\
&\Leftrightarrow e^{K \cdot \ln(2)} = 1 + N \\
&\Leftrightarrow K \cdot \ln(2) = \ln(1 + N) \\
&\Leftrightarrow K = \frac{\ln(1 + N)}{\ln(2)} \\
&\Rightarrow K = \lim_{N \to \infty} \frac{\ln(1 + N)}{\ln(2)} = \ln(N)
\end{aligned}
$$

Donc insérer un point ou rechercher un plus proche voisin demande en moyenne ln(N) opérations.

Les complexités moyennes de l'utilisation du k-d tree sont :

	Complexité moyenne	**Pire des cas (tous les nœuds sont visités)**
Insertion d'un point sans utilisation des points médians	$O(\ln(N))$	$O(N)$
Recherche du plus proche voisin d'un point	$O(\ln(N))$	$O(N)$

Donc pour l'ensemble des points, les complexités deviennent :

	Complexité moyenne	**Pire des cas (tous les nœuds sont visités)**
Insertion d'un point sans utilisation des points médians	$O(N \cdot \ln(N))$	$O(N^2)$
Recherche du plus proche voisin d'un point	$O(N \cdot \ln(N))$	$O(N^2)$

Ces complexités données pour un seul pas en temps sont à multiplier par le nombre total de pas de la simulation afin d'évaluer le nombre d'opérations à effectuer.

3.4.4. Recherche de la paire plus proche

Dans certaines simulations, la recherche du plus proche voisin pour l'intégralité du tableau n'est pas la méthode la plus optimale de résoudre le problème. Par exemple, c'est le cas des objets mécaniques en collision où aucune force d'attraction ou de répulsion n'entre en compétition avec le mouvement libre des objets. Sur ce type de simulation, il est possible de moduler les pas discrets en temps pour qu'à chaque pas, une collision puisse avoir lieu. Dans ces circonstances, il n'est plus nécessaire de considérer le plus proche voisin pour l'intégralité du tableau mais seulement la paire d'objets la plus proche. Cela évite d'avoir à passer en revue tous les objets du tableau de simulation (et de multiplier la complexité par N). C'est exactement le type de problématique que soulève la méthode pas-à-pas avec des pas en temps dynamiques présenté dans le chapitre 2. En effet, le prochain pas en temps est calculé uniquement à partir de la paire de réactifs la plus proche pour chaque réactions.

a. Un algorithme aléatoire de tamisage pour la recherche de la paire la plus proche

L'algorithme proposé par Khuller et Matias [1995] se base sur des tris successives et aléatoires des éléments du tableau afin d'en déterminer la paire la plus proche.

L'algorithme est le suivant : soit un groupe de points G :

1. Parmi ce groupe, sélectionner aléatoirement un élément x.
2. Déterminer son plus proche voisin appartenant à G par la méthode de recherche exhaustive (méthode naïve où l'ensemble des éléments sont passés en revue mais la structure de données k-d tree pourrait aussi bien être utilisée). Mémoriser la distance d_0 le séparant de son plus proche voisin et utiliser cette distance afin de (re)construire une grille dont le pas est d_0.
3. En éliminant tous les éléments qui n'ont pas de voisin direct dans leur propre maille ou dans une case voisine et adjacente, former un nouveau groupe G. Recommencer au point 1.

Après un certain nombre d'itérations, le dernier groupe formé sera celui de la paire de points la plus proche.

b. Arbre recouvrant de poids minimal (Minimum Spanning Tree)

L'arbre recouvrant de poids minimal est un arbre qui répond au problème des bureaux de poste. A savoir quel est le trajet minimum pour relier tous les bureaux de poste les uns aux autres ?

Chaque point est connecté à d'autres points du tableau. Et à chaque arrête connectant une paire de points est affectée un poids qui correspond à la longueur de cette arête (distance séparant la paire de points). Pour un tableau donné, il est possible de construire

plusieurs arbres connectant tous les points entre eux et de leur attribuer un poids global qui correspond à la somme des poids de chacune des arêtes le composant. L'arbre ayant un poids global minimum contient nécessairement la paire la plus proche. Nous parlons alors d'arbre couvrant de poids (ou de coût) minimal.

Ce type d'algorithme est utilisé pour la détermination des collisions entre objets dynamiques dont la vitesse et la position sont bien déterminées à chaque instant. Il est alors appelé arbre de poids minimal cinétique [Basch *et al.*, 1997] (kinetic minimum spanning tree). L'intérêt est d'éviter d'avoir à recalculer l'arbre de poids minimal à chaque pas, mais de le reconstruire uniquement après certains évènements. La possibilité d'appliquer cette approche au mouvement Brownien est à étudier.

3.5. Implémentation des phases physico-chimique et chimique dans Geant4

Geant4 a été conçu pour simuler le parcours des particules dans la matière. Son architecture impose des contraintes logicielles strictes pour l'intégration de nouvelles particules et/ou processus. Afin de conserver l'homogénéité actuelle de Geant4, le module de chimie respecte cette architecture.

Dans un premier temps, nous allons décrire l'architecture choisie pour la définition des espèces moléculaires dans Geant4. Dans une seconde étape, nous détaillerons l'implémentation des processus physico-chimiques tels que la désexcitation moléculaire, la diffusion de Smoluchowski et les réactions entre espèces.

3.5.1. Implémentation de la gestion des molécules

En nous basant sur le design actuel de Geant4 pour la gestion des particules nous proposons trois classes principales :

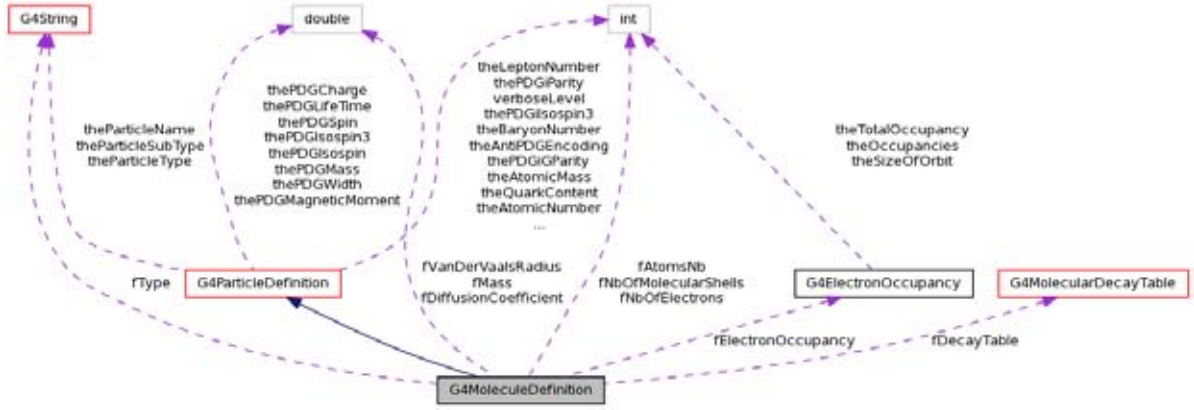


Figure 3.37.: Membres et héritage de G4MoleculeDefinition.

G4MoleculeDefinition définit l'état fondamental d'une molécule (nombre d'atomes, nombres d'électrons, couches électroniques ...). Cette classe hérite de G4ParticleDefinition. Les processus sont attachés à l'objet G4ParticleDefinition sur lesquels ils s'appliquent. G4ParticleDefinition est partagé par toutes les traces correspondant au même type de particule.

G4MolecularConfiguration associe les caractéristiques physiques d'une molécule (coefficient de diffusion, temps de demi-vie, masse...) à un état électronique. Pour chaque

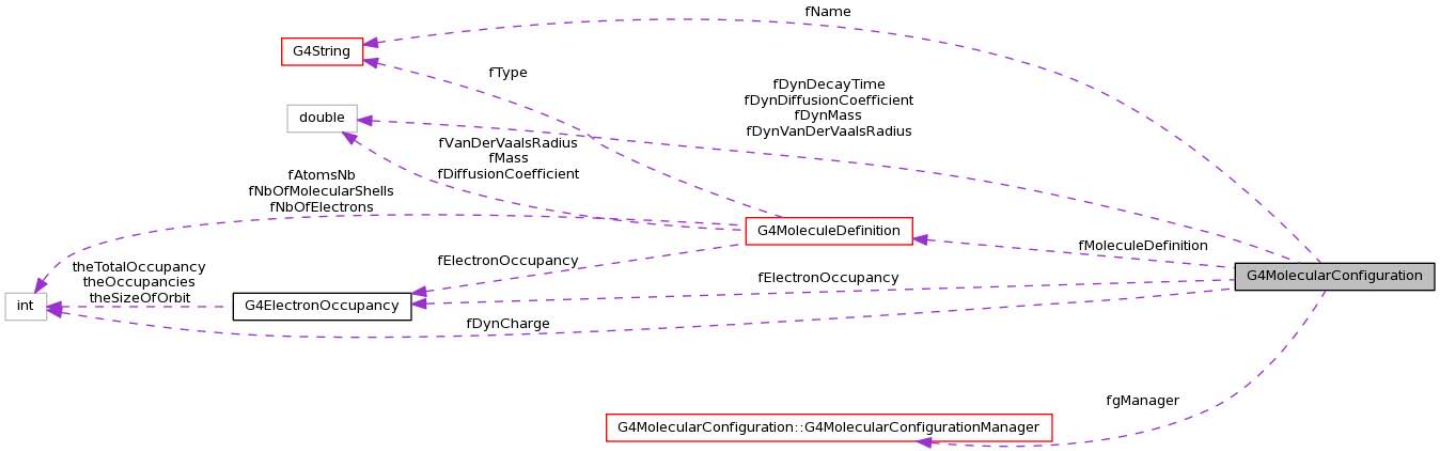


Figure 3.38.: Membres de G4MolecularConfiguration

configuration électronique, il est donc nécessaire d'y consigner les caractéristiques associées.

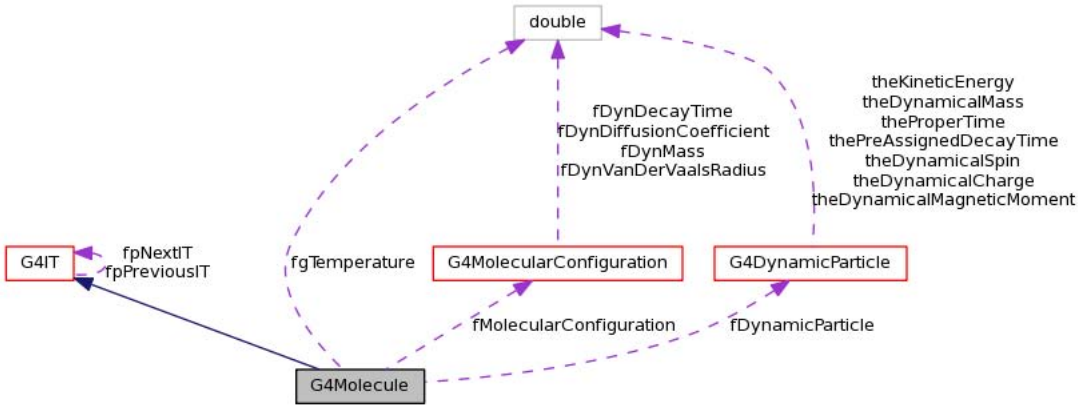


Figure 3.39.: Membres de G4Molecule

G4Molecule est une interface permettant de changer la configuration électronique de la molécule. Cette classe hérite directement de G4IT et est donc contenue dans G4Track. Elle définit quel est le type moléculaire de la trace en cours. Lorsque la molécule est excitée ou ionisée, G4Molecule va rechercher les informations associées au nouvel état électronique, c'est-à-dire le pointeur vers l'objet G4MolecularConfiguration qui convient. Un G4Molecule unique est attribué à chaque trace.

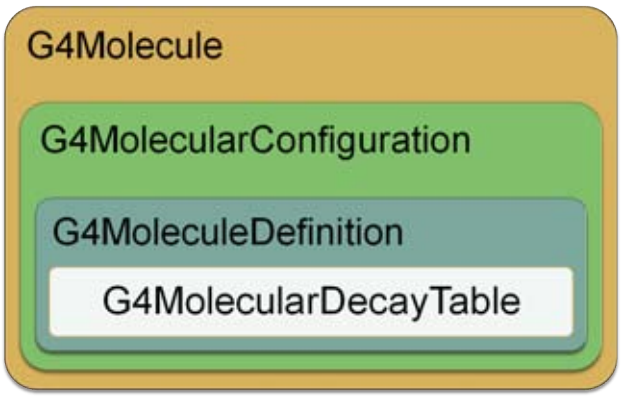


Figure 3.40.: Relations hiérarchiques entre les classes de gestion des molécules

En utilisant le schéma précédent, plusieurs espèces ont été définies dans leur état fondamental par des objets G4MoleculeDefinition ($^{\cdot}OH$, H_2, $^{\cdot}H$, H_2O, H_3O^+, e^-_{aq}, H_2O_2). Les propriétés physiques propres aux différents états de charge de ces molécules peuvent

être attribuées lors de l'initialisation du module via un objet G4Molecule. Ces modifications affecteront le pointeur G4MolecularConfiguration correspondant qui sera partagé par toutes les molécules de même type.

Dans Geant4-DNA, les molécules sont considérées comme des sphères. La description actuelle ne descend donc pas à l'échelle atomique mais du fait de l'architecture orienté objet de Geant4, intégrer une telle modélisation est a priori possible si nécessaire.

3.5.2. Désexcitation moléculaire

l'implémentation du processus est suffisamment générale pour s'appliquer à tous types de molécules pour peu que certains paramètres soit fournis (rapports d'embranchement, produits de désexcitation, schéma de thermalisation des produits).

Le design de la désexcitation est séparé en deux parties. La première concerne la sauvegarde des données de désexcitation où trois classes principales remplissent ce rôle :

G4MolecularDecayChannel correspond à une voie de désexcitation. Cette classe contient les informations sur les produits et le rapport d'embranchement.

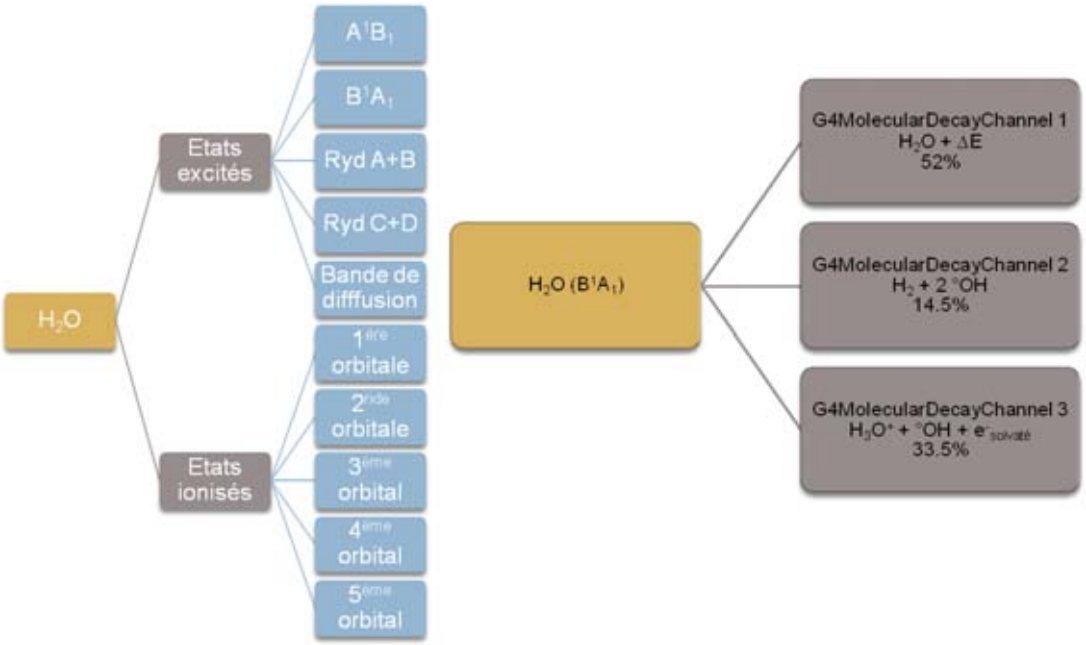


Figure 3.41.: A un état électronique correspond plusieurs canaux de désexcitation possibles représentés par G4MolecularDecayChannel.

G4MolecularDecayTable associe à un état électronique donné, ses voies de désexcitation (G4DNAMolecularDecayChannel). La table est enregistrée dans l'objet G4ParticleDefinition.

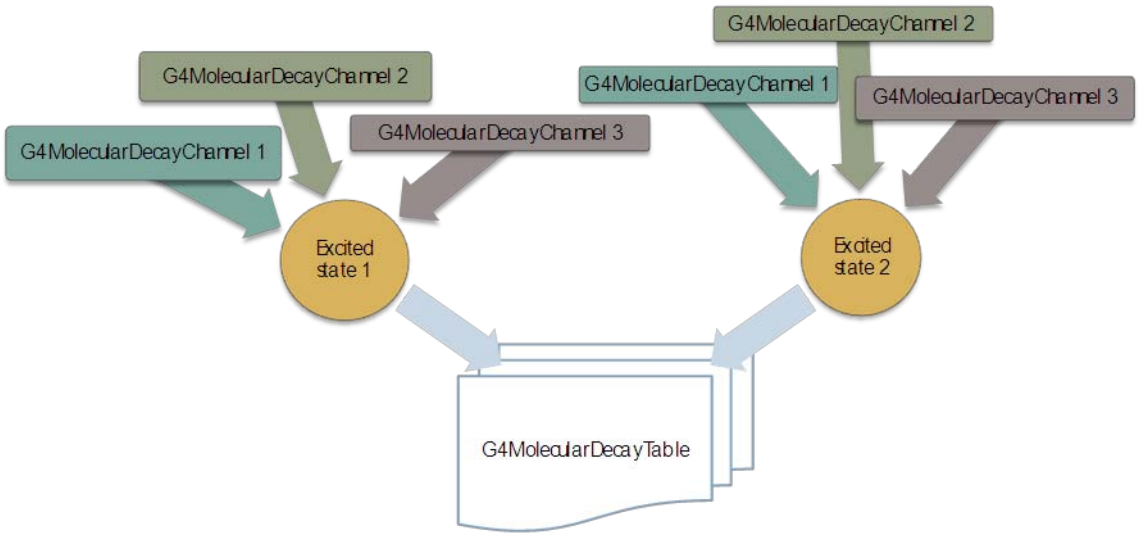


Figure 3.42.: L'ensemble des états électroniques et leur canaux de desexcitation associés est stocké dans G4MolecularDecayTable.

G4VMolecularDecayDisplacer classe virtuelle servant à définir la thermalisation des produits de dissociation en fonction de la voie de désexcitation. Une implémentation concrète pour la dissociation de la molécule d'eau est proposée par **G4DNAMolecularDecayDisplacer**.

La deuxième partie de l'implémentation est la mise en œuvre de la désexcitation par le processus **G4DNAMolecularDecay**. Dans la version 9.5, ce processus n'est appelé que pour les molécules "au repos" c'est-à-dire sans énergie cinétique. En effet, les temps moyens de désexcitation de la molécule par les différentes voies sont mal connus. Dans l'attente d'une meilleure description de la phase physico-chimique, nous forçons artificiellement tous les produits de réaction à être créés à une picoseconde.

3.5.3. Diffusion de Smoluchowski

La diffusion de Smoluchowski est assurée par le processus **G4DNABrownianTransportation**. Il hérite de G4ITTransportation et ses caractéristiques sont les suivantes :

1. Calcule pour un pas en temps donné, la nouvelle position de la molécule.
   Le pas spatial $\overrightarrow{r}(x, y, z)$ est calculé à partir des variables aléatoires x, y, z dont la densité de probabilité est une gaussienne de moyenne nulle et de variance $\sqrt{2Dt}$, où D est le coefficient de diffusion de la molécule et t le pas en temps :

$$\overrightarrow{r_{i+1}} = \overrightarrow{r_i} + \sqrt{2Dt} \cdot \overrightarrow{N}(0, 1)$$

avec $\overrightarrow{N}(0,1)$ un vecteur aléatoire gaussien dont la norme est en moyenne nulle et de variance 1.

2. Détermine le temps minimum de diffusion nécessaire pour qu'une molécule quitte le volume dans lequel elle se trouve. Pour cela, la méthode des pas en temps dynamiques est utilisée où le temps t minimum nécessaire à la molécule pour sortir du volume est donné par :

$$t(d) = \frac{d^2}{64 \cdot D}$$

où d est la distance séparant la molécule du volume le plus proche et D, le coefficient de diffusion relative entre les espèces réactives considérées.

Ce processus ne s'applique pour le moment qu'à l'eau liquide. Il est possible de le généraliser à d'autres milieux en sauvegardant le coefficient de diffusion de la molécule en fonction du milieu.

3.5.4. Réaction moléculaire

G4DNAMolecularStepByStepModel correspond à la méthode pas-à-pas pour le calcul des réactions chimiques (cf. chapitre 2) utilisée par le module de collision de Geant4. Cette classe définit les actions à entreprendre en début et fin de pas via ces deux membres :

- **G4DNAMoleculeEncounterStepper** : Calcule le pas en temps minimum pour chaque paire de réactifs. Cette classe utilise l'algorithme de recherche de plus proche voisin.
- **G4DNAMolecularReaction** : Détermine si une paire de molécule peut interagir et si oui, effectue la réaction.

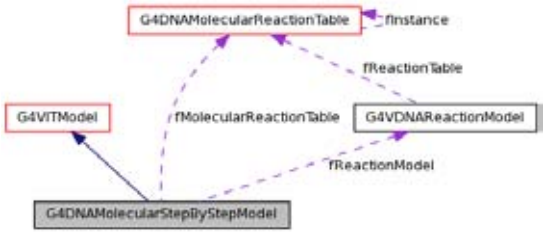


Figure 3.43.: G4DNAMolecularStepByStepModel hérite de G4VITModel. G4VITModel possèdent deux pointeurs vers G4VITTimeStepper et G4VITReactionProcess. Dans le cas de G4DNAMolecularStepByStepModel, ces pointeurs correspondent à G4DNAMoleculeEncounterStepper et G4DNAMolecularReaction.

Selon les modèles, plusieurs formulations pour le calcul du rayon de réaction sont possibles (cf. chapitre 2). Aussi, nous proposons la classe virtuelle **G4VDNAReactionModel**

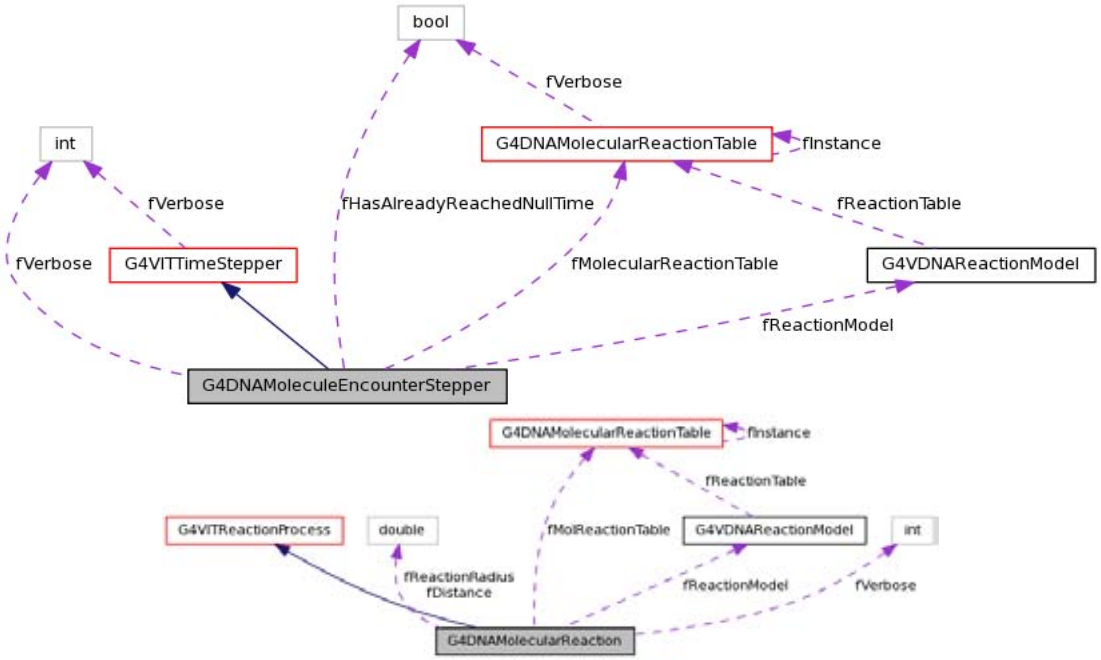


Figure 3.44.: G4DNAMoleculeEncounterStepper et G4DNAMolecularReaction sont des implémentations concrètes de G4VITTimeStepper et G4VITReactionProcess respectivement.

dont l'implémentation concrète retourne pour une paire de molécules le rayon de réaction correspondant. Cette classe est utilisée à la fois par G4DNAMoleculeEncounterStepper et G4DNAMolecularReaction. Deux modèles de réaction ont été implémentés sous l'interface G4VDNAReactionModel, le modèle de Smoluchowski et celui de Noyes (cf. 2.24).

Toutes les classes liées au calcul des réactions se partagent un même pointeur vers une table de données des réactions G4DNAMolecularReactionTable associant à une paire de molécules, les données de réactions via l'entité **G4DNAMolecularReactionData**.

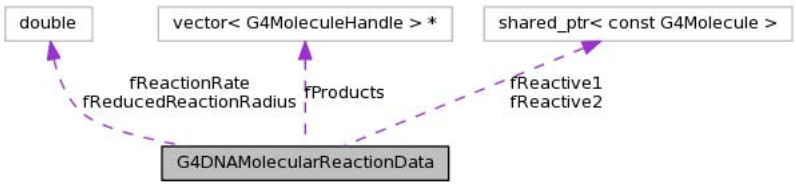


Figure 3.45.: Membres de G4DNAMolecularReactionData.

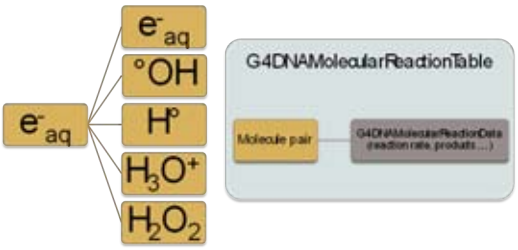


Figure 3.46.: Illustration de G4DNAMolecularReactionTable. A une réaction bi-moléculaire est associé un objet G4DNAMolecularReactionData contenant l'essentiel des informations nécessaires pour le calcul de la réaction.

3.5.5. G4DNAMolecularMaterial

G4DNAMolecularMaterial est très importante pour l'ensemble de la simulation avec Geant4-DNA (aussi bien physique que chimique). Elle est l'implémentation de la méthode décrite dans le chapitre 2 (cf. section 2.8) et permet aux processus et modèles de Geant4-DNA de récupérer les densités des entités moléculaires d'un matériau composite. Il devient alors possible de décrire des **processus moléculaires** pour l'eau liquide et les bases de l'ADN travaillant conjointement, ce qui n'était auparavant pas permis.

3.5.6. Réaction avec le milieu continu

La réaction avec le milieu continu est pour le moment décrit par la classe **G4DNASecondOrderReaction** qui à partir de la densité d'un élément d'intérêt du matériau (déterminée grâce à la classe G4DNAMolecularMaterial) est calculé un temps de réaction selon la méthode décrite dans le chapitre 2, section 2.9.

3.5.7. Utilisation du module

Les caractéristiques de désexcitation de la molécule d'eau ainsi que les paramètres par défaut utilisés par le module de chimie sont implémentées dans le "builder" **G4EmPhysicsChemistryBuilder**. Il s'agit d'une classe réunissant la configuration de base pour les processus physiques et chimiques.

Durant la phase physique, les traces des molécules d'eau excitées ou ionisées ont été introduites dans le "stack" du module de collision qu'il ne reste plus qu'à activer. La phase physico-chimique démarre lorsqu'il ne reste plus aucune trace de la partie physique à traiter. Le module de collision doit alors être activé par l'utilisateur via la classe utilisateur

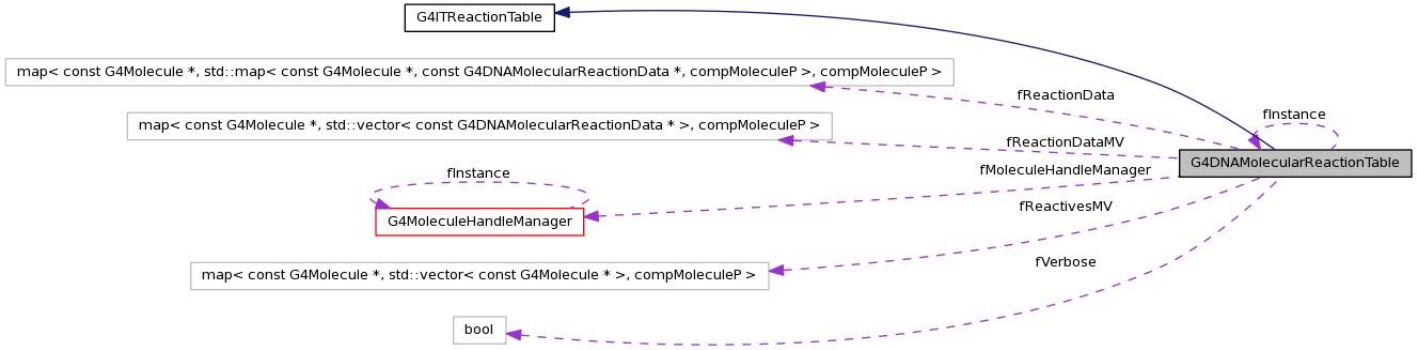


Figure 3.47.: Diagramme de classe de G4DNAMolecularReactionTable

G4StackingAction appelée lorsque le "stack" traditionnel des traces de Geant4 est vide. Un exemple sera distribué lors d'une version à venir de Geant4.

3.5.8. Discussion

Une difficulté liée à ce design est que les processus physiques sont attachés à G4MoleculeDefinition et affectent donc tous les états électroniques de la molécule. Donc, par exemple si on ne souhaite appeler des processus que pour les molécules OH^-, ces processus seront appelés également pour les molécules $OH^{\cdot}$. Par conséquent, les processus sont responsables de la discrimination entre les différents états électroniques ce qui est une perte de temps.

La diffusion de Smoluchowski telle qu'elle est actuellement implémentée ne supporte pas le transport dans des champs de force extérieur. Une prochaine version du processus de transport brownien pourrait être proposée dans les versions futures de ce module, incluant différents modèles de transport.

3.5.9. Conclusions

Deux développements techniques ont été présentés dans ce chapitre. Nous avons choisi d'intégrer au moins une partie des représentations graphiques des classes. Nous noterons que les graphes représentés dans ce chapitre sont parfois tronqués notamment lorsque le nombre de membres de la classe est important.

Dans un premier temps, nous avons introduit les éléments principaux du module de collision, lequel permet à la fois de transporter des traces (représentations de la cinétique d'un objet dynamique) de manière synchrone et propose une interface généraliste pour la prise en compte de processus de collision. Il ne s'agit que d'un prototype, certainement truffé de dysfonctionnements résultant notamment d'une application non prévue par le développement initial. Ce module ne répond peut-être pas à l'intégralité des problèmes de diffusion synchrone mais rien n'empêche son évolution au fil des prochaines versions de Geant4 par interaction rétro-active avec les utilisateurs.

Dans un deuxième temps, nous avons rapidement présenté l'implémentation (en partie basée sur le module de collision) de la phase chimique. Celle-ci regroupe la définition d'espèces moléculaires et les processus et modèles associés. L'ensemble de ces développements est appliqué dans le chapitre suivant.

Bibliographie

J. Barnes et P. Hut : A hierarchical O(N log N) force-calculation algorithm. *Nature*, 324 (6096):446–449, décembre 1986. URL http://dx.doi.org/10.1038/324446a0. 136

J. Basch, L. J. Guibas et L. Zhang : Proximity problems on moving points. *Proceedings of the thirteenth annual symposium on Computational geometry - SCG '97*, pages 344–351, 1997. URL http://portal.acm.org/citation.cfm?doid=262839.262998. 143

J. H. Friedman, J. L. Bentley et R. A. Finkel : An algorithm for finding best matches in logarithmic expected time. *Association for Comptuting Machinery Transactions on Mathematical Software*, 3(3):209–226, 1977. 135

S. Khuller et Y. Matias : A simple randomized sieve algorithm for the closest-pair problem. *Information and Computation*, 118(1):34 – 37, 1995. ISSN 0890-5401. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890540185710498. 142

4. Applications et résultats

Sommaire

4.1. Introduction 159
4.2. Electrons de sous-excitation 159
4.2.1. Importance des électrons de faible énergie (< 100 eV) 159
4.2.2. Distances de thermalisation 161
4.3. Simulation de la phase "chimie" et rendements radiochimiques dépendant du temps 165
4.3.1. Représentation 4D des espèces radicalaires 165
4.3.2. Méthode de synchronisation des résultats 165
4.3.3. Etude de cas 168
4.3.4. Interprétation du rendement radiochimique dépendant du temps 175
4.4. Simulation de l'interaction radicaux-ADN à l'aide d'un modèle statistique 181
4.5. Conclusions 185
Bibliographie 188

4.1. Introduction

Les résultats de simulation de la partie “chimie” (radiolyse de l’eau puis diffusion et interactions des espèces radicalaires) dépendent fortement des conditions initiales, comme par exemple du nombre et du type d’espèces présentes ainsi que de leur distance de séparation en sortie de la phase physico-chimique. Par conséquent, les modèles utilisés dans la partie “physique” peuvent conditionner l’évolution de la partie “chimie”. Dans ce chapitre, nous proposons de définir et d’étudier les rendements radiochimiques en utilisant plusieurs hypothèses lors de la simulation de la partie physique.

Dans un premier temps, nous illustrerons l’importance des électrons de faible énergie et nous étudierons leur distance de thermalisation. La seconde partie sera consacrée à la vérification de la partie “chimie”. Nous comparerons les rendements radiochimiques dépendant du temps obtenus avec Geant4-DNA, aux résultats d’autres simulations Monte-Carlo disponibles dans la littérature, et ce, pour les différentes espèces chimiques. Dans une troisième partie, nous tenterons d’estimer, à l’aide d’un modèle statistique, le nombre total de bases oxydées issues de la partie chimique pour des conditions d’irradiation données.

4.2. Electrons de sous-excitation

4.2.1. Importance des électrons de faible énergie (< 100 eV)

Une des conséquences principales du passage des particules dans la matière (pour peu qu’elles soient suffisamment énergétiques) est la génération massive d’électrons, souvent de faible énergie. S’ils ne sont pas capturés, ces électrons pourront atteindre des énergies très faibles, proches de l’énergie thermique du milieu (~ 0.027 eV).

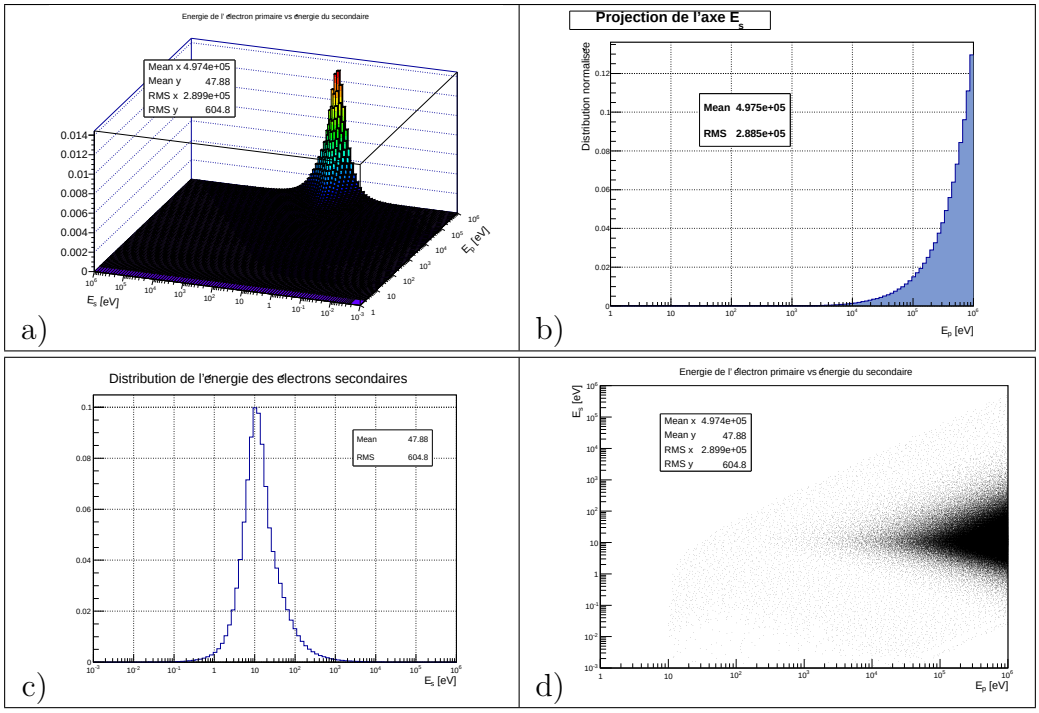
Afin d’illustrer ces affirmations, nous nous sommes intéressés aux énergies des électrons secondaires issus du passage d’un électron primaire de 1 MeV dans l’eau liquide. L’électron primaire de 1 MeV est suivi jusqu’à ce qu’il atteigne l’énergie du premier niveau d’excitation de la molécule d’eau soit environ 8.2 eV (Figure 4.1). Nous n’avons pas pris en compte le parcours des électrons secondaires mais uniquement enregistré leur énergie d’émission (E_s). Sur la Figure 4.1-a nous avons représenté E_s en fonction de l’énergie de l’électron primaire (E_p) au moment de la collision inélastique.

Une première constatation est que l’énergie moyenne des électrons secondaires est assez faible (inférieure à 50 eV) (Figure 4.1-c). D’après nos simulations, pour des électrons de 50 eV, la distance séparant leur point d’émission du point d’arrêt (soit parce que l’on considère que l’énergie thermique du milieu est atteinte, soit parce que l’électron est capturé par le processus d’attachement dissociatif), est d’une dizaine de nanomètres. Cette distance est souvent appelée **pénétration**. Même si les électrons secondaires sont

généralement de faible énergie, du fait de leur très grand nombre (≈ 15000 en moyenne par électron de 1 MeV), ils participent massivement à la distribution des dépôts d'énergie autour de la trace de l'électron primaire. Ces dépôts et leur localisation, bien que souvent proches de l'électron primaire, ont une grande importance pour l'étape chimique. En effet, les rayons de réaction entre espèces moléculaires avoisinent le nanomètre. Par conséquent, la pénétration des électrons secondaires de 50 eV (qui continuent à ioniser et exciter les molécules d'eau et peuvent éventuellement se thermaliser pour devenir des électrons solvatés) bien que d'une dizaine de nanomètres, est significative.

Deuxième constatation, d'après nos calculs, dans le cas des électrons de 1 MeV, environ 99 % des électrons secondaires sont créés lorsque l'électron primaire à une énergie supérieure à 10 keV (Figure 4.1-b). Mais même dans ce domaine en énergie (10 keV $< E_p <$ 1 MeV), les électrons secondaires sont en majorité émis avec une énergie inférieure à 10 keV.

Figure 4.1.: Distribution de l'énergie des électrons secondaires (Es) en fonction de l'énergie de l'électron primaire (Ep) au moment de la collision



4.2.2. Distances de thermalisation

Les électrons de sous-excitation ($E \precsim 8.2$ eV) ont deux origines. Il peut soit s'agir d'électrons de hautes énergies qui ont été ralentis par les chocs inélastiques, soit d'électrons émis à faible énergie par l'ionisation du milieu. Ces électrons sont susceptibles de se thermaliser. On définit la **thermalisation** comme l'ensemble des phénomènes aboutissant à un ralentissement d'une particule jusqu'à l'énergie thermique du milieu dans des conditions de température et de pression stables.

Dans ce domaine en énergie, le processus dominant est la diffusion élastique. Par conséquence, la trajectoire de ces électrons s'apparente davantage à un mouvement brownien. Mais ces électrons continuent tout de même à perdre de l'énergie via les processus d'excitations vibrationnelle et rotationnelle (pour $E \succsim 0.2$ eV) **intra**moléculaire. Les sections efficaces de ces processus étant faibles, la thermalisation des électrons de sous-excitation est un phénomène lent (environ 0.1 picoseconde) par rapport au temps nécessaire à l'achèvement de l'ionisation et l'excitation du milieu cellulaire (10^{-3} ps).

Nous rappelons qu'en compétition avec le phénomène de thermalisation, le processus d'attachement dissociatif (pour 6 eV$< E <$ 13 eV - [Melton, 1972]), et la recombinaison géminée dissociative (non pris en compte dans nos simulations) sont susceptibles de capturer des électrons, réduisant ainsi le nombre d'électrons solvatés au profit du radical hydroxyle. Aussi, les électrons dont l'énergie est inférieure à 6 eV, auront échappé à la capture, et leur distance et temps de pénétration en seront affectés.

A encore plus faible énergie, les électrons de sous-vibration ($E \precsim 0.2$ eV) n'interagissent plus que par diffusion élastique et par excitations rotationnelle ou de vibration **inter**moléculaire (effets collectifs) jusqu'à atteindre l'énergie de thermalisation du milieu. D'après le théorème d'équipartition de l'énergie, pour un milieu à température T, l'énergie cinétique moyenne d'une particule de ce milieu, est $\frac{3}{2}\, k_B T$ soit pour un milieu à $37°C$: $\langle E_c \rangle = 0.027$ eV, c'est l'énergie de thermalisation du milieu.

Nous avons reporté Figure 4.2 différentes informations concernant la thermalisation des électrons de 8.22 eV. Cette énergie, rappelons-le, correspond au plus bas niveau d'excitation de la molécule d'eau.

1. La distribution de la distance de thermalisation de l'ensemble des électrons de 8.22 eV est reportée Figure 4.2-a. D'après ces résultats, les électrons de 8.22 eV ont une distance moyenne de pénétration d'environ 11 nm. Nous distinguons cependant deux valeurs favorisées. Un premier pic trônant aux alentours de 4 nm correspond aux électrons capturés par les molécules d'eau neutres via le processus d'attachement dissociatif. Le second pic, à environ 12 nm, est lié à la pénétration des électrons ayant échappé à la capture.
2. Pour justification, nous avons reporté, Figure 4.2-c, uniquement les distances de pénétration des électrons capturés via l'attachement dissociatif. Nous constatons

effectivement que le premier pic de la figure Figure 4.2-a concorde avec la distance de pénétration moyenne des électrons capturés.

3. A titre informatif, nous nous sommes également intéressés aux temps de pénétration des électrons de 8.22 eV, à la fois dans le cas général (Figure 4.2-b) et en ne considérant que les électrons capturés (Figure 4.2-d). La distribution des temps de pénétration (Figure 4.2-b) présente également deux valeurs maximum distinctes.

   La première, la plus précoce, due à la capture électronique (à comparer avec la Figure 4.2-d), présente un temps moyen de 10^{-2} picoseconde. Tandis que le second maximum, représentant les électrons ayant échappé à la capture et se thermalisant, arrive en moyenne après 10^{-1} picoseconde. Ces résultats confirment que le temps de pénétration des électrons de sub-excitation est effectivement inférieur à la picoseconde, comme cela a été rapporté dans diverses publications.

Les distances moyennes de pénétration sont illustrées sur la Figure 4.3 en fonction de l'énergie de l'électron incident et sur le domaine de sous-excitation. A chaque énergie, la moyenne de la distance de pénétration des électrons a été réalisée sur 10000 évènements. Les électrons sont suivis pas à pas jusqu'à leur énergie de thermalisation en utilisant le modèle de diffusion élastique en ondes partielles de Geant4-DNA. Les résultats obtenus sont comparés à ceux référencés dans Meesungnoen *et al.* [2002], calculés par une méthode pas-à-pas similaire.

Les électrons de très faible énergie sont très longs à simuler du fait d'un grand nombre de petits pas (dû à la prédominance de la diffusion élastique) avec très peu de perte en énergie. A partir de nos simulations, il est possible d'estimer la probabilité qu'un électron (émis à une énergie donnée) soit capturé ou non par une molécule d'eau du milieu via le processus d'attachement dissociatif. Ou réciproquement, la probabilité qu'un électron atteigne l'énergie de thermalisation du milieu. Par exemple, à 8.22 eV, nous avons calculé que la probabilité de capture serait d'environ 25%.

Proposition de développement futur :

A partir de cette probabilité et des distributions de la Figure 4.2, il devient possible de remplacer le calcul pas-à-pas des électrons de basse énergie par un calcul de pas unique. Le pas serait déterminé par le temps et la distance d'arrêt selon que l'électron échappe ou non à la capture. Ce qui représente un total de quatre distributions multipliées par le nombre de pas en énergie échantillonnés. La méthode de pas unique, décrite par l'Algorithme 4.1, permettrait de prendre en compte les espèces chimiques par attachement dissociatif tout en réduisant significativement le temps de calcul du parcours des électrons de faible énergie.

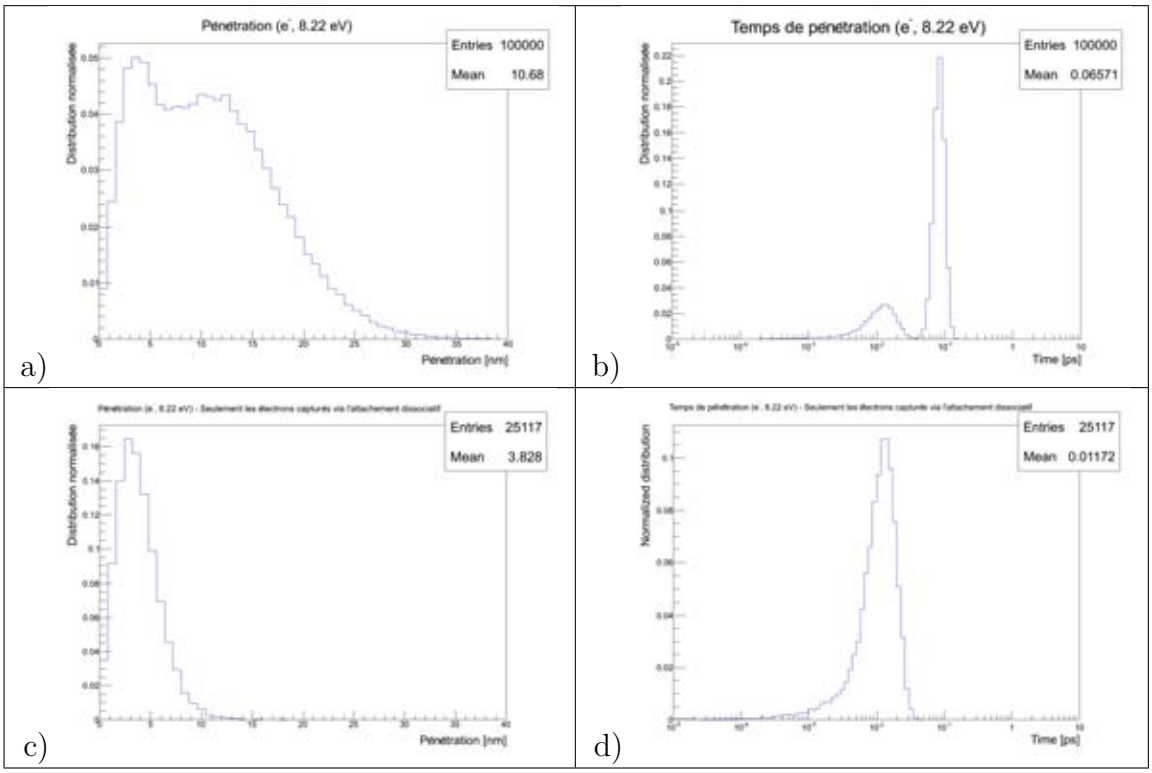


Figure 4.2.: Distance et durée de pénétration des électrons de sous-excitation (E = 8.22 eV) avec ou sans attachement dissociatif.

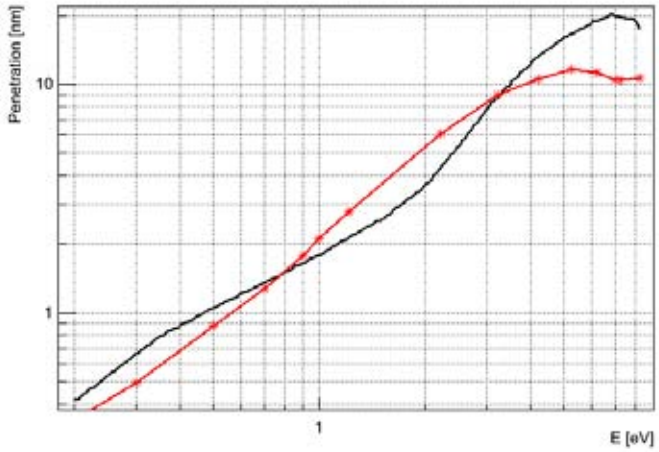


Figure 4.3.: Distance moyenne de pénétration des électrons dans l'eau liquide et dans le domaine de sous-excitation obtenue avec Geant4-DNA, courbe rouge, et comparée aux résultats de Meesungnoen *et al.* [2002], courbe noire.

Algorithme 4.1 Proposition de développement : Méthode (proposée, non implémentée) pour la simulation des électrons de sub-excitation

Etape préliminaire :

– Construire les distributions des distances et temps d'arrêt. Ces distributions doivent être séparées selon que l'électron est capturé ou non. Les distributions sont échantillonnées pour des énergies comprises entre 8 eV et 0.027 eV. Un échantillonnage possible serait :

Energie de l'électron (eV)	Pas de l'échantillonage (eV)
$]3;8]$	1
$]0.5;3]$	0.5
$]0.1;0.5]$	0.1
$]0.027;0.1]$	0.01

Simulation des électrons de faible énergie :

1. Tirer la probabilité que l'électron soit capturé.
2. Construire les distributions (temps et distance) d'arrêt en fonction de l'énergie de l'électron et si l'électron est capturé ou non. Ces distributions pourraient être reconstruites à l'aide de la méthode d'Euler en utilisant les distributions correspondant aux énergies encadrant celle de l'électron. Notons $f(E,r)$ la densité de probabilité de pénétration (Figure 4.3) dépendant de l'énergie E et de la pénétration r, pour déterminer $f(E,r)$ à une énergie E_x donnée et non-échantillonée :

$$f(E_x,r) = f(E_i,r) + E_x \cdot \frac{f(E_j,r) - f(E_i,r)}{E_j - E_i}$$

   avec $E_i < E_x < E_j$ où E_i et E_j sont des énergies échantillonnées.
3. Choisir une direction de façon isotrope et déplacer l'électron suivant cette direction et au temps déterminé.
4. Si l'électron est capturé, générer les espèces chimiques de dissociation au point d'arrêt et au temps de la capture.

4.3. Simulation de la phase “chimie” et rendements radiochimiques dépendant du temps

4.3.1. Représentation 4D des espèces radicalaires

Au sein de l'étape dite “chimique”, on distingue généralement deux phases de distribution spatiale des espèces chimiques au cours du temps. La première est appelée phase inhomogène et correspond à une distribution en “clusters” des espèces moléculaires autour des dépôts d'énergie et ce, tout le long du parcours de la particule incidente. Il est facile de se représenter cette phase à une picoseconde après irradiation (cf. Figure 4.4).

Au fil du temps, les produits issus de la radiolyse diffusent dans le milieu et se répartissent de façon homogène autour de la trace initiale. Il devient alors impossible de distinguer les clusters. Il s'agit de la deuxième phase, la phase homogène (cf Figure 4.4).

4.3.2. Méthode de synchronisation des résultats

Dans le chapitre II, nous avons décrit la méthode des pas en temps dynamiques. Cette méthode implique que tous les résultats de simulation de la phase chimique auront des pas en temps différents.

Les résultats que nous présenterons dans la section suivante, concernent l'évolution numérique des espèces chimiques au cours du temps. Ces résultats ont été obtenus en n'enregistrant que la modification du nombre de molécules (d'un type de molécule donné) au temps auquel cette modification a lieu. Une modification correspond à la suppression ou l'ajout d'une molécule de la simulation soit suite à une réaction, soit parce qu'une molécule a été volontairement retirée par l'utilisateur. Pour un évènement donné et une espèce moléculaire donnée, l'ensemble de ces modifications représente la Table de l'Evolution Moléculaire (TEM). Ainsi, d'une simulation à une autre, cette table indique des pas en temps différents, où seuls les pas où des réactions chimiques ont effectivement eu lieu, y sont stockés. Cela implique que pour calculer la moyenne d'un nombre de molécules à un temps t donné et pour une espèce déterminée, il est nécessaire de synchroniser les TEM des évènements à analyser.

La méthode employée est assez simple. Elle comporte trois étapes. Une étape préliminaire où l'ensemble des évènements est passé en revue afin de collecter les temps enregistrés dans la TEM. Les temps sont triés de façon croissante, et stockés dans un ensemble qu'on notera B. Ensuite, un histogramme où seront représentés les résultats à analyser (en fonction du temps) est construit avec un nombre d'intervalles déterminé par B. La troisième étape consiste à remplir l'histogramme intervalle par intervalle.

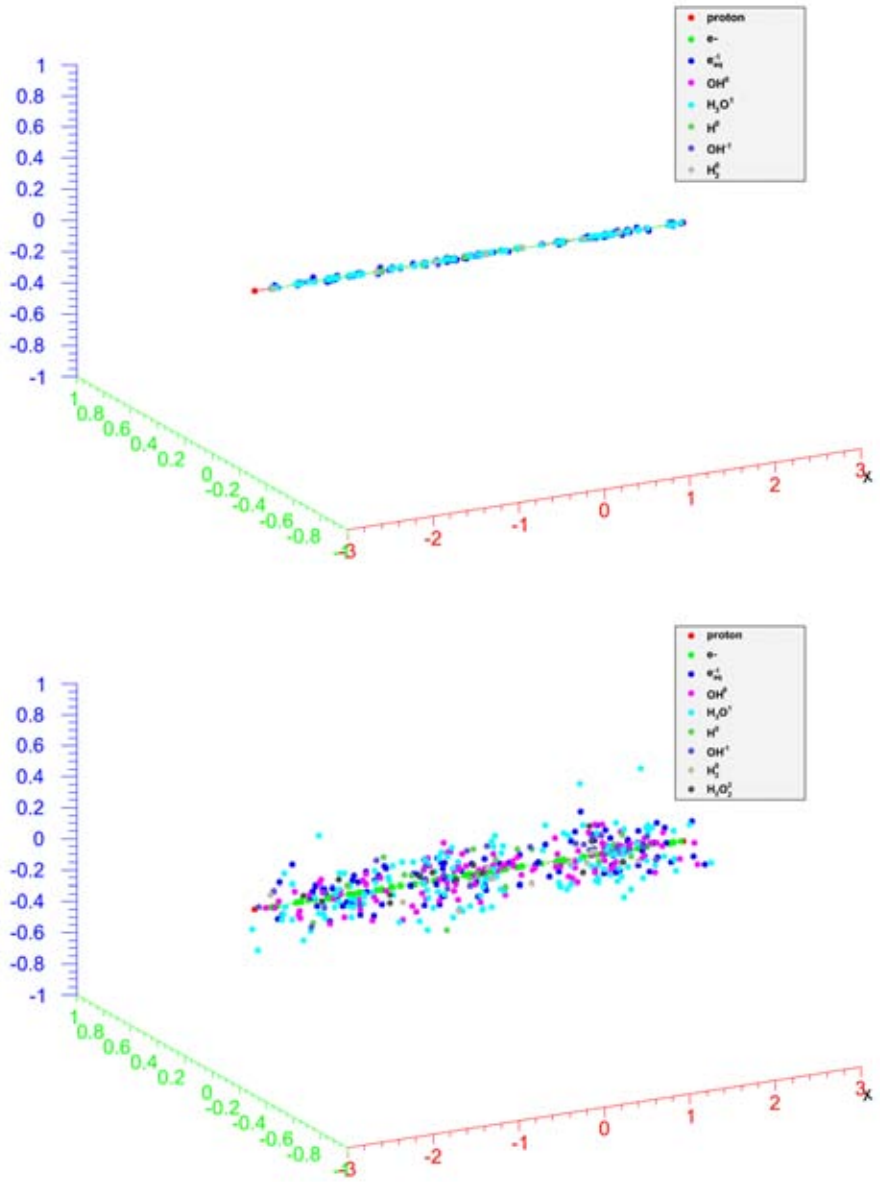


Figure 4.4.: Distribution spatiale des espèces chimiques à 1 picoseconde (haut) et à 1 microseconde (bas) obtenues avec Geant4-DNA après irradiation après le passage d'un proton de 50 MeV dans le milieu. Les unités sont données en micromètre.

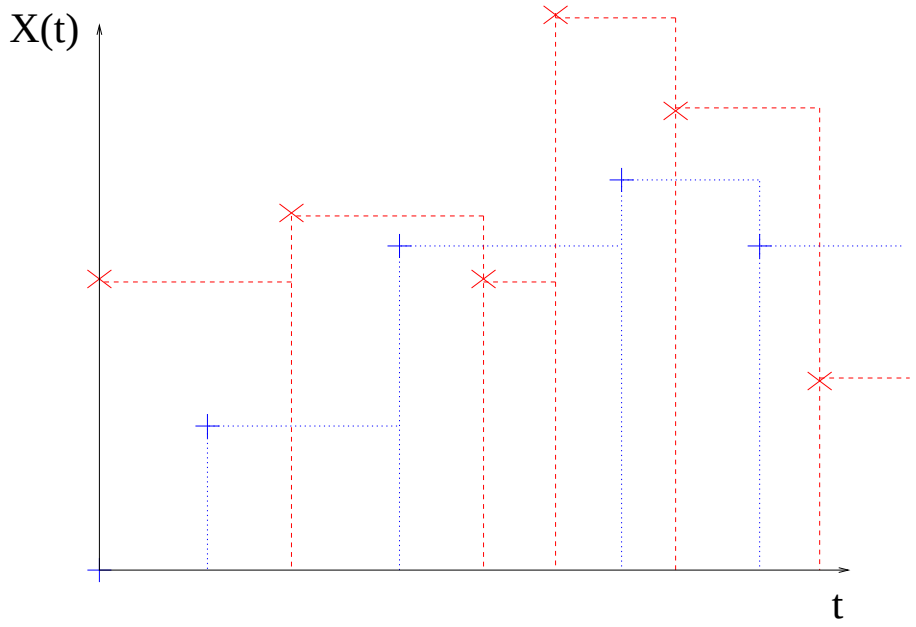


Figure 4.5.: Exemple de distributions des observables $X(t)$ dans le temps pour deux évènements (symboles + et ×)

Nous notons $X(t)$ l'observable discrète à analyser en fonction du temps. Dans notre cas, $X_i(t)$ correspond au nombre de molécules d'une espèce donnée au temps t et pour un évènement i. L'ensemble des temps enregistrés lors de l'évènement i est noté E_i^t.

La valeur de $X_i(t)$ est ainsi définie par :

$$X_i(t) = \text{ou} \begin{cases} X_i^k & \text{si } \exists\ t^k \mid t^k \in \{B \cap E_i^t\} \\ X_i^{k-1} & \text{si } \exists\ t^{k-1} \mid t^{k-1} \in \{\{B \cap E_i^t\} \cap \{0, t\}\} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

où k est l'index des éléments de l'ensemble E_i^t.

Autrement dit, pour chaque évènement si aucune modification n'est enregistrée au temps t, la valeur de $X_i(t)$ est égale au dernier $X_i(t^k)$ enregistré dans la TEM de l'évènement i tel que $t^k < t$. Si aucun élément de la TEM ne répond à ce critère, $X_i(t)$ est enregistré comme nul. Un exemple est donné dans le cas de deux évènements A et B :

$\mathbf{E_A}$	$\mathbf{E_B}$
$\{t_A^1, X_A^1\}$	
	$\{t_B^1, X_B^1\}$
	$\{t_B^2, X_B^2\}$
$\{t_A^2, X_A^2\}$	
	$\{t_B^3, X_B^3\}$
$\{t_A^3, X_A^3\}$	

$\Rightarrow$

$\mathbf{B}$	$\mathbf{E_A}$	$\mathbf{E_B}$
t_A^1	X_A^1	0
t_B^1	X_A^1	X_B^1
t_B^2	X_A^1	X_B^2
t_A^2	X_A^2	X_B^2
t_B^3	X_A^2	X_B^3
t_A^3	X_A^3	X_B^3

Etant donné qu'on s'intéresse à l'évolution temporelle du nombre de molécules au cours du temps, nous effectuons une moyenne sur l'ensemble des évènements des valeurs $X_i(t)$ et ce, sur chaque temps enregistré dans B où :

$$\forall t \in B, \langle X(t) \rangle = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=0}^{N} X_i(t)$$

4.3.3. Etude de cas

Afin de vérifier la modélisation de la partie "chimie", les codes Monte-Carlo s'intéressent généralement aux rendements radiochimiques dépendant du temps des principales espèces moléculaires issues de la radiolyse. Le **rendement radiochimique** d'une espèce donnée, souvent noté $G(t)$, correspond, à un temps t donné, aux nombres de molécules présentes dans le milieu pour 100 eV d'énergie déposée lors de la phase "physique" (l'intégralité des dépôts est comptabilisée, à la fois ceux de la particule primaire et ceux des particules secondaires) :

$$G(t) = \frac{N(t)}{E_{dep}}$$

où $N(t)$ est le nombre de molécules en fonction du temps et E_{dep} l'énergie déposée ramenée à 100 eV.

Deux cas de figure seront étudiés. Celui où la particule primaire est un électron avec une énergie initiale de 1 MeV et celui où la particule primaire est un proton avec une énergie initiale variable.

4.3.3.1. Electrons

Le dispositif utilisé pour la simulation est un grand volume d'eau (supposé infini) où des électrons de 1 MeV sont émis. Chaque évènement correspond à un unique électron primaire. Lorsque la particule primaire a perdu plus de 10 keV, celle-ci est stoppée (et retirée de la simulation). La totalité de ses électrons secondaires est ensuite suivie jusqu'à thermalisation. Lorsque ces électrons atteignent effectivement l'énergie de thermalisation,

leur énergie résiduelle est déposée localement. Par conséquent, l’énergie totale déposée dans la matière correspond à l’énergie perdue par la particule primaire (soit une énergie au moins égale à 10 keV).

Comme nous l’avons déjà mentionné, les hypothèses et les modèles de la phase "physique" peuvent avoir des conséquences sur les résultats de la phase "chimique". C’est ce que nous nous proposons d’étudier en regardant l’influence des deux modèles de diffusion élastique de Geant4-DNA sur les rendements radiochimiques des deux espèces radicalaires principales (l’électron solvaté et le radical hydroxyle). Pour la thermalisation des électrons, et en particulier lorsque l’électron entre dans le domaine de sous-excitation, deux schémas alternatifs sont comparés :

1. Soit, un seul pas géométrique de diffusion est appliqué et la position finale de l’électron correspond au lieu de sa thermalisation. Dans ce cas, nous avons utilisé une paramétrisation des résultats de simulation Monte-Carlo de Meesungnoen et al. C’est le mode 1.
2. Soit, l’électron est suivi pas-à-pas jusqu’à ce qu’il atteigne l’énergie de thermalisation, l’électron est alors transformé en un électron solvaté. C’est le mode 2.

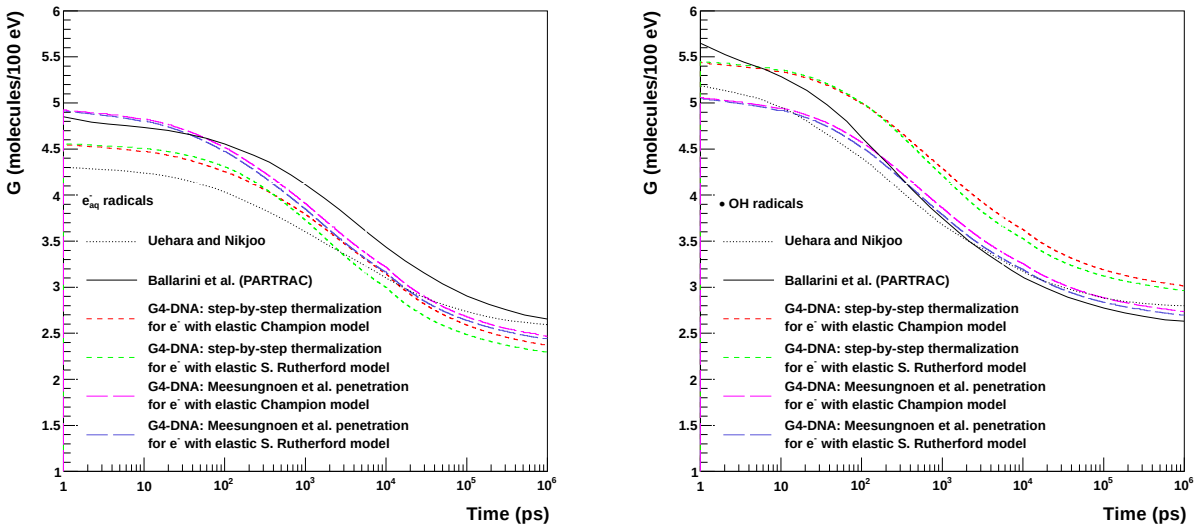


Figure 4.6.: Rendements radiochimiques de l’électron solvaté (à gauche) et du radical hydroxyle (à droite) en prenant en compte l’attachement dissociatif et la production de radicaux. La particule primaire est un électron de 1 MeV où seules les premiers 10 keV d’énergie déposée sont comptabilisées.

La Figure 4.6 compare les rendements radiochimiques dépendant du temps (de l’électron solvaté et du radical hydroxyle) obtenus avec Geant4-DNA à ceux obtenus par le code

Monte-Carlo PARTRAC [Ballarini *et al.*, 2000] et par [Uehara et Nikjoo, 2006] réalisés avec le même dispositif de simulation.

Dans le cas de la Figure 4.6, l'attachement dissociatif et la création des radicaux qui en résultent, sont pris en compte. Nous notons que selon le mode de thermalisation choisi, la production initiale des radicaux est affectée. En effet, dans le cas du pas unique (le mode 1 – courbes bleu et violette), le suivi des électrons est stoppé à 8.22 eV et un pas unique de thermalisation est appliqué. Ainsi, la possible capture de ces électrons via l'attachement dissociatif n'est pas comptabilisée. Dans le cas du suivi pas-à-pas (mode 2 – coubes verte et rouge), l'attachement dissociatif favorise la disparition des électrons solvatés au profit des radicaux hydroxyle.

Lorsque nous ne prenons pas en compte l'attachement dissociatif, l'accord avec le code de référence (PARTRAC), dont nous avons utilisé les vitesses de réaction, reste inférieur à 10 % (cf. **Figure 4.7**).

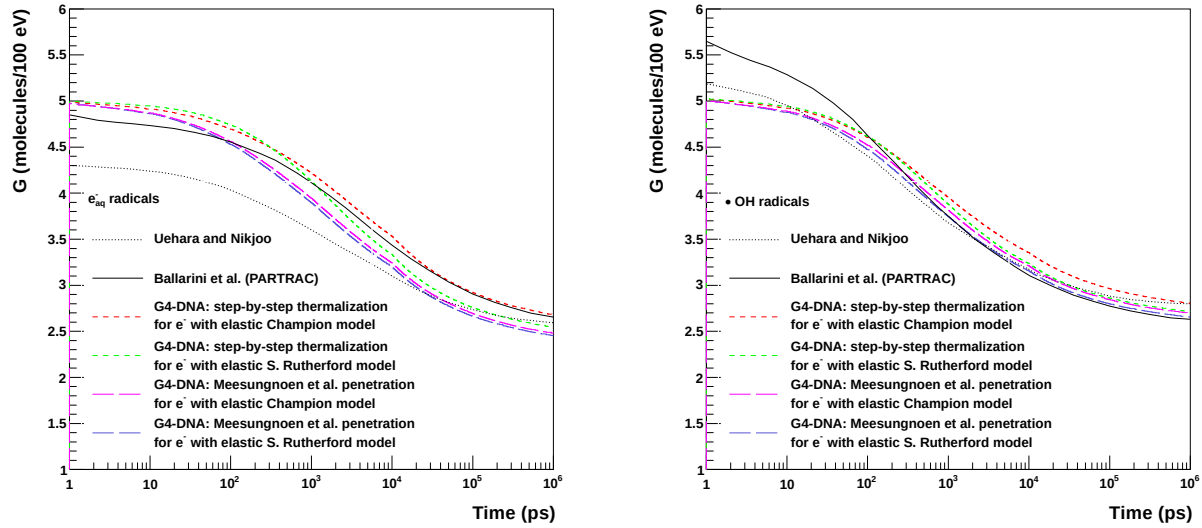


Figure 4.7.: Rendements radiochimiques de l'électron solvaté (à gauche) et du radical hydroxyle (à droite) sans prendre en compte l'attachement dissociatif et la production de radicaux. La particule primaire est un électron de 1 MeV où seules les premiers 10 keV d'énergie déposée sont comptabilisées.

4.3.3.2. Protons

Pour ce second cas de figure, un proton incident est envoyé dans un cube de 5 micromètres de côté. Toutes les particules secondaires sont simulées. Mais lorsque le proton ou l'un de ses secondaires atteint une extrémité du cube, la particule est retirée de la simulation.

Énergie du proton	**LET (keV · nm^{-1})**	**Énergie déposée moyenne (keV)**
50 MeV	1.2	5.5
20 MeV	2.8	12.6
10 MeV	4.9	23.76
5 MeV	8.7	42.8
4 MeV	10.3	51.3
3 MeV	12.7	63.2
2 MeV	17.5	87.3
1 MeV	21.7	108.4
900 keV	32.5	162.8
800 keV	35.9	180.1
700 keV	40.1	201.3
600 keV	43.1	216.9
500 keV	46.7	188.5

Table 4.1.: Transfert linéique d'énergie et énergie moyenne déposée dans 5 µm d'eau liquide en fonction de l'énergie incidente du proton.

Les rendements radiochimiques de toutes les espèces moléculaires sont reportés sur la Figure 4.8 et la Figure 4.9 et ce, pour différentes énergies du proton incident. Première constatation, plus l'énergie du proton incident est élevée, plus les rendements radiochimiques de l'électron solvaté et l'hydroxyle sont élevés à 1 microseconde. Cela ne veut pas dire que le nombre de molécules générées est plus important. On se trouve plutôt dans le cas inverse.

Nous constatons une cassure à 10 ns. Ce temps correspond à un changement de pas. La longueur minimale du temps de diffusion, autorisée par l'utilisateur, devient plus importante. La majorité des pas de diffusion calculée avec l'approche des pas dynamiques atteint la limite en temps fixée par l'utilisateur, soit 100 ps. Par conséquent, les réactions passent préférentiellement par le calcul du pont brownien (cf. Chapitre 2). Par ailleurs, l'intervalle en temps servant à dessiner l'histogramme des rendements n'est pas fixe (cf. sous-section 4.3.2). Aussi en augmentant les pas en temps à 100 ps, l'intervalle de l'histogramme est élargi à partir 10 ns. Du fait de l'échelle log-log, cet élargissement crée un plateau artificiel à 10 ns.

Tous les rendements ne suivent pas la même tendance en fonction du temps. A partir des allures observées, nous allons tenter de proposer une classification des espèces radiolytiques :

1. Les espèces créées aux temps les plus précoces, les **espèces précoces et transitoires** (e^-_{aq},$^{\cdot}$OH,H_3O^+), ont tendance à décroître rapidement en faveur des espèces ayant une émergence plus tardive. A une microseconde, leur rendement diminue

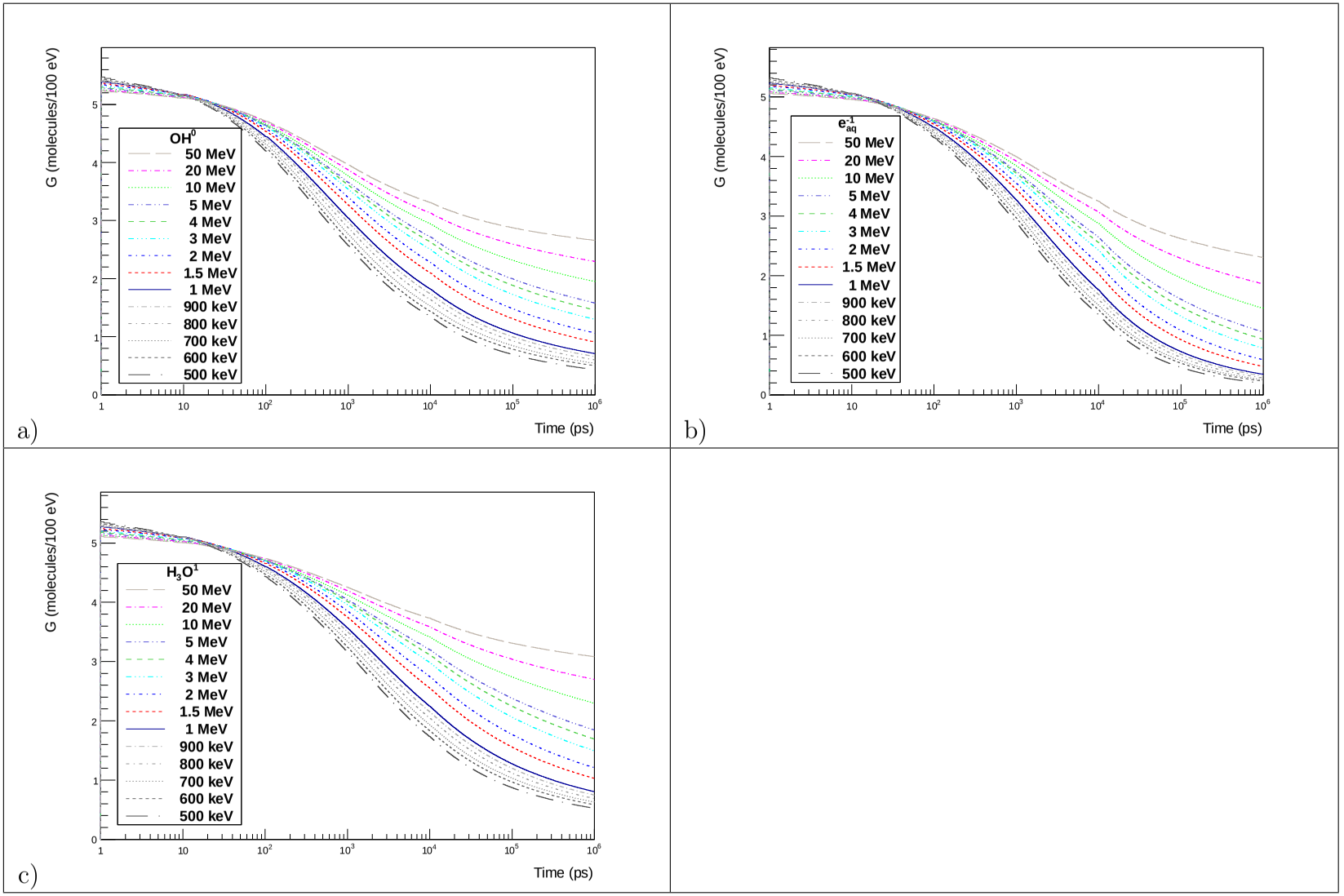


Figure 4.8.: Rendements radiochimiques dépendant du temps de chaque espèce moléculaire et pour différentes énergies incidentes de proton sur une cible de 5 μm. **Espèce précoces et transitoires** : $^{\cdot}OH$ (a), e^-_{aq} (b),H_3O^+(c).

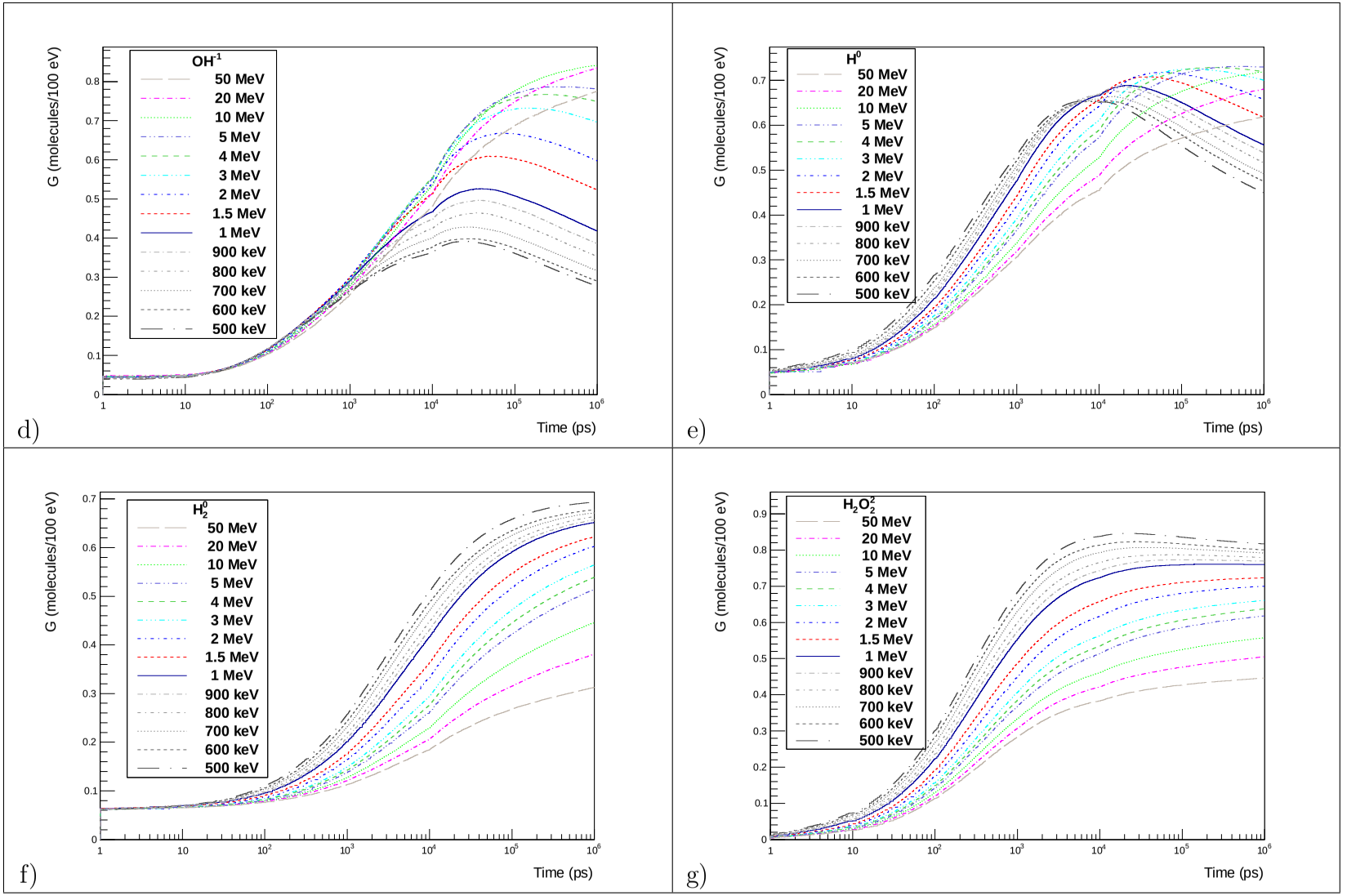


Figure 4.9.: Rendements radiochimiques dépendant du temps de chaque espèce moléculaire et pour différentes énergies incidentes de proton sur une cible de 5 μm. **Espèces tardives et transitoires** : OH^-(d), H (e) ; **Espèces tardives et "saturantes"** : H_2 (f), H_2O_2 (g).

avec l'augmentation du LET.

2. Parmi ces dernières, nous distinguons deux catégories. La première catégorie, celle des **espèces tardives et "saturantes"** (H_2O_2,H_2), correspond aux espèces interagissant peu. Leur rendement atteint un maximum puis, avec la raréfication des espèces précoces, se maintient à un niveau quasi constant. A une microseconde, dans les conditions de simulation actuels, leur rendement augmente avec l'augmentation du LET.
3. Le rendement de la seconde catégorie, celle des **espèces tardives et transitoires** (H,OH^-), atteint également un plateau. Seulement, ces espèces ayant toujours une possibilité de réaction (intra- ou inter-espèce), leur rendement ne se maintient pas à son maximum et décroit. La tendance globale étant par conséquent plutôt une courbe en cloche. Nous constatons, qu'avec la diminution du LET, la chute du rendement devient de plus en plus tardive et laisse supposer que pour des LET faibles, l'ensemble de la chimie n'est pas contenu dans la première microseconde, mais semble se propager à des temps supérieurs. La durée de vie de ces espèces augmente donc avec la chute du LET, cependant le nombre de molécules persistantes est plus faible qu'à haut LET.

Du fait du très grand nombre de molécules générées, l'ensemble de ces calculs est extrêmement long à réaliser. Malgré tout, il serait intéressant de les reprendre en incluant un plus grand nombre de réactions (c'est à dire les réactions les moins probables) et d'espèces. Peut-être alors, le comportement des espèces tardives pourrait être modifié. Nous pouvons imaginer a priori qu'à haut LET, les réactions les moins probables favoriseraient la création de nouvelles espèces, non prises en compte dans ces calculs, qui influeraient sur le rendement des espèces tardives saturantes.

En effet, à titre d'exemple, la Figure 4.10 compare le nombre d'électrons solvatés dépendant du temps pour des protons de 50 MeV et 500 keV. Les barres verticales indiquent, autour de la moyenne, l'écart-type du nombre de molécules sur l'intervalle en temps. On constate que dans le cas des protons de 50 MeV, le nombre d'électrons solvatés est, à 1 picoseconde, d'environ 275, avec un écart-type d'environ 125, contre environ 10000 pour un écart-type de près de 2500 dans le cas des protons de 500 keV. A 1 microseconde, cette tendance se maintient, avec à 50 MeV, une moyenne d'environ 115 molécules avec un écart-type de 35, et à 500 keV, une moyenne de 355 molécules avec un écart-type de 100. Le rendement radiochimique ne rend donc pas directement compte du nombre de molécules mais du rapport entre le nombre de molécules à un temps t donné et l'énergie déposée. Or, lorsque des protons de 500 keV traversent un cube de 5 micromètres, ils déposent beaucoup plus d'énergie que des protons de 50 MeV (189 keV $\pm$ 50 keV contre 5.5 keV $\pm$ 2.7 keV).

Bien que les écarts-type sur le nombre de molécules soient considérablement plus importants pour des protons de 500 keV que de 50 MeV, la tendance s'inverse lorsque l'on s'intéresse aux rendements radiolytiques (Figure 4.11).

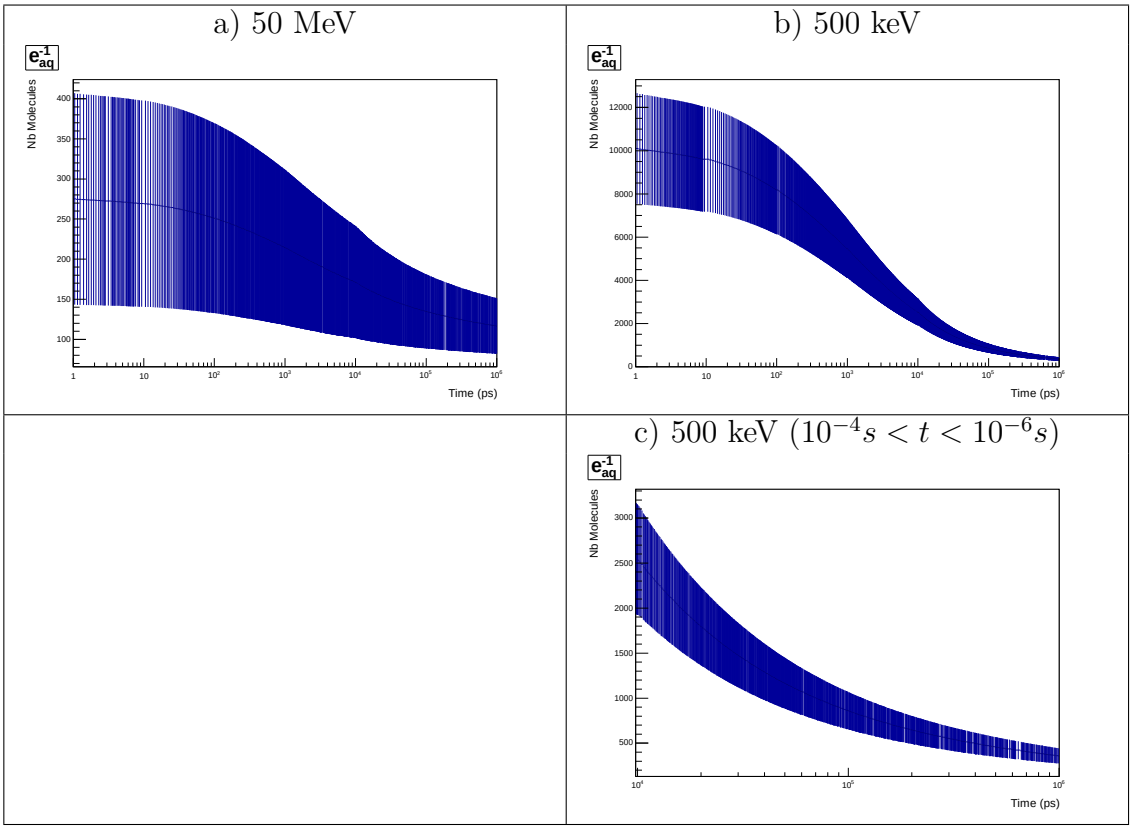


Figure 4.10.: Distribution du nombre d’électrons solvatés en fonction du temps pour le cas des protons de 50 MeV, figure a), et 500 keV, figures b) et c). Pour chaque intervalle en temps, l’écart du nombre de molécules est représenté.

4.3.4. Interprétation du rendement radiochimique dépendant du temps

Il est possible de représenter la distribution du nombre de molécules en fonction de l’énergie déposée sur l’ensemble des évènements utilisés pour calculer les rendements radiochimiques et ce, à différents temps après irradiation, c’est ce que propose la Figure 4.12 obtenue en reprenant les résultats des rendements radiochimiques calculés dans le cas des protons (section précédente).

Nous constatons une dépendance linéaire du nombre de molécules en fonction de l’énergie déposée. Les coefficients directeurs α obtenus par ajustement sont relativement proches des rendements radiochimiques associés (cf Tableau 4.2 à comparer à la Figure 4.8 et la Figure 4.9).

Le calcul du rendement radiochimique revient à moyenner, à un temps donné, les coef-

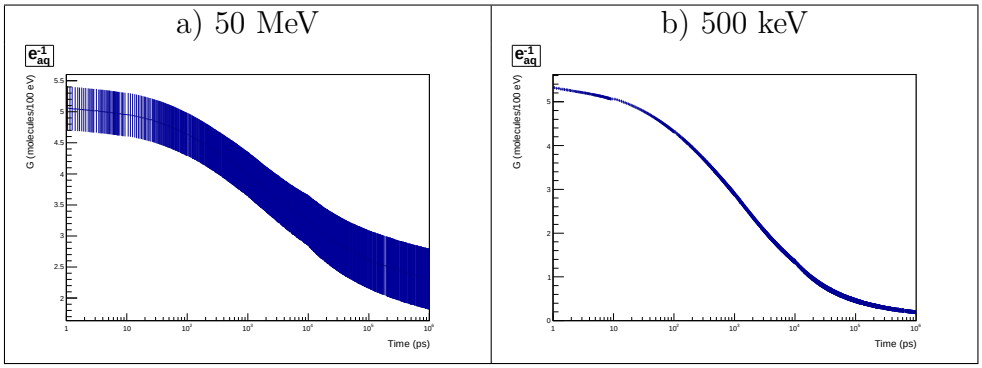


Figure 4.11.: Rendement radiochimique dépendant du temps de l'électron solvaté pour des protons de 50 MeV (à gauche) et des protons de 500 keV (à droite).

ficients directeurs passant par l'origine et l'ensemble des points de la Figure 4.12, alors que la pente α est un ajustement. Il semble pourtant possible de modifier légèrement la façon dont le rendement radiochimique est calculé afin de rapprocher l'accord entre ces grandeurs.

Proposition pour le calcul du rendement radiochimique :

Supposons que pour un évènement e_i, à un temps donné, le nombre M de molécules peut être exprimé en fonction de l'énergie absorbée par une fonction linéaire du type :

$$M(t) = \alpha(t) \cdot E_{abs} + \epsilon_i$$

où ϵ_N est la fluctuation du nombre de molécules autour de la fonction linéaire $\langle M(t) \rangle |_{e_i} = \langle \alpha(t) \cdot E_{abs} \rangle |_{e_i}$ dont on suppose que la moyenne est nulle :

$$\langle \epsilon(t) \rangle |_{e_i} = \frac{1}{N} \sum_{e_i} \epsilon_i = 0$$

D'après la Figure 4.12, lors du calcul du rendement radiochimique par les simulations Monte-Carlo, il pourrait être plus pertinent de déterminer le rapport des moyennes :

$$\langle \alpha(t) \rangle |_{e_i} = \frac{\langle M(t) \rangle |_{e_i}}{\langle E_{abs} \rangle |_{e_i}} \cdot 100 = \frac{\langle \alpha(t) \cdot E_{abs} \rangle |_{e_i}}{\langle E_{abs} \rangle |_{e_i}} \cdot 100$$

que la moyenne des rapports. En effet, d'après la tendance observée Figure 4.12, il semblerait que ce rapport soit plus en adéquation avec la tendance linéaire observée entre le nombre de molécules (donc la concentration) et l'énergie déposée. D'autre part, certains rendements déterminés expérimentalement n'estiment que le rapport des moyennes étant donné que la mesure de la dose absorbée par l'échantillon par évènement est délicate.

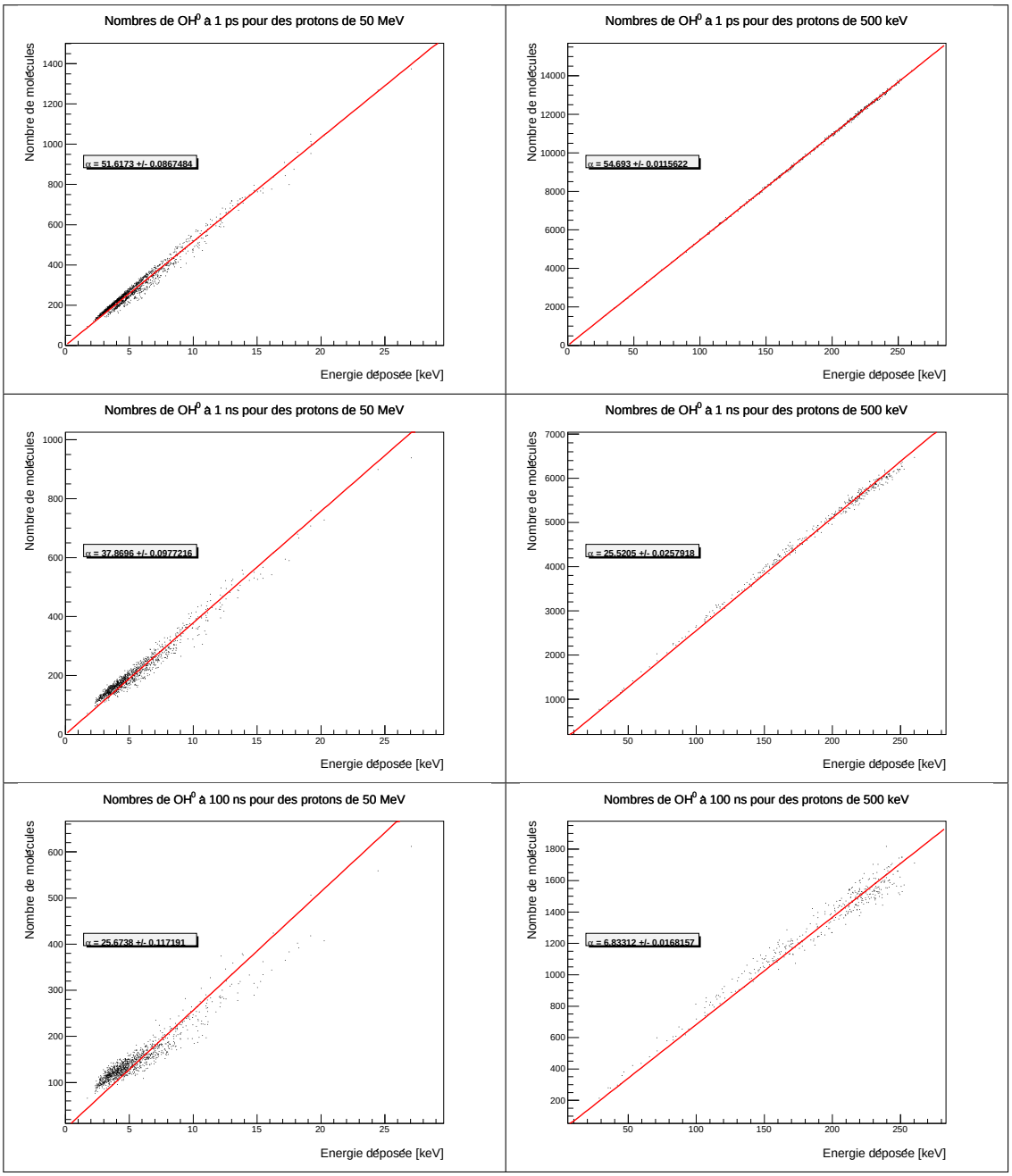


Figure 4.12.: Évolution du nombre de molécules en fonction de l’énergie déposée. La droite rouge est l’ajustement linéaire, de coefficient directeur α, de la distribution du nombre de molécules en fonction de l’énergie déposée.

4.3.4.1. Rendement radiochimique VS Transfert d'Énergie Linéique

A l'aide des simulations décrites plus haut, la dépendance des rendements radiochimiques à 1 μs en fonction du transfert d'énergie linéique (LET) est calculée sur la Figure 4.13 pour les différentes espèces chimiques mises en jeux. La dispersion des rendements à une microseconde semble diminuer lorsque le LET augmente. Dans les conditions de notre simulation, ce domaine correspond à celui où l'énergie déposée (et donc la dose) est la plus importante. Par conséquent, plus la dose est concentrée, moins le rendement radiochimique ne subit la dispersion statistique. Or lorsque le nombre de dépôts et donc le nombre de molécules présentes deviennent particulièrement élevés, la simulation demande énormément de place en mémoire. D'après ces résultats, il semblerait que dans le cas où les dépôts sont suffisamment rapprochés (forte dose concentrée), un calcul analytique pourrait être envisagé.

La première étape consisterait à vérifier l'accord, à haut LET, entre les rendements calculés par la méthode analytique et ceux calculés avec la méthode stochastique. L'avantage d'un tel calcul, en plus de sa rapidité, est qu'il prend moins d'espace mémoire étant donné qu'au lieu de simuler un grand nombre de molécules individuelles, celles-ci sont regroupées sous une seule variable, une concentration locale, dans un élément de volume donné. Le calcul est effectué dans chaque élément de volume, de proche en proche, par résolution d'équations différentielles du type Smoluchowski auxquelles des termes de disparition et d'apparition des molécules, suite à des réactions, sont ajoutés [Djamai *et al.*, 2008].

Proposition de développement :

Il devient alors possible d'envisager une méthode hybride qui exploiterait à la fois la **représentation Particule-Continuum** (PC) pour prendre en compte les détails de la structure de trace -bien adaptée faible LET- et la **représentation des Compartiments en Communication** (CC) dans les régions où la distribution en molécule devient homogène -comme lors de la phase homogène de l'étape chimique ou dans le cas des forts LET- (cf. chapitre 2 - Etape Chimique)**.**

L'univers de la simulation serait alors découpé en plusieurs régions évoluant au fil de la simulation. A moins que ces régions soient extrêmement isolées les unes des autres, les pas en temps des régions en représentation CC et celles en représentation PC seront synchronisés.

Étant donné que la représentation CC s'appuie sur des concentrations locales (nombre de molécules d'une espèce donnée dans un compartiment donné), il est toujours possible d'en extraire un nombre de molécules et supposer que ces molécules sont réparties de façon homogène sur un élément de volume pour se ramener à une représentation PC lorsque certaines conditions (localisation ou nombre de molécules) sont remplies. Il est donc possible de simuler deux compartiments juxtaposés dont les représentations sont différentes mais pouvant échanger des molécules.

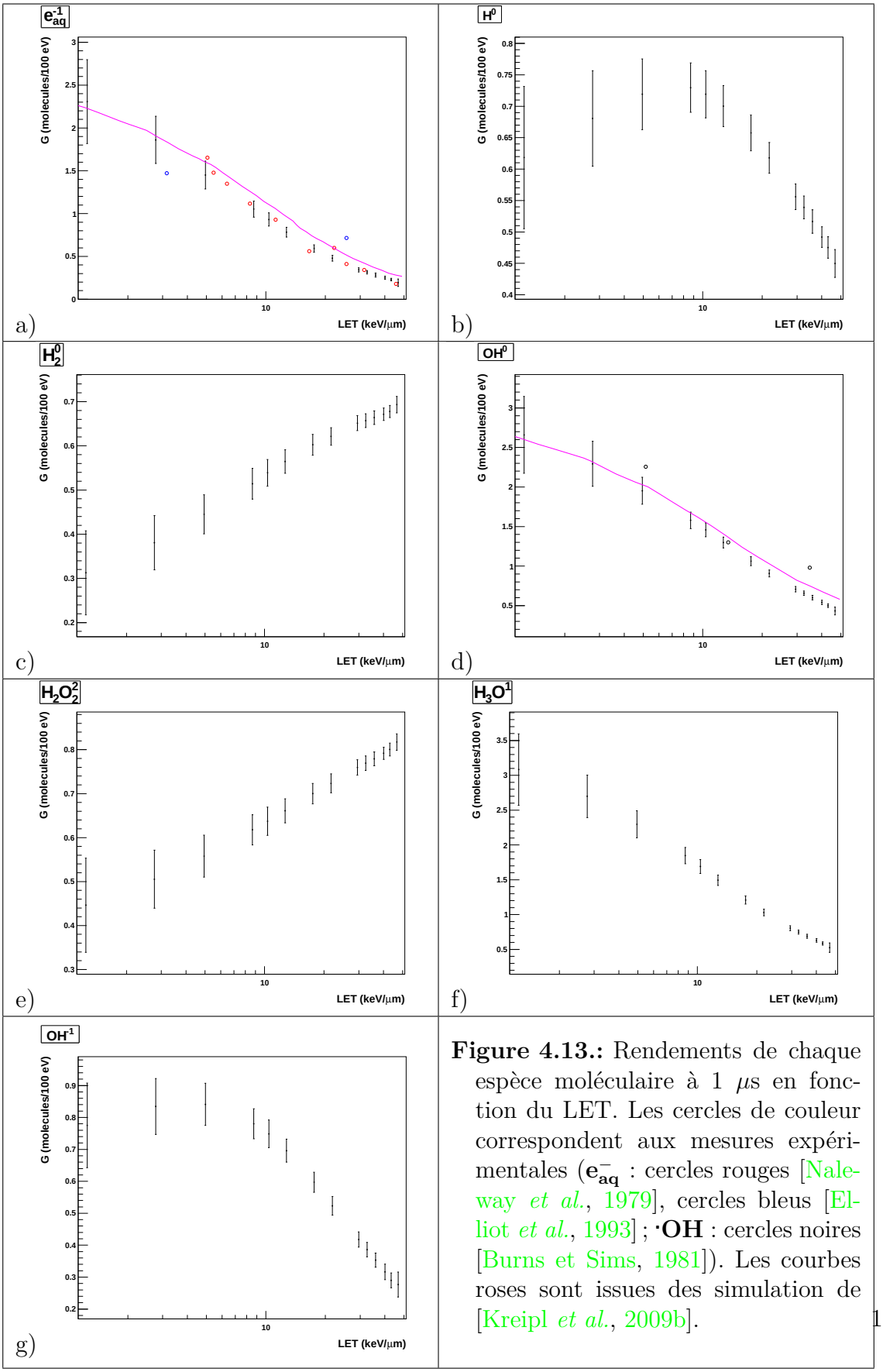


Figure 4.13.: Rendements de chaque espèce moléculaire à 1 μs en fonction du LET. Les cercles de couleur correspondent aux mesures expérimentales ($\mathbf{e^-_{aq}}$: cercles rouges [Naleway *et al.*, 1979], cercles bleus [Elliot *et al.*, 1993] ; $\mathbf{^{\cdot}OH}$: cercles noires [Burns et Sims, 1981]). Les courbes roses sont issues des simulation de [Kreipl *et al.*, 2009b].

Lorsqu'une molécule simulée à l'échelle individuelle pénètre dans une région où la simulation est collective, si la concentration des molécules est toujours supérieure à un certain seuil fixé arbitrairement, la concentration locale est modifiée et le traitement en représentation CC continue. Lorsque, dans un élément de volume donnée, la concentration des molécules redescend en dessous du seuil, la simulation repasse en représentation PC.

Autre exemple, dans certaines régions d'intérêt, comme à proximité de la molécule d'ADN, il est peut-être plus intéressant d'utiliser la représentation PC pour obtenir une simulation détaillée, mais les volumes entourant la région de l'ADN pourrait aussi bien être simulés entre représentation CC.

Ce type d'approche implique un partitionnement de l'espace par la mise en place d'une grille. Du fait de l'éparpillement des dépôts et du mouvement Brownien, cette grille pourrait être dynamique et s'adapter à l'évolution et à la topologie de la distribution des molécules. Afin de trouver un compromis entre le temps de calcul, l'utilisation mémoire et la précision recherchée, l'utilisateur pourrait indiquer le nombre maximal de molécules à traiter en représentation PC. Sur l'ensemble de l'espace, le nombre de molécules individuelles ne devra pas excéder cette grandeur. Le deuxième paramètre sera les dimensions des mailles de la grille. Des outils devront être développés afin qu'une simulation soit possible uniquement à partir de ces deux paramètres.

Des travaux récents [Klann *et al.*, 2012] ont montré que cette méthode hybride est possible. Ils se basent sur l'algorithme de Gillespie [Gillespie, 1976, 2007, Gibson et Bruck, 2000] que nous avions déjà mentionné au chapitre 2. Celui-ci s'intéresse uniquement au nombre de molécules d'une espèce donnée dans un élément du maillage.

La méthode de transport synchronisée présentée dans les chapitres précédents permet ce type d'approche combinée. Les objets gérés par Geant4 sont des traces qui renseignent notamment sur la position d'une particule ou d'une molécule. Par exemple, une idée serait de créer une méta-molécule où un ensemble de molécules est géré par une trace unique. Pour chaque espèce de molécules, une trace unique serait positionnée au centre de chaque élément de volume. Cette trace serait immobile tout du long de la simulation. La seule variable attribuée serait un coefficient de pondération correspondant à la concentration de l'espèce dans l'élément de volume. Avec cette approche relativement simple, à chaque traitement d'une méta-trace, c'est en réalité le calcul de l'évolution de la concentration dans le volume en cours qui est effectué.

Cette idée simple, ne demanderait que peu de modifications et persisterait à utiliser les concepts actuels. Cependant, plutôt que de continuer à utiliser le concept de trace, il serait préférable de concevoir une architecture pour la méthode hybride allant au-delà du concept de trace et qui serait peut-être plus proche du concept de programmation orientée agent [Desmeulles, 2006].

4.4. Simulation de l'interaction radicaux-ADN à l'aide d'un modèle statistique

La modélisation de la molécule d'ADN peut se faire à différents degrés de granularité. C'est à dire que l'unité élémentaire de la structure peut être choisie à différentes échelles, comme par exemple les atomes qui constituent la molécule ou alors les différents sous-éléments de la molécule (les bases et le squelette du groupement sucre-phosphate).

Intégrer l'ensemble de la structure 3D de l'ADN au sein de la simulation requiert énormément d'espace mémoire. En effet, l'ADN humain est constitué de $B = 6.6 \cdot 10^9$ paires de bases. Si l'on assimile une base (ou sucre-phospate) à un point, donc sans prendre en compte l'ensemble des atomes qui constituent une base, la quantité d'information à stocker est :

$$\begin{gathered} 3 \text{ (pour le nombre de degrés de liberté)} \times 6.6 \cdot 10^9 \times \\ 2 \text{ (pour prendre en compte le groupement sucre-phosphate comme une entité unique).} \end{gathered}$$

L'ensemble nécessite donc plus de 36 Go d'espace mémoire, et ce sans prendre en compte l'ensemble des coordonnées atomiques ou l'information génétique (type de base). Pour remédier à ce problème, une méthode simple consisterait à écrire l'ensemble des positions sur le disque dur et de ne charger en mémoire que les éléments de la structure au voisinage d'une particule ou d'une molécule. Cette méthode requiert alors de nombreux accès disque et un brassage continu de la mémoire qui sont susceptibles d'altérer les performances.

D'autres techniques consistent à répliquer de manière aléatoire l'unité élémentaire choisie pour constituer la molécule d'ADN. C'est notamment ce que permet de réaliser Geant4. Le positionnement de l'unité élémentaire est paramétrisé par l'utilisateur. Il est vrai qu'en disposant aléatoirement cette unité, rien ne garantit que la structure obtenue soit fidèle à la conformation 3D de la molécule d'ADN. Cependant, cette approche reste aujourd'hui la plus simple et la moins coûteuse à mettre en oeuvre.

PARTRAC est l'un des rares codes Monte-Carlo a avoir tenté de simuler l'ensemble du génome. La simulation est rendue possible par une découpe en modules indépendants où chaque module correspond à une étape (physique, chimique, biologique). Les étapes physique et chimique sont réalisées indépendamment de la structure de l'ADN. Les dommages sont comptabilisés une fois la simulation par module de chimie terminée. L'ensemble des trajectoires des particules et des molécules est superposé à la structure 3D de l'ADN. Cet ADN est construit à partir de segments élémentaires, aléatoirement déplacés et orientés dans l'espace, pour former une chaîne. Aussi, plus les segments élémentaires sont longs, plus le nombre d'informations à mémoriser est réduit. En effet, il suffit de mémoriser le type d'un segment et ses informations de placement et de rotation. L'ensemble des

coordonnées des bases contenue dans ce segment est, par la suite, évalué à partir de transformations des coordonnées de la position du segment.

Plusieurs simulations Monte-Carlo [Tomita *et al.*, 1998, Djamai *et al.*, 2008, Spotheim-Maurizot et Davidkova, 2011] se sont intéressées à la modélisation des plasmides. Un plasmide est une molécule d'ADN double brin, généralement circulaire ou linéaire et différente de la forme chromosomique. Les plasmides se retrouvent quasi-exclusivement chez les procaryotes mais aussi en plus faible mesure chez les eucaryotes (dont les levures). Les plasmides se répliquent de manière autonome dans la cellule et ses gènes peuvent être transmis de cellule à cellule par "transferts horizontaux", qui correspondent à la dissémination du matériel génétique dans l'environnement cellulaire et son assimilation par des cellules voisines. Les plasmides ont plusieurs avantages qui facilitent une étude conjointe expérience et simulations Monte-Carlo :

1. Leur taille est bien définie et généralement faible (1 à 1000 kbp) à comparer à l'ADN humain, ce qui rend leur intégration dans la simulation beaucoup plus gérable,
2. Il est plus facile de contrôler l'environnement chimique de l'ADN en solution (concentration des "scavengers" des radicaux, effet du NaCl sur la structure de la molécule Tomita *et al.* [1998] qui augmente la torsion de la molécule d'ADN),
3. Les plasmides n'ont généralement pas de système de réparation de l'ADN.

Une autre structure d'intérêt est le nucléosome. Le nucléosome est l'unité de base du chromosome d'environ 150 paires de bases. Il comprend la double fibre d'ADN et un ensemble de protéines (appelées histones). Une structure de nucléosome obtenue par cristallographie est disponible en ligne sur la base de données Protein Data Bank. Cette structure a déjà été utilisée comme cible de l'irradiation par un code Monte-Carlo [Martin, 2003]. Du fait de leur petit nombre de paire de bases, l'étude d'un ou plusieurs nucléosomes reliés en entre eux est plus simple à mettre en oeuvre et permet d'estimer à la fois l'impact de la compactification sur les dommages ADN et l'effet protecteur des histones. En effet, ces derniers sont susceptibles de capter les radicaux libres avant qu'ils n'atteignent l'ADN.

Qu'elles utilisent la méthode pas-à-pas ou l'IRT, afin de comptabiliser les réactions radicaux-ADN, les simulations ont uniquement besoin de connaître la distance de séparation entre le radical et un sous-élément de l'ADN (bases ou groupement sucre-phosphate). Il est donc nécessaire de sélectionner un ou plusieurs points d'intérêt sur un sous-élément de l'ADN. Par exemple, les auteurs de [Tomita *et al.*, 1998] choisissent que l'entité de base sera un ensemble sucre-phosphate-base.

Afin d'intégrer au mieux la structure 3D de l'ADN et ce, de façon suffisamment générale pour prendre en charge des conformations différentes (qui pourraient par exemple être extraites d'un ficher de données), plusieurs développements au sein de Geant4-DNA et de Geant4 seront donc nécessaires. Cependant, sans pour autant prendre en compte la structure 3D de l'ADN, nous proposons avec ce prototype une approche rudimentaire d'interaction radicaux-ADN.

La modélisation de l'ADN proposée avec ce prototype est minimaliste. Elle ne s'attache pas à la structure 3D de la molécule. La seule information nécessaire à la représentation de l'ADN est la densité de ses sous-éléments (adenine, thymine, guanine, cytosine, sucre-phosphate et l'eau) au sein du noyau et la densité totale du noyau. La densité totale du noyau est fixée comme étant égale à celle de l'eau. Le nombre total de bases B de l'ADN humain est approximativement connu. De même, la proportion de bases GC contenue dans le génome a été déterminée lors du premier séquençage de l'ADN [Lander *et al.*, 2001]. Il s'est avéré que ce rapport est environ égal à 60 % (AT) contre 40 % (GC). A partir de ces considérations, nous avons déduit le nombre de chacune des bases. Par ailleurs, nous avons fixé le nombre de groupements sucre-phosphate égal au nombre total de bases afin de prendre également en compte les interactions radicaux-sucre.

Les différentes vitesses de réaction sont présentées dans le Tableau 4.3. Ces vitesses sont introduites dans le processus d'interaction entre molécules et milieu continu. La concentration des bases et du sucre est déduite à partir de la densité du matériau en cours, elle-même fixée en fonction du nombre total de bases dans le noyau. En utilisant cette densité de base, la simulation est menée sur une petite échelle, dans notre cas nous avons choisis une cube de 5 μm de côté.

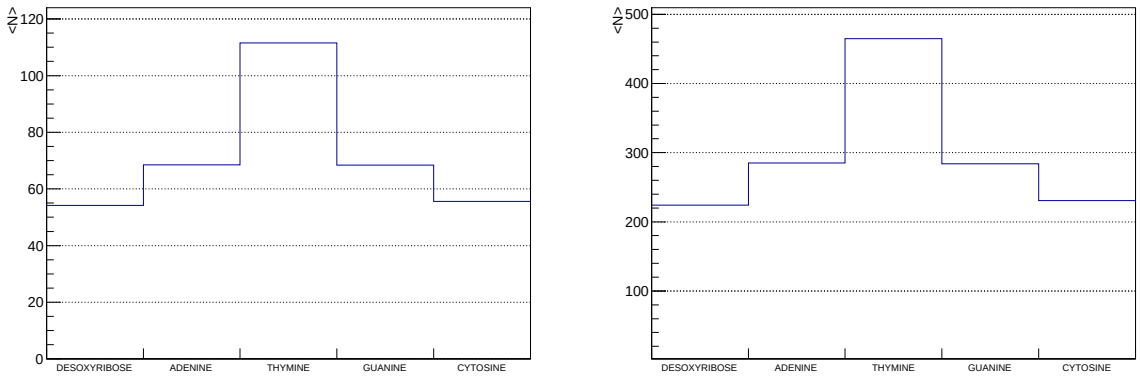


Figure 4.14.: Nombre moyen de réactions entre produits radiolytiques et composants biologiques, dans le cas d'une cible de 5 μm, tous radicaux confondus. A gauche : protons de 50 MeV. A droite : protons de 10 MeV.

Les résultats obtenus sont présentés sur les Figure 4.14 et Figure 4.15. D'après notre simulation, la composante biologique la plus attaquée, est la thymine. Cette observation découle de la manière dont le milieu biologique a été simulé. D'une part, la densité en thymine (et d'adénine) est supérieur à celle des autres composantes simulées. D'autre part, les vitesses de réactions entre la thymine et les principaux radicaux (hydroxyle et électron solvaté) sont importantes (et supérieures à celles de l'adénine). Les fréquences des

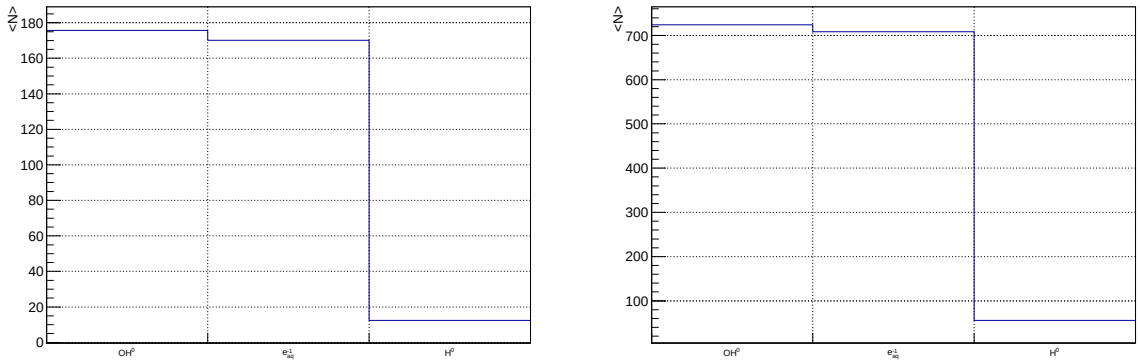


Figure 4.15.: Nombre moyen d'attaques des composants biologiques par les produits radiolytiques, dans le cas d'une cible de 5 μm, toutes cibles confondues. A gauche : protons de 50 MeV. A droite : protons de 10 MeV.

attaques chimiques sur l'adénine et sur la cytosine sont du même ordre de grandeur. En effet, bien que la densité en adénine soit plus importante, les vitesses de réactions entre les radicaux et la cytosine, viennent contre-balancer la plus faible densité de la cytosine. Inversement, bien que le désoxyribose soit l'une des espèces chimiques majoritaires, du fait de ses vitesses de réactions avec les radicaux, il subit moins d'attaques. Les résultats auraient été complètement différents pour une autre composition de milieu (exemple : plasmide).

Sur la Figure 4.15, nous présentons la fréquence des attaques pour chacun des radicaux simulés. Naturellement, du fait de leur fort rendement, l'hydroxyle et l'électron solvaté sont les espèces les plus agressives.

La tendance globale des résultats pour des protons de 50 MeV et des protons de 10 MeV, ne semble pas varier et montre une relation de proportionnalité d'un facteur 4, soit à peu près le rapport entre l'énergie déposée moyenne à 10 et 50 MeV.

Bien sûr cette modélisation est simpliste. La structure 3D de l'ADN implique que les radicaux doivent pouvoir se déplacer le long des sillons de l'ADN afin d'interagir avec les bases. Aussi certaines bases sont plus exposées que d'autres. Nous parlons alors d'accessibilité de la base. Certains Monte-Carlo simulent de petits fragment d'ADN uniquement pour étudier l'accessibilité des bases en fonction de leur position. Par ailleurs, le désoxyribose, du fait de sa localisation sur la partie extérieure de l'ADN, *pourrait* subir plus de dommages que les bases elles-même.

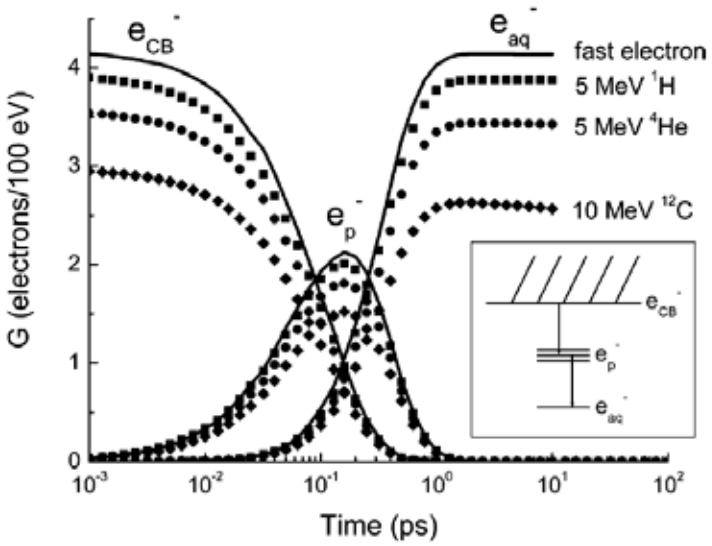


Figure 4.16.: Dépendance en LET du rendement des électrons solvatés obtenue par Pimblott et Laverne en prenant en compte la recombinaison géminée. (source : Laverne *et al.* [2005])

4.5. Conclusions

Les électrons secondaires sont impliqués aussi bien dans la distribution des dépôts autour de la trace principale que dans la génération des électrons solvatés. La thermalisation puis la solvatation des électrons sont des phénomènes toujours discutés. D'après certains auteurs, la thermalisation ne serait pas un phénomène continu mais présenterait une discrétisation de l'énergie où les électrons passant du continuum d'énergie vers un état de type-p puis un état de type-s. Ce type de thermalisation n'est pas simulé dans la plupart des Monte-Carlo qui effectuent un seul pas de thermalisation lorsque l'électron atteint une énergie inférieure au premier niveau d'excitation de la molécule d'eau. Seulement, comme nous l'avons vu, cette approche ne prend pas en compte ni la capture de l'électron par attachement dissociatif qui augmente significativement le rendement des radicaux hydroxyles, ni la capture de l'électron par une molécule d'eau ionisée (recombinaison géminée).

La recombinaison géminée n'a pas été incluse dans notre simulation. Or, il est possible que l'impact de ce processus de capture augmente avec le LET. En effet, les ionisations étant plus rapprochées, les électrons de faible énergie dont le parcours est relativement faible ont une plus grande probabilité d'être capturé par une molécule d'eau ionisée environnante (recombinaison géminée). L'écart réduit entre les dépôts augmenterait l'effet du champ coulombien des molécules d'eau ionisées. C'est ce que tend à montrer le résul-

tat de simulation obtenu récemment par Pimblott et Laverne. Les auteurs, qui semblent inclure une thermalisation discrétisée, ont montré que le rendement des électrons solvatés diminue avec le LET de la particule initiale. Sans la prise en compte de la recombinaison géminée, nos simulations ne présentent pas d'aussi grandes fluctuations lorsque le LET varie. Malheureusement, le détail du traitement des électrons de faible énergie n'est pas explicité.

Les processus physico-chimiques et chimiques de Geant4-DNA ont été appliqués à plusieurs cas d'irradiation. Dans le cas des électrons incidents de 1 MeV, les rendements observés ont été comparés à ceux disponibles dans la littérature. Le code que nous avons choisi pour référence est PARTRAC dont l'accord avec nos résultats est d'environ 10 %.

Parallèlement, nous avons étudié l'effet de l'énergie et du LET des protons sur les rendements radiochimiques de l'ensemble des molécules simulées. Contrairement à l'idée générale admise, nous observons que les rendements primaires à une picoseconde ne sont pas constants, mais dépendent de l'énergie incidente de la particule. En fonction de l'allure des rendements, nous avons pu émettre une classification des produits radiolytiques : espèces précoces et transitoires, espèces tardives et transitoires, espèces tardives et "saturantes". Nous avons émis l'hypothèse qu'à haut LET et en prenant en compte des réactions moins probables, le rendement de certains éléments de la dernière catégorie pourrait en réalité ne pas saturer.

Par ailleurs, nous avons étudié la distribution du nombre de molécules en fonction de l'énergie déposée. Une tendance linéaire a été constatée. Nous avons montré que le rendement radiochimique est une première approximation du coefficient directeur de cette droite. A partir de nos calculs, nous avons proposé une méthode pour estimer une grandeur significative du rendement radiochimique par simulation Monte-Carlo.

D'après nos calculs, il semblerait que la dispersion des rendements diminue lorsque le LET augmente. Nous supposons que cet effet résulte de la forte concentration en molécules. Ce résultat est à prendre avec précaution car tous les processus ne sont pas inclus (diffusion élastique du proton, recombinaison géminée). Cependant, si ce résultat se confirmait, il serait intéressant de comparer la distribution des rendements obtenus par l'approche stochastique à ceux obtenu soit l'approche analytique dont la distribution est conditionnée uniquement par le traitement stochastique de la phase physique, soit par une approche similaire à celle de l'algorithme de Gillespie.

Energie	$\alpha(1\,ps)$ ***[molecules/100 eV]***	$\alpha(1\,ns)$ ***[molecules/100 eV]***	$\alpha(100\,ns)$ ***[molecules/100 eV]***
50 MeV	5.0 ± 0.9	3.8 ± 1	2.6 ± 1
500 keV	5.5 ± 0.1	2.6 ± 0.3	0.7 ± 0.2

Table 4.2.: Coefficient directeur des droites représentatives du nombre de molécules en fonction de l'énergie déposée, en fonction du temps.

$k\,(\times 10^{10}\ dm^3 \cdot L^{-1} \cdot s^{-1})$	°OH	e_{aq}	H°
Adénine	0.61	0.90	1×10^{-2}
Thymine	0.61	1.30	9.2×10^{-3}
Guanine	0.92	1.40	0
Cytosine	0.64	1.80	5.7×10^{-2}
Désoxyribose	0.29	1.7×10^{-3}	2.9×10^{-3}

Table 4.3.: Vitesses de réaction entre radicaux et ADN.

Bibliographie

F. Ballarini *et al.* : Stochastic aspects and uncertainties in the prechemical and chemical stages of electron tracks in liquid water : a quantitative analysis based on Monte Carlo simulations. *Radiat Environ Biophys*, 39(3):179–188, septembre 2000. ISSN 0301-634X. 170

W. G. Burns et H. E. Sims : Effect of radiation type in water radiolysis. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1 : Physical Chemistry in Condensed Phases*, 77(11):2803–2813, 1981. ISSN 0300-9599. 179

Gireg Desmeulles : *Réification des interactions pour l'expérience in virtuo de systèmes biologiques multi-modèles.* Thèse de doctorat, Université de Bretagne Occidentale, 2006. URL http://hal.archives-ouvertes.fr/docs/00/14/26/97/PDF/these_gd.pdf. 180

D. Djamai, H. Oudira et A. Saifi : Application d´un modèle hybride à l´étude des dommages radio-induits par un faisceau d´électrons sur la molécule d´adn dans son environnement. *Radioprotection*, 43(3):357–387, 2008. URL http://dx.doi.org/10.1051/radiopro:2008005. 178, 182

A. J. Elliot, M. P. Chenier et D. C. Ouellette : Temperature dependence of g values for H2O and D2O irradiated with low linear energy transfer radiation. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 89(8):1193–1197, 1993. ISSN 0956-5000. 179

M. A. Gibson et J. Bruck : Efficient Exact Stochastic Simulation of Chemical Systems with Many Species and Many Channels. *The Journal of Physical Chemistry A*, 104 (9):1876–1889, mars 2000. ISSN 1089-5639. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp993732q. 180

D. T. Gillespie : Stochastic simulation of chemical kinetics. *Annual review of physical chemistry*, 58:35–55, janvier 2007. ISSN 0066-426X. 180

DT Gillespie : A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *Journal of computational physics*, 22:403–434, 1976. URL http://web.mit.edu/endy/www/scraps/signal/JCompPhys(22)403.pdf. 180

Michael Klann, Arnab Ganguly et Heinz Koeppl : Hybrid spatial Gillespie and particle tracking simulation. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 28(18):i549–i555, septembre 2012. ISSN 1367-4811. 180

M. S. Kreipl, W. Friedland et H. G. Paretzke : Time- and space-resolved Monte Carlo study of water radiolysis for photon, electron and ion irradiation. *Radiation and Environmental Biophysics*, 48(1):11–20, février 2009b. ISSN 1432-2099. 179

E. S. Lander *et al.* : Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409 (6822):860–921, février 2001. ISSN 0028-0836. 183

J. A. Laverne, I. Stefanić et S. M. Pimblott : Hydrated electron yields in the heavy ion radiolysis of water. *The journal of physical chemistry. A*, 109(42):9393–401, octobre 2005. ISSN 1089-5639. 185

C. Martin : *Modélisation des dommages radioinduits sur l'ADN : Prise en compte des radicaux libres et des réparations primaires*. Thèse de doctorat, CPAT, Université de Toulouse, 2003. 182

J. Meesungnoen, J.-P. Jay-Gerin et A. Filali-Mouhim : Low-energy electron penetration range in liquid water. *Radiation research*, 158:657–660, novembre 2002. 162, 163

C. E. Melton : Cross Sections and Interpretation of Dissociative Attachment Reactions Producing OH^-, O^-, and H^- in H2O. *The Journal of Chemical Physics*, 57(10):4218, mars 1972. ISSN 00219606. 161

C. A. Naleway, M. C. Sauer, C. D. Jonah et K. H. Schmidt : Theoretical Analysis of the LET Dependence of Transient Yields Observed in Pulse Radiolysis with Ion Beams. *Radiation Research*, 77(1):47–61, janvier 1979. ISSN 0033-7587. 179

M. Spotheim-Maurizot et M. Davidkova : Radiation damage to dna in dna-protein complexes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 711(1-2):41–48, 2011. ISSN 0027-5107. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0027510711000261. From chemistry of DNA damage to repair and biological significance. Comprehending the future. 182

H. Tomita, M. Kai, T. Kusama et A. Ito : Monte Carlo simulation of DNA strand-break induction in supercoiled plasmid pBR322 DNA from indirect effects. *Radiation and Environmental Biophysics*, 36:235–241, 1998. ISSN 0301-634X. URL http://dx.doi.org/10.1007/s004110050077. 10.1007/s004110050077. 182

S. Uehara et H. Nikjoo : Monte Carlo simulation of water radiolysis for low-energy charged particles. *Journal of radiation research*, 47(1):69–81, mars 2006. ISSN 0449-3060. 170

5. Aspects expérimentaux

Sommaire

5.1. Introduction 195
5.2. Spectroscopie pour l'analyse moléculaire 195
5.2.1. Etats d'énergie d'une molécule 195
5.2.2. Spectroscopie d'absorption 197
5.2.3. Spectroscopie de fluorescence 197
5.3. Méthodes d'irradiation 198
5.3.1. Radiolyse à l'état quasi-stationnaire 198
5.3.2. Radiolyse pulsée 198
5.4. Détection indirecte 198
5.4.1. Technique de la transformée inverse de Laplace 199
5.4.2. Technique du temps de demi-vie 208
5.5. Détection directe 212
5.5.1. Electron solvaté 212
5.5.2. Hydroxyle 219
5.6. Conclusions 221
Bibliographie 225

5.1. Introduction

Afin d'étudier la cinématique d'une réaction ou d'une espèce, plusieurs méthodes d'irradiation, mais aussi d'analyse sont employées. Une des techniques d'irradiation repose depuis le milieu du 20ème siècle, sur l'utilisation d'accélérateurs de particules comme outils pour la radiolyse. Les premières installations, essentiellement des faisceaux d'électrons, furent utilisées pour l'**irradiation continue**. Puis, dans les années 1960, le développement de la **radiolyse pulsée** à la nanoseconde puis à la picoseconde permit d'étudier la cinétique des espèces chimiques et de leurs réactions à des échelles de temps de plus en plus brèves. Avec le progrès technologique, des techniques modernes basées sur des lasers femtosecondes permettent de remonter aux processus primaires d'apparition des produits radiolytiques et à leur recombinaison.

Après un bref rappel des principes de **spectroscopie d'absorption et de fluorescence**, nous présenterons les principales méthodes d'irradiation utilisées pour l'étude de la chimie sous irradiation. Puis, nous introduirons quelques techniques expérimentales de **détection indirecte puis directe** des espèces radiolytiques. Nous nous intéresserons exclusivement aux méthodes employées pour étudier l'électron solvaté et le radical hydroxyle.

5.2. Spectroscopie pour l'analyse moléculaire

La spectroscopie désigne l'étude d'un phénomène physique par l'analyse d'un spectre énergétique ou se ramenant à une énergie (fréquence, longueur d'onde, masse ...). Le principe de spectroscopie regroupe plusieurs techniques expérimentales qui s'appliquent à un large éventail de la physique (astrophysique, chimie, physique atomique, biophysique ...). En analyse moléculaire, les expériences de spectroscopie mais aussi d'imagerie par fluorescence sont basées sur l'excitation électronique des molécules par un rayonnement électromagnétique non ionisant de longueur d'onde connue. Les analyses qui en découlent, se déclinent en deux catégories : il peut s'agir de spectroscopie d'absorption où l'on cherche à quantifier la quantité de lumière absorbée pour en déduire la concentration ou la présence d'un soluté par exemple, ou alors de la spectroscopie de fluorescence où la lumière réémise par l'échantillon est analysée.

5.2.1. Etats d'énergie d'une molécule

A l'état fondamental, une molécule possède un spin nul, nous parlerons d'état singulet. En effet, d'après le principe de Pauli, chacune des orbitales n'admet au maximum que deux électrons de spins opposés.

Une molécule ne peut absorber un photon que si son énergie correspond à la transition entre deux niveaux d'énergie. Pour obtenir la transition d'un électron d'une orbitale d'énergie E_1 vers une orbitale d'énergie E_2 , le photon doit posséder une énergie :

$$\Delta E = E_2 - E_1 = h \cdot \nu_{1\to 2} = h \cdot \frac{c}{\lambda_{1\to 2}}$$

Par conséquent, seuls les photons à des longueurs d'ondes précises seront absorbés. Une molécule peut alors être caractérisée par un spectre d'absorption. La transition d'un électron vers une orbitale de plus haute énergie conduit à un état instable dont la durée de vie peut aller jusqu'à quelques nanoseconde. Le retour à un état de plus faible énergie est orchestré par une série de réactions dont éventuellement l'émission de photons de fluorescence (en quelques nanosecondes) ou de phosphorescence (quelques microsecondes).

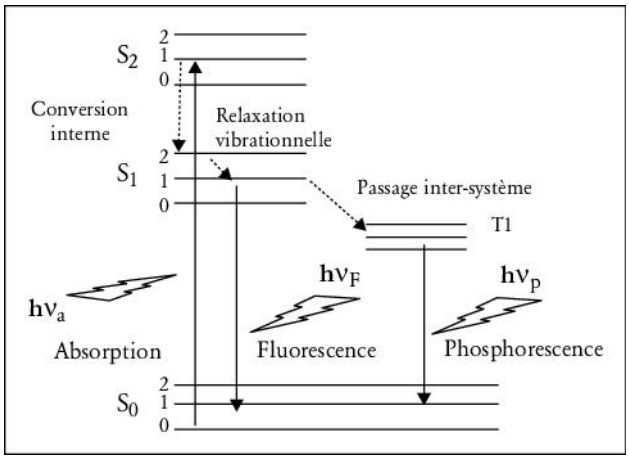


Figure 5.1.: Diagramme de Jablonski des phénomènes d'absorption, de fluorescence et de phosphorescence (source : Matthews et Favard [2007])

La transition entre différents niveaux électroniques est illustrée par le diagramme de Jablonski, Figure 5.1. Les différents niveaux électroniques représentés sont :

- S_0 est l'état "singulet" fondamental
- S_1 et S_2 sont des états singulet excités
- T_1 est un état triplet, correspondant à une molécule avec deux électrons de spins parallèles et non appariés. Cet état est accessible depuis un niveau singulet de plus haute énergie et correspond à une conversion de l'état de spin d'un électron initialement apparié.

Chaque niveau singulet ou triplet peut être subdivisé en niveaux d'énergies vibrationnelle et rotationnelle.

5.2.2. Spectroscopie d'absorption

La spectrométrie d'absorption est une méthode d'analyse chimique. L'absorbance (aussi appelée densité optique) est définie comme la capacité d'un matériau à absorber la lumière le traversant. Pour une longueur d'onde λ, elle est donnée par :

$$A_\lambda = \log_{10}\left(\frac{I_0}{I_t}\right)$$

où $\boldsymbol{I_0}$ est l'intensité initiale du signal lumineux avant la traversée du matériau et $\boldsymbol{I_t}$ l'intensité du signal transmis. L'absorbance est une grandeur sans unité qui peut être utilisée pour quantifier la concentration d'un soluté par la loi de Beer-Lambert :

$$A_\lambda = \epsilon_\lambda \cdot L \cdot [M] \tag{5.1}$$

où $\boldsymbol{\epsilon_\lambda}$ est le coefficient d'extinction molaire (ou d'absorption moléculaire) exprimé en $[\mathrm{m}^2 \cdot \mathrm{mo}l^{-1}]$, $\mathbf{L}$ est l'épaisseur de la solution traversée [m] et $[\boldsymbol{M}]$ est la concentration du soluté $[\mathrm{mol} \cdot m^{-3}]$.

Par conséquent, pour une longueur d'onde et un coefficient d'extinction molaire connus, en mesurant le rapport entre l'intensité initiale et l'intensité transmise à travers l'échantillon, il est possible de déterminer la concentration d'une espèce chimique.

5.2.3. Spectroscopie de fluorescence

La fluorescence est l'émission de lumière par un objet recevant un rayonnement électromagnétique. Contrairement à la phosphorescence, ce phénomène s'arrête rapidement après l'excitation de l'objet. Il fut observé pour la première fois dans les années 1850 par George Stokes. Il montra que des composés excités à une longueur d'onde dans le domaine de l'UV émettaient dans le domaine du visible. En effet, la longueur d'émission est toujours inférieure à la longueur d'onde d'absorption. Ceci résulte de la dissipation de l'énergie dans les transitions internes des électrons entre niveaux d'énergie et de la réorientation des moments dipolaires des molécules du solvant.

En mesurant l'intensité de fluorescence, il est également possible d'estimer la concentration $[M]$ du composé fluorescent :

$$I_{\lambda_f} = 2,3 \cdot R_{\lambda_0 \to \lambda_f} \cdot \epsilon_{\lambda_0} \cdot I_{\lambda_0} \cdot L \cdot [M]$$

où $\boldsymbol{I_{\lambda_0}}$ est l'intensité incidente, $\boldsymbol{I_{\lambda_f}}$ l'intensité de fluorescence, $\boldsymbol{\epsilon_{\lambda_0}}$le coefficient d'extinction molaire du composé M, $\boldsymbol{L}$ la longueur traversée par le rayonnement incident, et $\boldsymbol{R_{\lambda_0 \to \lambda_f}}$, le rendement quantique qui correspond à la la fraction de molécules excitées qui émettent un photon ($R_{\lambda_0 \to \lambda_f} = \frac{I_a}{I_{\lambda_f}}$ où I_a est l'intensité absorbée : $I_a = I_{\lambda_0} - I_t$).

5.3. Méthodes d'irradiation

5.3.1. Radiolyse à l'état quasi-stationnaire

La radiolyse à l'état quasi-stationnaire (ou radiolyse continue) est la méthode d'irradiation la plus ancienne. L'échantillon est irradié de façon continue sur un laps de temps donné (allant de la minute à l'heure), sélectionné en fonction de la dose choisie. Un grand nombre de radicaux est donc généré. En revanche, du fait de leur forte réactivité, leur concentration instantanée demeure relativement faible (d'où le terme quasi-stationnaire). Il n'est donc pas facile d'identifier directement ces espèces. Par conséquent, la mesure des radicaux n'est pas effectuée en temps réel.

L'analyse, effectuée uniquement après irradiation, revient à doser les produits stables formés. Ils peuvent être issus de l'effet direct de la radiolyse ou de la réaction entre un radical et un soluté (comme par exemple, dans le cas de l'utilisation de scavengers). Dans ce type d'étude, la stabilité du produit final est une propriété essentielle à la fiabilité de l'analyse.

5.3.2. Radiolyse pulsée

Contrairement à la radiolyse à l'état quasi-stationnaire, la radiolyse pulsée, initiée au début des années 50, consiste à irradier l'échantillon de façon discontinue afin d'en étudier les réactions en chaines extrêmement rapides entre produits transitoires. Elle connut de réels progrès dans les années 60 avec le développement de l'électronique rapide. La méthode est de délivrer une forte de dose dans un temps extrêmement bref de la nanoseconde jusqu'à la femtoseconde. Parfois, l'échantillon irradié est un liquide en circulation ce qui permet d'en renouveler la matière et d'éliminer les résidus radiolytiques entre deux pulses. Du fait de la forte dose, la concentration initiale des radicaux est très élevée, devenant détectable. La radiolyse pulsée permet alors d'en suivre l'évolution au cours du temps. La mesure est effectuée en ligne par spectroscopie.

En effet, le faisceau responsable de l'irradiation (dit "pompe") est généralement couplé à un laser (dit "sonde") de longueur d'onde déterminée permettant le suivi en "temps réel" d'une espèce chimique ciblée dont la durée de vie est généralement très courte, de l'ordre de la pico- à la nanoseconde.

5.4. Détection indirecte

L'idée commune aux techniques de détection indirecte est d'utiliser un scavenger prompt à réagir avec une espèce chimique d'intérêt. Plutôt que d'étudier la cinématique de l'espèce

radiolytique en question, c'est la cinétique du composé stable formé par la réaction entre l'espèce radiolytique et le scavenger qui est analysée. Parmi ces méthodes, nous allons d'abord présenter celle de la transformée inverse de Laplace puis une méthode basée sur l'analyse du temps de demi-vie de la réaction entre un scavenger et une espèce radiolytique.

La concentration d'une espèce M soumis à un scavenger suit une loi exponentielle de décroissance dont la durée de vie est l'inverse du pouvoir scavenger (introduit au chapitre 2) : $s = k_S[S]$.

5.4.1. Technique de la transformée inverse de Laplace

Cette méthode, traditionnellement employée en radiolyse à l'état quasi-stationnaire, consiste à déterminer l'évolution temporelle de la concentration d'une espèce moléculaire à partir d'une succession de mesures de concentrations non résolue en temps en présence de scavengers. Nous allons brièvement introduire son formalisme puis nous présenterons quelques applications.

5.4.1.1. Formalisme

L'approche a été introduite par Monchick [1956] à la fin des années 50 en établissant une relation entre l'évolution temporelle de la recombinaison d'une espèce M avec une espèce I en absence de scavenger :

$$M + I \rightarrow ...$$

et le rendement à long terme de la réaction entre l'espèce M (ou I) et un scavenger S :

$$M + S \rightarrow Q$$

La solution est supposée ne contenir aucun autre soluté. La concentration en molécules M répond à l'équation de Smoluchowski-Debye :

$$\frac{\partial c_M}{\partial t} = D\nabla \cdot \left(\overrightarrow{\nabla} - \beta \overrightarrow{F}\right) \cdot c_M - k_S[S] \cdot c_M \tag{5.2}$$

où $\boldsymbol{\overrightarrow{F}}$ est la force d'attraction exercée entre l'espèce M et l'espèce I et $\boldsymbol{k_S[S] \cdot c_M}$ est un terme de disparition de la molécule M par réaction avec le scavenger.

Nous exprimons $c_M(\vec{r}, t)$ comme :

$$c_M(\vec{r}, t) = c_M^0(\vec{r}, t) \cdot \exp\left(-s \cdot t\right)$$

où $\boldsymbol{s}$ est le pouvoir scavenger ($s = k_s[S]$). Après substitution, il apparaît que la résolution de l'équation (5.2) passe donc par la détermination de c_M^0 , solution de l'équation de

Smoluchowski-Debye en absence de radicaux :

$$\frac{\partial c_M^0}{\partial t} = D\nabla \cdot \left(\overrightarrow{\nabla} - \beta \overrightarrow{F}\right) \cdot c_M^0$$

Si l'on considère que d'une part, seule la réaction entre les molécules M et le scavenger est possible (pas de réaction en compétition) et que d'autre part, la concentration initiale des molécules Q est nulle :

$$\begin{aligned}[Q](t=\infty) &= k_S[S] \cdot \int_0^\infty dt \int_V c_M(\vec{r},t)dV \\ &= s \cdot \int_0^\infty dt \exp\left(-s \cdot t\right) \int_V c_M^0(\vec{r},t)dV\end{aligned}$$

La vitesse de réaction k_S est supposée indépendante du temps.

Note : Dans le cas où la vitesse est dépendante du temps (dans la théorie de Noyes par exemple), une substitution est proposée par les auteurs de [Green et Pimblott, 1991].

Notons $c_0(t)$, la concentration de molécules M présentes dans la solution après un temps t :

$$c_M^0(t) = \int_V c_M^0(\vec{r},t)dV$$

La concentration en molécules Q s'écrit donc :

$$[Q](t=\infty) = s \cdot \int_0^\infty \exp\left(-s \cdot t\right) \cdot c_M^0(t)dt \tag{5.3}$$

Rappelons que le rendement radiolytique peut être défini comme le rapport de la concentration par l'énergie déposée et peut être exprimé en 100eV^{-1} ou en mol.J^{-1}. Aussi d'après l'équation (5.3), le rendement radiolytique à long terme de l'espèce G en fonction de la concentration du scavenger S est donné par une transformée de Laplace :

$$G_Q([S]) = s \cdot \int_0^\infty \exp\left(-s \cdot t\right) \cdot G_M(t)dt$$

Il suffirait donc de déterminer le rendement radiolytique pour plusieurs concentrations du scavenger afin de remonter au rendement dépendant du temps de l'espèce radiolytique. En pratique, la forme empirique généralement utilisée pour étudier l'influence de

la concentration des scavengers sur le rendement radiolytique est du type :

$$G_M^{obs}([S]) = G_{esc} + (G_0 - G_{esc})F([S]) \tag{5.4}$$

- où $\boldsymbol{G_M^{obs}}$ est le rendement apparent (où la molécule réellement détectée est l'espèce Q) à l'équilibre et à long terme de l'espèce radiolytique M en présence de scavengers,
- $\boldsymbol{G_0}$ est le rendement initial de l'espèce M en absence de scavengers,
- $\boldsymbol{G_{esc}}$, son rendement terminal ($t \to \infty$) en absence de scavengers (dans l'eau pure, $F([S])$ est nulle et G_M^{obs} est égale à G_{esc}).

La fonction $\boldsymbol{F([S])}$ décrit la fraction de paires $M + S$ ayant réagi après un laps de temps suffisamment long.

Après l'ajout d'un scavenger S du soluté M de constante de vitesse k_S, la probabilité qu'une molécule M ait réagi avec le scavenger après un temps t est :

$$P(t) = 1 - \exp\left(-k_S[S] \cdot t\right)$$

la fraction de molécules M de ces réactifs n'ayant pas réagi avec l'espèce I durant l'intervalle dt (t→dt) et ce, en l'absence de scavenger, est $f(t) \cdot dt$. Donc après le temps t, la probabilité de molécules M présentes est :

$$F(t) = \int_0^t f(x)dx = \frac{\int_0^t c_0(x)dx}{c_0(0)}$$

La fonction $F([S])$ s'exprime donc comme :

$$F([S]) = 1 - \int_0^\infty \exp\left(-k_S[S] \cdot t\right) \cdot f(t)dt$$

Nous constatons que $f(t)$ est donc la transformée inverse de Laplace de la fonction $1 - F([S])$:

$$\int_0^\infty \exp\left(-k_S[S] \cdot t\right) f(t)dt = 1 - F([S])$$

En connaissant $F([S])$, il est donc possible de déterminer $f(t)$. A partir des mesures de $G_M^{obs}([S])$ pour différentes concentrations du scavengers, l'ajustement numérique de l'équation (5.4), pour une forme donnée de la fonction $F([S])$, permet d'en estimer les différents paramètres. En réalisant la transformée inverse de $1 - F(S)$, il est possible de remonter à la fonction $F(t)$ puis de déterminer le rendement radiolytique dépendant du

temps :

$$G_M(t) = G_{esc} + (G_0 - G_{esc})F(t)$$

Les paramètres G_0 et G_{esc} peuvent éventuellement être connus a priori et donc fixés en amont de l'ajustement ou ajustés au même titre que les paramètres constituants $F([S])$.

L'une des difficultés majeures de la transformée de Laplace réside dans le choix du scavenger. Le scavenger idéal devrait répondre à ces critères :
– Il est parfaitement soluble,
– Il n'interagit pas avec d'autres composés,
– Le produit de la réaction est facilement mesurable,
– La réaction est extrêmement rapide, contrôlée par la diffusion.
Par ailleurs, la vitesse de réaction entre le scavenger et le soluté doit être bien déterminée. Lorsque ce n'est pas le cas, l'erreur se propage jusqu'à la détermination des rendements temporels [Pimblott *et al.*, 1996].

5.4.1.2. Application : mesure du rendement de l'hydroxyle

Les travaux que nous allons présenter, ont principalement été menés par J.A. LaVerne et S.M. Pimblott, publiés dans une série d'articles [LaVerne, 1989, Pimblott et LaVerne, 1992, LaVerne, 2000]. Dans le cas du radical hydroxyle, l'acide formique HCOOH est le scavenger le plus couramment utilisé.

La réaction entre l'acide formique et l'hydroxyle arrache un hydrogène à l'acide, le convertissant en un radical carboxyle (cf. Tableau 5.1). Le radical peut alors rapidement réagir avec une molécule de dioxygène présente dans le milieu dégageant du dioxyde de carbone, gaz pouvant être identifié par spectroscopie de masse. Le nombre de réactions est donc quantifié par le taux de CO_2 détecté.

Réactions	**Vitesse de réaction** [**Buxton *et al.*, 1988**] $(M^{-1}s^{-1})$
$OH + HCOOH \rightarrow H_2O + HCOO^{\cdot}$	$1.3 \cdot 10^8$
$HCOO^{\cdot} + O_2 \rightarrow HO_2 + CO_2$	$1.0 \cdot 10^{10}$
$H + HCOOH \rightarrow H_2 + HCOO^{\cdot}$	$4.4 \cdot 10^5$
$e^-_{aq} + HCOOH \rightarrow HCOOH^-$	$1.4 \cdot 10^8$

Table 5.1.: Réactions principales entre l'acide formique utilisé comme scavenger du radical hydroxyle et les espèces radiolytiques

Afin d'éviter la capture de l'acide formique par un atome d'hydrogène, ce qui augmenterait le rendement apparent de l'hydroxyle, l'eau est saturée en dioxygène. L'électron solvaté

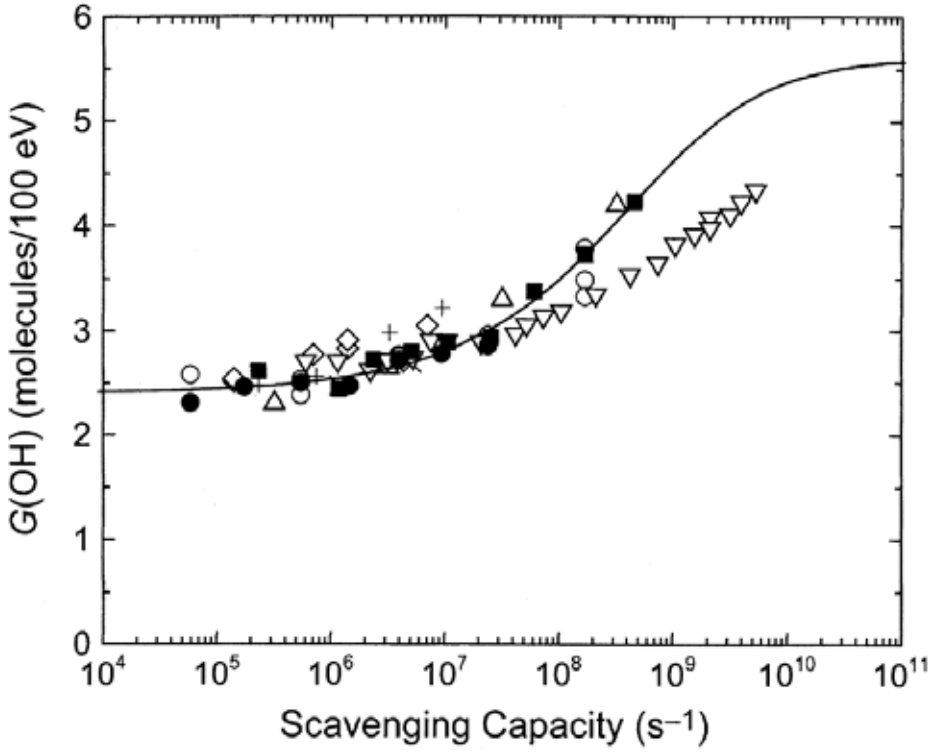


Figure 5.2.: Le rendement radiolytique du radical hydroxyle en fonction du pouvoir scavenger (source : LaVerne [2000]) de l'acide formique ((■)[LaVerne, 2000], (○)[Hart, 1954], (x)[LaVerne, 1988], à pH 1.3 : (◇)[LaVerne, 2000], à pH 7 : (+)[Draganic, 1969]) ; de l'acide formique contenant de l'acide sulfurique en additif à hauteur de 2 mmol (●)[LaVerne, 2000] ; de l'ion formiate (△) [Burns et Sims, 1981] ; du ferrocyanide (∇)[Schuler et Behar, 1983]. La courbe en trait plein représente le résultat obtenu après ajustement numérique de (■).

peut également réagir avec l'acide formique mais le produit, l'ion formiate $HCOOH^-$, en réagissant avec O_2, reforme de l'acide formique et un ion O_2^-. Le résultat est donc équivalent à la capture d'un électron par une molécule de dioxygène et ne réduit que temporairement la concentration en HCOOH.

Le rendement radiolytique en fonction du pouvoir scavenger est présenté sur la Figure 5.2 [LaVerne, 2000]. La source de l'irradiation est le rayonnement gamma de la décroissance du ^{60}Co (1.17 et 1.33 MeV). D'après les auteurs, la dose par unité de temps est d'environ 306 Gy/min et les résultats correspondent à une dose d'environ 300 Gy correspondant à une minute d'irradiation. Nous constatons qu'en augmentant le pouvoir scavenger, le rendement apparent de l'hydroxyle augmente. En effet, lorsque la concentration augmente, le scavenger entre plus facilement en compétition avec la recombinaison entre espèces

radiolytiques, et permet ainsi de déterminer des rendements de plus en plus précoces. Les résultats obtenus en utilisant l'ion formiate sont plus élevés que ceux obtenus avec l'acide formique. Ceci est expliqué par le fait que l'ion formiate réagit plus facilement avec l'hydrogène, augmentant ainsi le rendement apparent de l'hydroxyle.

Le rendement apparent obtenu en présence de ferrocyanide $Fe(CN)_6^{4-}$ est inférieur à celui obtenu à partir de l'acide formique. La réaction entre l'hydroxyle et le ferrocyanide produit un ion ferricyanide :

$$OH + Fe(CN)_6^{4-} \rightarrow OH^- + Fe(CN)_6^{3-}$$

Cet ion est susceptible de réagir avec un électron solvaté du milieu :

$$Fe(CN)_6^{3-} + e_{aq}^- \rightarrow Fe(CN)_6^{4-} \qquad k = 3.1 \cdot 10^9\ M^{-1}s^{-1} \tag{5.5}$$

La vitesse de réaction de l'équation (5.5) étant particulièrement élevée, s'il est capturé par un électron solvaté, l'ion ferricyanide nouvellement formé ne pourra pas être détecté, abaissant ainsi le rendement apparent de l'hydroxyle.

Réactions	**Vitesse de réaction** [Buxton *et al.*, 1988] $(M^{-1}s^{-1})$
$^{\cdot}OH + HCOO^- - \rightarrow H_2O + COO^-$	$3.2 \cdot 10^9$
$^{\cdot}H + HCOO^- \rightarrow H_2 + COO^-$	$2.1 \cdot 10^8$

Table 5.2.: Réactions dues à l'utilisation de l'ion fromiate comme scavenger

Sur la Figure 5.3 sont reportés les mesures directes et indirectes du rendement de l'hydroxyle. Les mesures indirectes sont représentées en fonction du temps de demi-vie $\tau = \frac{\ln(2)}{s}$. Les auteurs de [LaVerne, 2000] ont constaté qu'à 200 ps, le rapport entre les mesures directes et les mesures indirectes est d'environ 12 %. En réduisant les mesures directes par ce rapport, l'ensemble des mesures semblent suivre une même tendance. Pourtant notons que la mesure directe, réalisée par les auteurs de [Jonah et Miller, 1977], fut obtenue avec un faisceau d'électrons de 20-22 MeV pulsé. La qualité de l'irradiation est donc bien différente de celle de la mesure indirecte.

5.4.1.3. Application : mesure du rendement de l'électron solvaté

Plusieurs mesures du rendement de l'électron solvaté ont été obtenues avec la technique de la transformée de Laplace à l'aide de différents scavengers. Le travail que nous avons choisi de présenter dans cette section est la détermination du rendement de l'électron solvaté pour différents LET de protons et d'ions (hélium et carbone) de différentes énergies. En

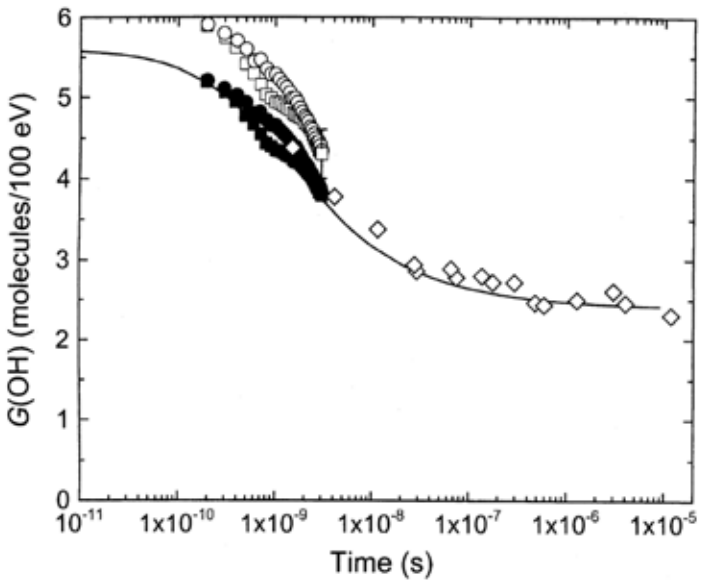


Figure 5.3.: Le rendement radiolytique de l'hydroxyle en fonction du temps après irradiation (source : LaVerne [2000]) obtenu par mesure directe (Jonah et Miller [1977] : □, Chernovitz et Jonah [1988] : ○) ; mesure directe ×0.88 (■,●) ; par mesure indirecte où l'acide formique est utilisé comme scavenger, dans ce cas de figure, l'abscisse correspond au temps de demi-vie des réactions avec le scavenger (LaVerne [2000] : ◇). La courbe en trait plein représente le résultat obtenu par transformée de Laplace.

particulier, la question posée par cette étude [Laverne *et al.*, 2005] est quelle est l'évolution des rendements à fort LET.

Le parcours des ions dans la matière est composé de deux régimes. Le premier régime, à une énergie suffisamment élevée (loin du pic de Bragg où l'essentiel des dépôts d'énergie est concentré), les interactions avec la matière sont distantes les unes des autres, le LET est relativement faible. La chimie est d'une certaine manière comparable à celle des électrons de haute énergie. Avec la perte de vitesse de l'ion et l'entrée de le domaine du pic de Bragg, les dépôts sont de plus en plus rapprochés, le LET augmente.

Habituellement, les simulations ne simulent qu'une portion de la trace incidente où l'énergie et le LET de la particule restent à peu près constants. De plus, les sections efficaces des ions ne sont pas calculées jusqu'à thermalisation mais jusqu'à quelques centaines de keV dans le meilleur des cas. A l'opposé, les rendements mesurés regroupent la totalité de la trace et sont donc une moyenne des deux régimes de LET. Comparer les résultats des Monte-Carlo à ceux obtenus par l'expérience est donc une opération délicate.

Les auteurs ont donc proposé d'extraire le rendement correspondant à une portion de la trace à partir du rendement moyenné. Pour cela, le rendement dépendant du pouvoir

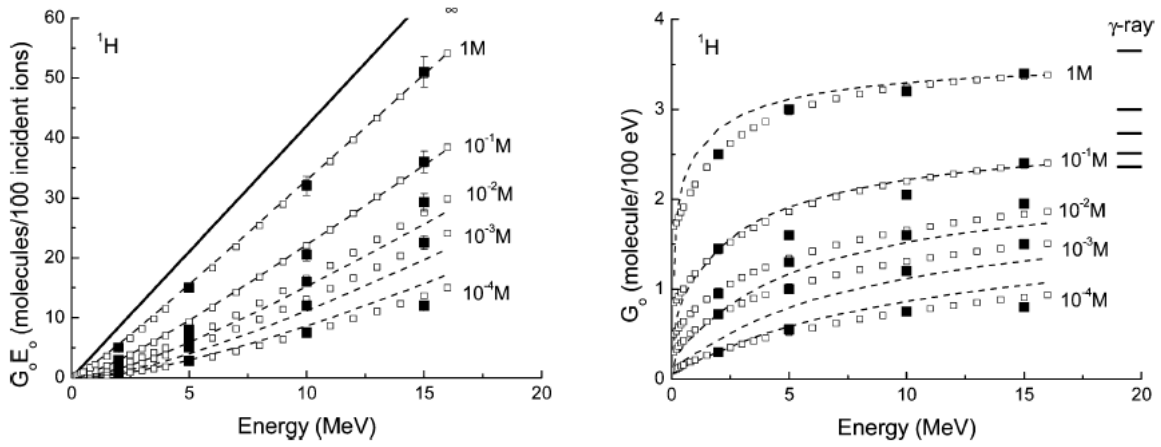


Figure 5.4.: Rendements de l'ion ammonium issus de la réaction entre l'électron solvaté et le scavenger. La radiolyse est initiée par un faisceau de protons. L'ajustement numérique (□) de la mesure (■) est comparé aux résultats obtenus par Monte-Carlo. La droite noire sur la figure à gauche représente la limite du rendement obtenu à partir des faisceaux d'électrons et de gamma. - (source : Laverne *et al.* [2005])

scavenger $G_0(s)$ est exprimé empiriquement en fonction de l'énergie initiale E_0 et de l'énergie où commence le domaine du pic de Bragg E_B :

$$G_0(s, E_0, E_B)E_0 = G_B E_0 + (G_\infty - G_B)(E_0 - E_B)F(s, E_0, E_B)$$

Les hypothèses sont :
– Dans le régime où le LET est faible, le rendement est limité par le rendement primaire G_∞ des électrons solvatés obtenus par les faisceaux d'électrons de haute énergie ;
– Dans le régime du pic de Bragg, le rendement a une réponse linéaire $G_B E_0$.
La forme choisie pour $F(s, E_0, E_B)$ est :

$$F(s, E_0, E_B) = \frac{a(E_0 - E_B)^m}{(1 + a(E_0 - E_B)^m)}$$

où $a(s)$ et $m(s)$ sont des paramètres à ajuster.

Les auteurs supposent qu'il est possible d'extraire le rendement d'un segment de la trace à partir de la dérivée G_i de $G(s, E_0, E_B)$. Ces concepts sont appliqués à la cinématique de l'électron solvaté par l'utilisation du glycylglycine en tant que scavenger :

$$\text{Glycylglycine} + e^-_{aq} + H_2O \rightarrow CH_2CONHCH_2CO_2^- + NH_4^+ + OH^-$$

Le rendement de l'ion ammonium est caractéristique de cette réaction. Dans le cas des protons, la Figure 5.4 présente le rendement en fonction de l'énergie et de la concentration

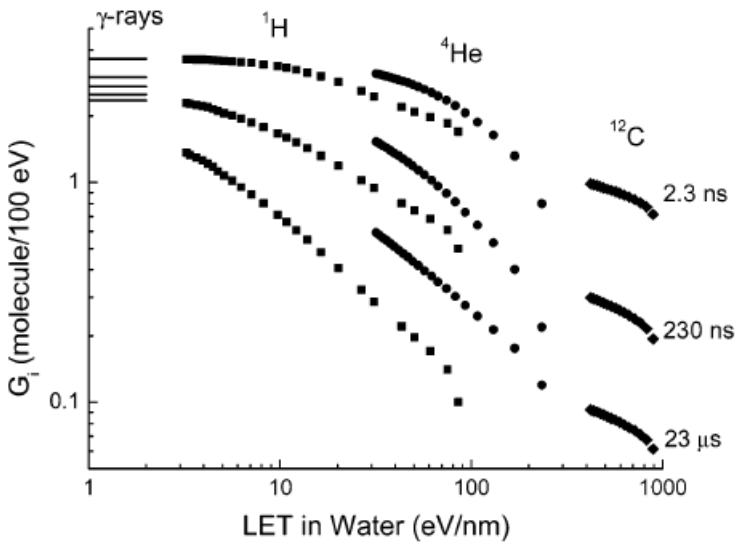


Figure 5.5.: Rendement de l'électron solvaté pour une portion de trace en fonction du LET. Le rendement est directement rapporté à sa valeur temporelle. (source : Laverne *et al.* [2005])

en glycylglycine. L'extraction du rendement en fonction du LET, Figure 5.5, montre que pour un même LET, les rendements obtenus sont différents selon le type d'ion considéré.

En comparant une série de mesures expérimentales, aux résultats de simulation pour différents types d'ions (proton, hélium et carbon), Laverne *et al.* [2005] observent que la divergence entre les simulations et l'expérience sur la détermination de G_0 devient plus importante lorsque la masse de l'ion (et donc le LET) augmente. Leurs hypothèses est que d'une part, les sections efficaces des ions les plus lourds peuvent manquer de précision. En effet, dans la plupart des Monte-Carlo, une extrapolation des sections efficaces des protons est réalisée pour les ions les plus lourds. D'autre part, lorsque la concentration des radicaux devient importante, les forces s'exerçant entre les réactifs peuvent être suffisamment intenses pour que l'approximation des paires indépendantes (la réaction se fait entre deux molécules isolées, ne subissant donc pas le champ de force d'autres molécules) sur laquelle repose implicitement la théorie de Smoluchowski-Noyes n'est plus valide.

5.4.1.4. Discussions

De nombreux rendements ont été étudiés par cette technique qui nécessite de prendre un certain nombre de précautions. En effet, il faut s'assurer que le scavenger puisse difficilement réagir avec d'autres solutés. Sans quoi, la concentration apparente de l'espèce étudiée a tendance à augmenter. Heureusement, pour une même qualité d'irradiation, le

recoupement des études effectuées avec différents scavengers, permettent de clarifier les éventuelles erreurs. Mais l'erreur systématique pour chacun des scavengers provient du choix de la fonction F(S) à ajuster.

La modélisation des conditions d'irradiation n'est pas évidente. D'une part, l'irradiation continue de l'échantillon sur une minute entraîne la simulation d'un grand nombre de particules. Et d'autre part, l'activité de la source nécessite d'être caractérisée. Ceci dit, si l'irradiation de l'échantillon est suffisamment étendue spatialement, on peut considérer que la chimie résultant de particules incidentes différentes est relativement isolée. Le rendement observé (normalisé par l'énergie déposée) peut donc être approximé à celui d'une trace unique.

La méthode de la transformée de Laplace est une technique ingénieuse qui a permis d'étudier l'évolution cinématique d'un grand nombre d'espèces avant même que la résolution temporelle des appareils ne le permette. Il serait intéressant d'utiliser cette technique avec une irradiation très brève et avec une résolution spatiale étendue. Par ailleurs, pour pouvoir sonder les temps les plus courts, la concentration en scavenger doit être élevée, augmentant dans le même temps les interactions directes entre le rayonnement et le scavenger et faussant les résultats. Pour remonter aux temps les plus courts, il est donc plus judicieux de choisir une autre approche que celle basée sur la dissolution de scavengers (cf. méthodes directes).

5.4.2. Technique du temps de demi-vie

Certaines espèces radiolytiques comme l'hydroxyle, ne sont pas facilement détectables par mesure directe (cf section suivante). Une méthode alternative consiste donc, comme dans le cas de la technique de la transformée inverse de Laplace, à sélectionner un scavenger dont le produit formé par réaction avec le radical pourra être facilement détecté. Baldacchino *et al.* [2009] et Maeyama *et al.* [2011] ont choisi l'acide coumarin-3-carboxyl ($3-CCA$) comme scavenger de l'hydroxyle dont la réaction :

$$3-\mathrm{CCA} + {}^{\bullet}\mathrm{OH} \longrightarrow 7-\mathrm{OH}-\mathrm{CCA}$$

forme un composé stable, l'acide 7-hydroxyle-coumarin-3-carboxylique, dont la détection est réalisée par fluorescence. Le temps de demi-vie de la réaction scavenger-hydroxyle est :

$$\tau = \frac{\ln(2)}{k_{OH+S}[S]}$$

Plutôt que de faire appel à la transformée de Laplace, l'idée appliquée par les auteurs est de faire varier la concentration du scavenger, afin de sonder le temps de demi-vie sur un intervalle prédéterminé. Les concentrations utilisées sont comprises entre 0.1 et 26 mM.

Étant donné que $k_{OH+3-CCA} = 6.8 \cdot 10^9$ $M^{-1}s^{-1}$, ces concentrations correspondent à des échelles de temps de 6.4 ns à 1.6 μs. D'après les résultats illustrés sur la Figure 5.6, le rendement G(7-OH-CCA) augmente avec la concentration de $3-CCA$ et donc lorsque l'on se rapproche de l'évènement primaire (cf technique de la transformée inverse de Laplace).

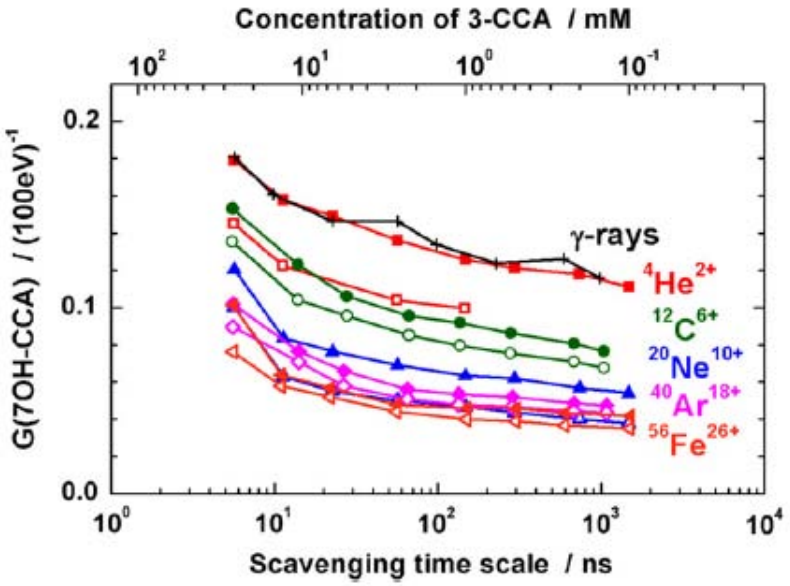


Figure 5.6.: Rendement de 7-OHCCA déterminé en solution aqueuse de 3-CCA irradiée par les rayons gamma de la décroissance de ^{60}Co (+), et les ions $^{4}He^{2+}$ (carré), $^{12}C^{6+}$ (cercles), $^{20}Ne^{10+}$ (triangles droits), $^{40}Ar^{18+}$ (diamands) et $^{56}Fe^{26+}$ (triangles penchés). Le rendement est tracé en fonction de la concentration de 3-CCA et du temps de demi-vie (cf. texte) correspondant. Les symboles ouverts présentent les données pour les LET les plus hauts, tandis que les symboles pleins, les LET 0.3 les plus faibles. Les valeurs du LET sont ^{60}Co (0.3) ; $^{4}He^{2+}$ (2.3 et 6.7) ; $^{12}C^{6+}$ (11 et 22) ; $^{20}Ne^{10+}$ (48 et 103) ; $^{40}Ar^{18+}$ (98 et 148) ; $^{56}Fe^{26+}$ (205 et 441). Les LET sont exprimés en eV/nm.

Seulement, la totalité des radicaux hydroxyle en réaction avec $3-CCA$ ne sont pas convertis en $7-OH-CCA$. Afin d'établir une correspondance entre le rendement mesuré de $7-OH-CCA$ et celui de OH, les auteurs ont donc comparé les rendement obtenus pour $G(7-OH-CCA)$ à ceux de G(OH) [Yamashita *et al.*, 2008a,b] obtenus en utilisant les mêmes qualités de faisceau. Ils démontrent que le rapport $R = \frac{G(7-OH-CCA)}{G(\cdot OH)}$ est approximativement constant, de l'ordre de 4.7 ± 0.6 %, pour différents LET et ions incidents (cf. Figure 5.7). Les auteurs concluent qu'à partir de la détermination de G(7-OH-CCA), il est possible d'en déduire le rendement du radical hydroxyle.

Le rendement radiolytique de G(7-OH-CCA) est représenté en fonction du temps pour différentes qualités d'irradiation et comparé aux résultats des simulations Monte-Carlo

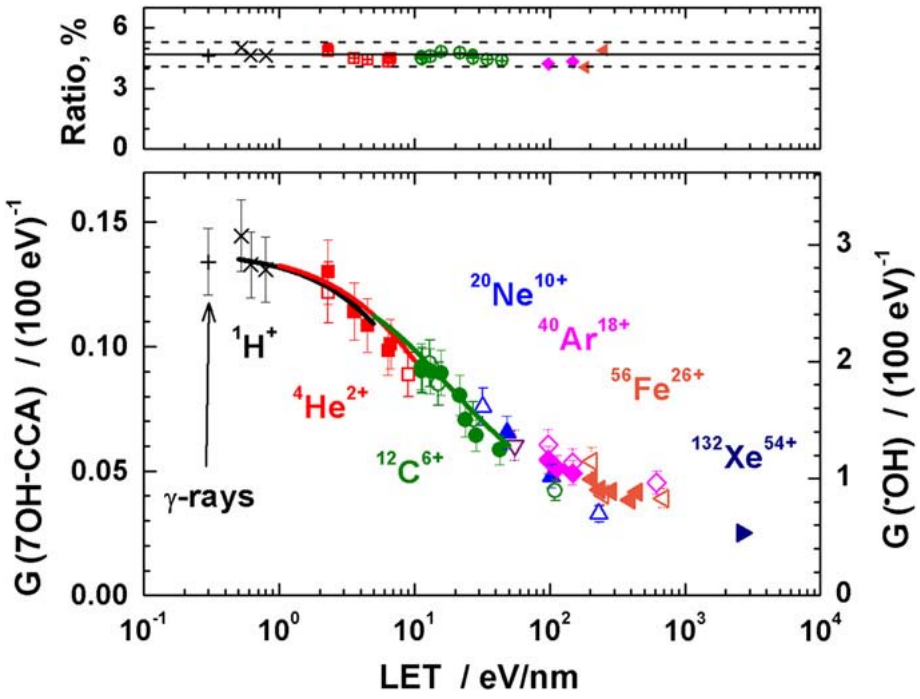


Figure 5.7.: Rendement de 7-OHCCA déterminé en solution aqueuse de 3-CCA irradiée par les rayons gamma de la décroissance de ^{60}Co (+), et les ions $^{4}He^{2+}$ (carré), $^{12}C^{6+}$ (cercles), $^{20}Ne^{10+}$ (triangles droits), $^{40}Ar^{18+}$ (diamands), $^{56}Fe^{26+}$ (triangles oranges), $^{132}Xe^{54+}$ (triangles bleus marines). Le rendement est tracé en fonction du LET des particules incidentes. Les données expérimentales de G(OH) [Yamashita *et al.*, 2008a,b] sont reportées sur le graphique par les symboles ouverts. Les données sont comparées aux résultats obtenus par Monte-Carlo. Le panneau supérieur est le rapport entre G(7-OH-CCA) et G(OH) (cf. texte).

de JP Jay-Gerin lorsque cela est possible (cf. Figure 5.7). Sur la Figure 5.8, les résultats sont normalisés par rapport à la valeur supposée du rendement de l'acide 7-OHCCA à 100 ns. Plus le LET est plus important, plus la différence du rendement à court terme par rapport à sa valeur 100 ns augmente, certainement du fait du recoupement des produits radiolytiques issus de dépôts distincts. Au-delà de cette valeur, le rendement semble suivre la même tendance.

5.4.2.1. Discussion

L'avantage de cette méthode est qu'elle ne repose pas sur la forme numérique d'une fonction à ajuster. En supposant que l'évolution de la concentration du radical hydroxyle

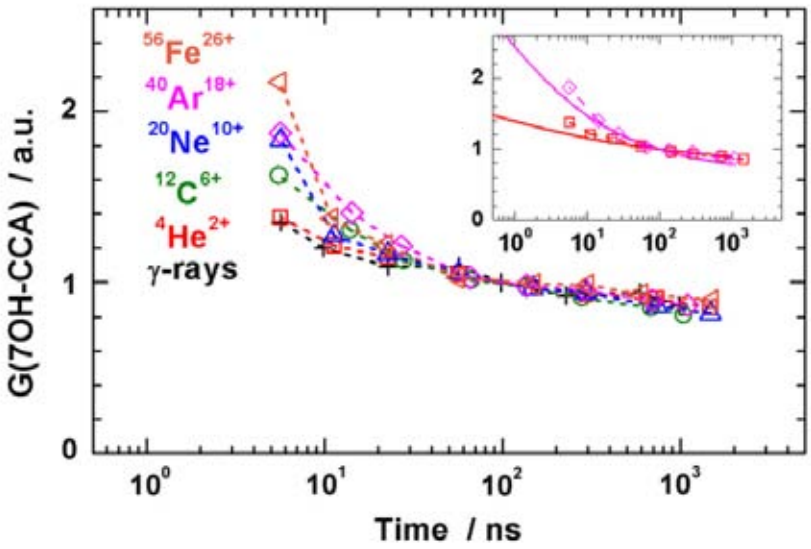


Figure 5.8.: Rendement radiolytique de G(7-OH-CCA) normalisé à 100 ns. Le LET des particules incidentes est 0.3 $eV \cdot nm^{-1}$ pour ^{60}Co ; 2.3 $eV \cdot nm^{-1}$ pour$^{4}He^{2+}$; 11 $eV \cdot nm^{-1}$pour $^{12}C^{6+}$; 48 $eV \cdot nm^{-1}$pour $^{20}Ne^{10+}$; 98 $eV \cdot nm^{-1}$pour $^{40}Ar^{18+}$; 205 $eV \cdot nm^{-1}$ pour $^{56}Fe^{26+}$. Dans l'incrusté, les rendements sont comparés à ceux des simulations Monte-Carlo pour l'hélium et l'argon.

est de la forme :

$$[OH](t_{mes}) = [OH]_{t=0} \cdot \exp\left(-t_{mes} k_{OH+3-CCA}[CCA]\right)$$

Elle pourrait permettre de remonter aux rendements primaires $[OH]_{t=0}$ sous réserve de pouvoir déterminer le temps t_{mes} auquel la mesure de la concentration de G(7-OH-CCA) est effectuée.

Sur la Figure 5.6 représentant G(7-OH-CCA) par rapport aux temps caractéristiques du scavenger, l'hélium (LET $\sim 6.7 \frac{eV}{nm}$) est la particule se rapprochant le plus des caractéristiques des protons (de 5 MeV dont le LET est proche de $8 \frac{eV}{nm}$) utilisés pour les simulations du chapitre précédent. A une microseconde, le rendement mesuré (en prenant R = 4.8 %) est d'environ 2.3 molécules/(100 eV), légèrement supérieur à celui obtenu dans le cas des protons de 5 MeV soit 1.8 molécules/(100 eV). Ce résultat est cohérent avec la décroissance du rendement lorsque le LET augmente.

L'hypothèse sous-jacente à cette méthode est que le radical hydroxyle ne peut interagir qu'avec le scavenger. Cette hypothèse n'est valable que si, à la fois, la constante de réaction entre l'hydroxyle et le scavenger, et la concentration du scavenger par rapport aux autres réactifs possibles, sont élevées. Dans le cas où le LET devient trop important, la

recombinaison entre produits radiolytiques proches peut entrer en compétition avec la réaction du scavenger. En excès, le scavenger peut subir l'interaction directe des particules ionisantes, les résultats de la chimie peuvent en être affectés.

5.5. Détection directe

5.5.1. Electron solvaté

5.5.1.1. Caractéristiques

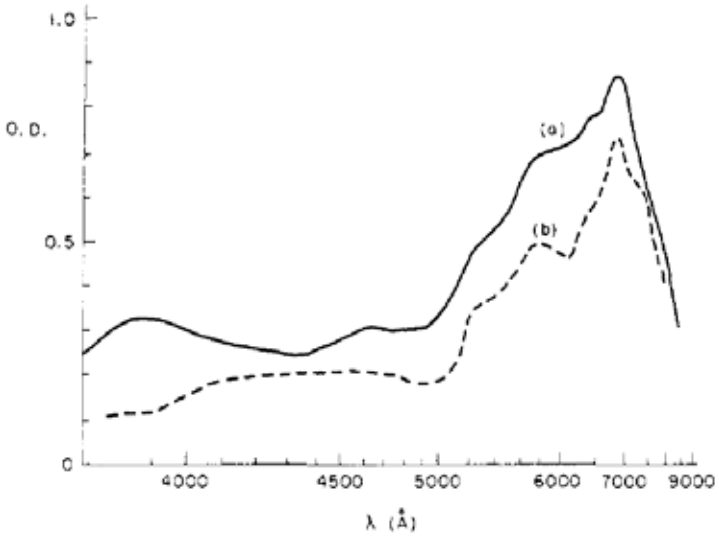


Figure 5.9.: Absorbance de l'électron solvaté (a) dans une solution de 0.05 M de Na_2CO_3 (b) dans l'eau liquide ; après une dose déposée d'environ 70 Gy observée par (source : Hart [1962])

L'électron solvaté est le radical le plus élémentaire. Dans l'eau liquide (alors appelé électron hydraté), il présente une bande d'absorption large et intense, marquée par un coefficient d'extinction molaire important. En effet, à son maximum d'absorption, situé dans le proche infra-rouge à 718 nm (cf. Figure 5.9), la valeur de son coefficient d'extinction molaire généralement admise est d'environ :

$$\epsilon_{718\,nm} = 19130\ \mathrm{M}^{-1} \cdot \mathrm{cm}^{-1}$$

C'est pourquoi il fut la première espèce radiolytique à être étudiée par spectroscopie d'absorption.

La bande d'absorption correspond à la transition entre un état de type 1s vers et un état de type 2p, auquel il faut ajouter la contribution de l'excitation vers le continuum d'énergie, expliquant l'asymétrie du spectre (Figure 5.9). La longueur d'onde du maximum d'absorption dépend de la nature du solvant et de sa constante diélectrique ϵ , elle augmente lorsque ϵ diminue. La position de cette bande dépend également de la température. Lorsque la température du milieu augmente, la bande d'absorption subit un déplacement vers le rouge (la longueur d'onde d'absorption maximale augmente). Ce phénomène est dû à l'augmentation de la cavité de l'électron solvaté, celui-ci devenant moins confiné.

Lorsque les électrons solvatés subissent des réactions, l'intensité de la bande d'absorption diminue. Cette cinématique permet à partir de l'équation 5.1 de remonter à l'évolution temporelle de la concentration des électrons solvatés présents dans l'échantillon. En déterminant l'énergie déposée, il devient alors possible de mesurer le rendement radiolytique dépendant du temps.

5.5.1.2. Réactivité

L'une des stratégies employée pour évaluer une vitesse de réaction entre l'électron aqueux et un soluté quelconque est d'introduire dans le milieu une quantité suffisamment importante de ce soluté et d'observer la décroissance de l'électron solvaté par spectroscopie d'absorbance dont le temps de demi-vie caractérise la vitesse de réaction. Seulement, l'électron solvaté réagit aussi bien avec les espèces radiolytiques que le soluté de l'étude.

L'hypothèse alors émise consiste à supposer que la concentration introduite est suffisamment élevée pour que la décroissance observée ne soit attribuable en première approximation qu'aux réactions avec le soluté et que toute autre réaction est négligeable. A titre d'exemple, la Figure 5.10 compare les décroissances de l'absorbance à 800 nm de l'eau liquide pure et après l'ajout de l'ion hydronium. Dans ce dernier cas, la décroissance de l'absorbance est ajustée par une exponentielle dont le temps de demi-vie est d'environ 40 ps. A partir de la connaissance de la concentration en ion hydronium, il est possible de remonter, en première approximation, à la vitesse de réaction, soit $1.7 \cdot 10^{10}$ $M^{-1}.s^{-1}$.

Une seconde approche, plus difficile à mettre en œuvre, consiste à ajouter, en plus du soluté en question, des scavengers (en forte concentration) des autres espèces radiolytiques afin de les convertir rapidement (quasiment à leur création), en électron solvaté (par exemple). Ces scavengers ne doivent pas être en mesure de réagir avec l'électron solvaté. Cette approche est plus intéressante pour l'étude d'espèces radiolytiques secondaires comme l'hydrogène ou le peroxyde d'hydrogène générées à faible rendement par la radiolyse.

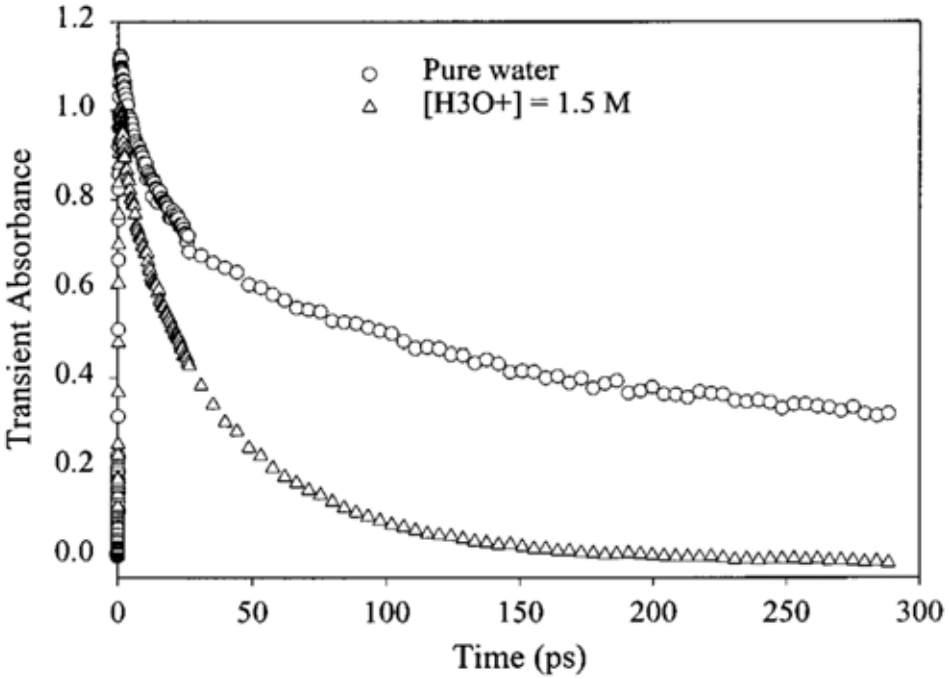


Figure 5.10.: Absorbance à 800 nm de l'eau liquide pure et avec une concentration initiale d'ion hydronium à 1.5 M après irradiation par un laser à 266 nm [Pommeret *et al.*, 2001].

5.5.1.3. Cinématique

Les expériences de radiolyse pulsée, débutées dans les années 70, ont permis de mettre en évidence la cinématique de l'électron solvaté. Parmi celles-ci, les mesures menées par Buxton et Famming utilisaient des faisceaux d'électrons pulsés de quelques nanosecondes et permettaient de mesurer la décroissance de l'électron solvaté au delà d'une dizaine de nanosecondes. Sur la Figure 5.11, aux temps les plus élevés, la chute observée par Famming est attribuée au chevauchement des dépôts d'énergie issus des différents électrons du faisceaux de haute densité de courant [Fanning et Trumbore, 1977]. Les observations expérimentales aux temps les plus brefs sont complétées par une série d'expériences de Jonah et ses collaborateurs [Jonah et Matheson, 1976].

La résolution des premières mesures de Jonah et al., permettait d'obtenir la cinématique pour les temps supérieurs à 200 ps. Pour cette première observation, la source d'irradiation est un linac délivrant des électrons pulsés de 19 MeV. La durée d'une impulsion est au maximum de 50 ps et la charge transportée est de 7 nC par impulsion soit environ $4.4 \cdot 10^{10}$ électrons. La surface balayée par le faisceau est de 5 mm. En faisant l'hypothèse que la distribution des électrons du faisceau est homogène, cela revient à une densité

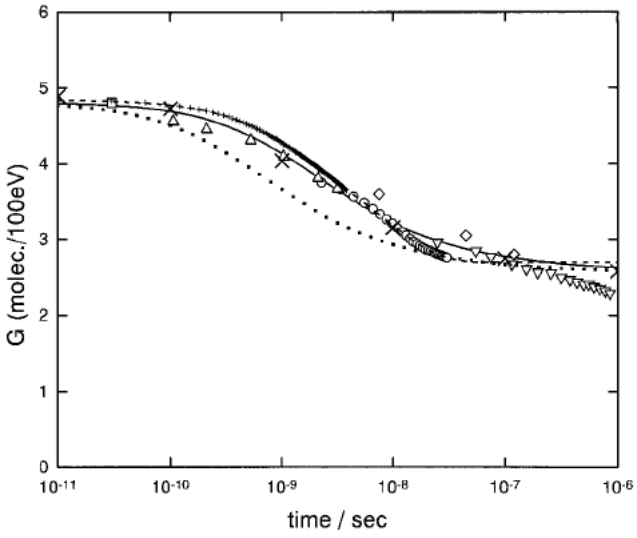


Figure 5.11.: Rendement radiochimique dépendant du temps de l'électron solvaté après radiolyse de l'eau par des électrons de haute énergie. La ligne en pointillé est obtenue par la technique de la transformée inverse de Laplace [LaVerne et Pimblott, 1991]. La ligne pleine est un ajustement numérique des données obtenues par la méthode directe. Les données par la méthode directe sont obtenues par technique laser (◊,Buxton [1972]),(○,Jonah *et al.* [1973]),(▽, Thèse de J.E. Famming) ou stroboscopique (△, Jonah et Matheson [1976]), (□,Sumiyoshi et Tsugaru [1985]), (+, Chernovitz et Jonah [1988]). Les (X) représentent la prédiction du rendement radiochimique obtenu par simulation Monte-Carlo de la radiolyse de l'eau par des électrons de 1 MeV sur un segment de 10 keV d'énergie déposée.

d'environ 874 électrons par nm. D'après les auteurs, la dose délivrée est d'environ .20 Gy par impulsion. L'impulsion du système optique est plus large et inclut l'impulsion de la pompe. Le signal est mesuré par une photodiode couplée à un oscilloscope. Le volume de l'échantillon irradié est d'environ 3 cm^3 et comprend un système de circulation de milieu aqueux dont le flux est d'environ 200 ml/min. Entre deux prises de mesure, l'échantillon est purgé en injectant de l'hélium, ce qui réduit la concentration en dioxygène à 2 μM et laisse une concentration résiduelle de peroxyde d'hydrogène inférieure à 20 μM. Un résultat est obtenu pour une série de 20000 impulsions. Afin de déterminer la dose délivrée, plusieurs séries de mesures sont obtenues avec différents dosimètres.

Pour les temps compris entre 100 ps et 3 ns [Jonah et Matheson, 1976], plutôt que d'utiliser un flux continu pour le dispositif de la sonde, les auteurs ont mis au point un système stroboscopique basé sur celui de Hunt et ses collaborateurs [Wolff *et al.*, 1973]. L'idée est d'augmenter la résolution temporelle en réalisant une succession de "clichés" après irradiation. Une partie du faisceaux d'électrons (30 %) de 20 à 22 MeV traverse une

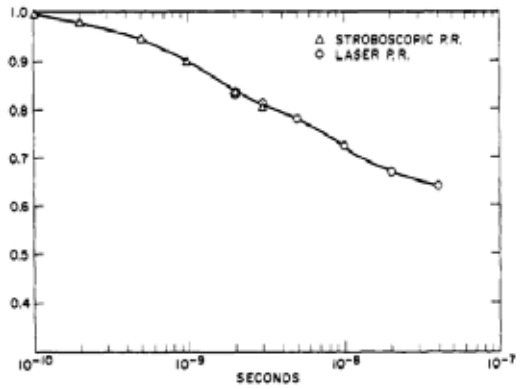


Figure 5.12.: Décroissance de l'électron solvaté entre 100 ps et 40 ns normalisée par rapport à l'absorbance à 100 ps mesurée par Jonah *et al.*. (source : Jonah et Matheson [1976])

chambre remplie de xénon, leur passage génère de la lumière Cerenkov utilisée pour la sonde stroboscopique. Les 70 % des électrons restants sont utilisés pour l'irradiation. Le délai entre deux clichés est réalisé en allongeant le parcours du faisceau lumineux avant qu'il n'atteigne l'échantillon. Pour cette mesure, les auteurs n'ont pas utilisé de dosimètre mais seulement enregistré la décroissance de l'absorbance relative à la valeur à 100 ps (cf. Figure 5.12). La comparaison des résultats de simulation à ceux de ce type de mesure, serait réalisée en superposant la courbe d'absorbance (qui décrit l'évolution du nombre d'espèces) au rendement calculé à partir de 100 ps.

Plus récemment, des résolutions de quelques dizaines de femtosecondes ont été atteintes. Bien que la technologie a évolué, le principe reste relativement similaire au stroboscope utilisé par Jonah. L'une des publications les plus récentes [Gauduel *et al.*, 2010], reporte la mesure des électrons solvatés générés par un paquet polychromatique d'électrons pulsés (< 50 fs) dont l'énergie est comprise entre 2.5 et 15 MeV. Ces électrons sont générés par le passage d'un laser femtoseconde à travers un gaz d'hélium (cf. Figure 5.13). Les électrons de plus basse énergie (< 2 MeV) sont arrêtés par une épaisse plaque de cuivre. Le faisceau traverse l'échantillon, situé à quelques millimètres de la source, dont la longueur est de 10 mm. Le laser de 820 nm qui a initié le paquet d'électrons, sert également à sonder l'échantillon avec une impulsion de 30 fs perpendiculairement au faisceau d'électrons. A cette longueur d'onde, le coefficient d'extinction molaire déterminé par les expérimentateurs est de 14300 ± 300 $M^{-1} \cdot cm^{-1}$. L'absorbance est mesurée grâce à une caméra CCD.

Le résultat principal de cette mesure est la valeur du rendement des électrons solvatés de 6.5 ± 0.5 molécules/eV à environ 5 ps (cf. Figure 5.14). Ce calcul est effectué en prenant une dose moyenne de 16 ± 1 Gy (calculée à partir de l'énergie moyenne du faisceau et un pouvoir d'arrêt constant sur tout le domaine en énergie du faisceau) et une concentration

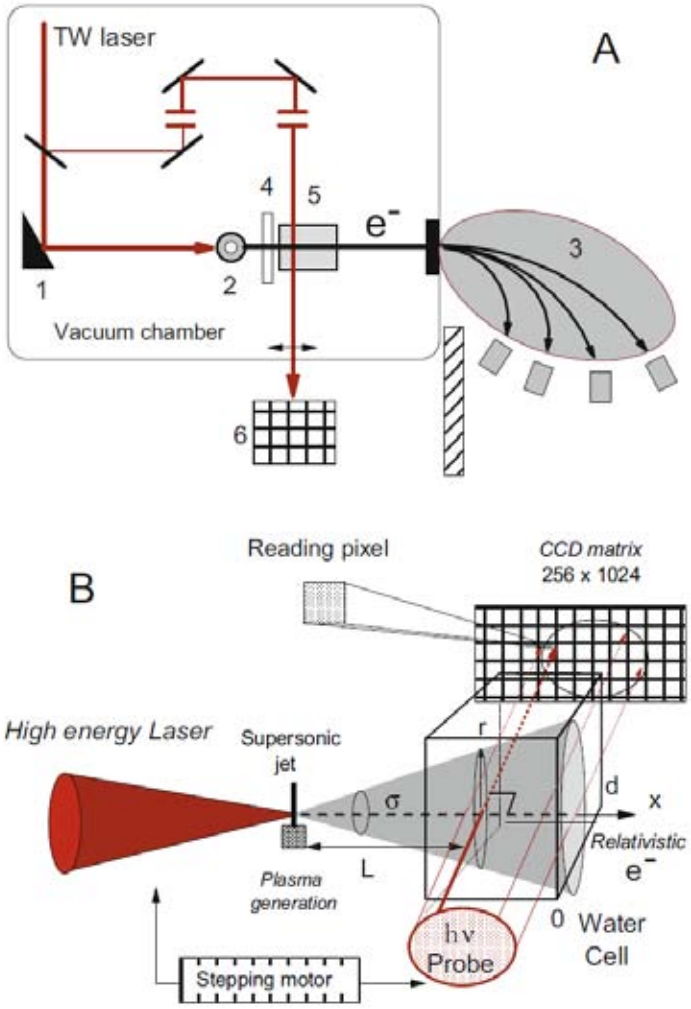


Figure 5.13.: Schéma d'un dispositif expérimental pour la mesure de l'électron solvaté pour les temps les plus précoces issus de l'irradiation par des électrons de haute énergie. Le laser à 820 nm est à la fois responsable de la génération des électrons pulsés et est dévié et retardé par un jeu de miroirs pour servir de sonde de l'échantillon. L'absorbance est mesurée à l'aide d'une caméra CDD et un coupe champ-magnétique/détecteur silicone permet d'évaluer la distribution énergétique du paquet d'électrons. (source : Gauduel *et al.* [2010])

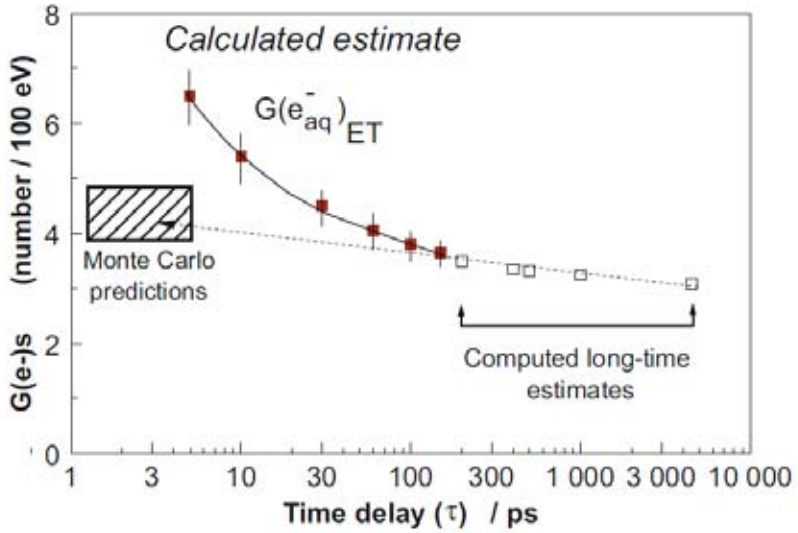


Figure 5.14.: Observation expérimentale du rendement radiochimique de l'électron solvaté (source : Gauduel *et al.* [2010])

de $(11 \pm 1) \cdot 10^{-6}$ M. Il s'agit donc d'un rapport de moyennes. Comme nous l'avons déjà mentionné, dans les simulations, le rendement radiochimique n'est pas calculé de la même manière. Un rendement radiochimique est déterminé pour chaque évènement. Le rendement final est alors calculé comme la moyenne des rendements de chaque évènement. Il s'agit donc de la moyenne des rapports.

Les auteurs constatent que ce rendement est plus important que celui généralement calculé par les Monte-Carlo. Cependant, peu de Monte-Carlo basé sur l'approche pas-à-pas simulent le parcours des électrons de plus de 1 MeV dans l'eau liquide. Au-delà de cette énergie, les sections efficaces d'interactions radiatives doivent être prises en compte. De plus les calculs sont réalisés sur une petite portion de l'espace. Dans notre travail, les évènements de la trace primaire n'étaient plus considérés dès lors qu'au moins 10 keV avaient été déposés. Ce qui correspond à quelques micromètres, alors que les mesures expérimentales sont réalisées sont avec des échantillons de plusieurs millimètres où la particule incidente, en perdant de l'énergie par les interactions successives, peut parcourir un large domaine en énergie.

5.5.2. Hydroxyle

5.5.2.1. Caractéristiques

Contrairement à l'électron solvaté, à son maximum d'absorption, l'hydroxyle possède, à son maximum d'absorption situé dans l'UV, un coefficient d'extinction molaire faible ($^{\cdot}OH$: $\epsilon_{230\,nm} = 575\,\mathrm{M^{-1}cm^{-1}}$) rendant sa détection plus délicate. L'absorbance est proportionnelle au coefficient d'extinction molaire mais également à la concentration du soluté dont on cherche à étudier la cinématique. Aussi, si la concentration en hydroxyle est élevée, sa détection en est facilitée. Or, du fait des propriétés de la radiolyse pulsée (forte dose sur un temps bref), le nombre de radicaux hydroxyle générés doit être important sur une échelle extrêmement courte (supposée inférieure à la microseconde). Seulement deux équipes se sont intéressées à la mesure directe de l'hydroxyle [Jonah et Miller, 1977, El Omar *et al.*, 2011]. La méthode entre les deux équipes, similaire à celle de la mesure directe de l'électron solvaté par stroboscopie, ne change pas.

5.5.2.2. Mesures

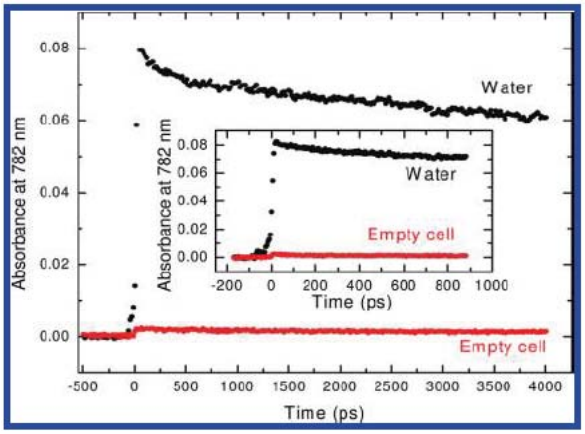


Figure 5.15.: Absorbance à 782 nm de l'eau pure (en noire), de la cellule en verre de silice (en rouge) obtenue avec des pas à 15 ps et à 5 ps (dans l'incrusté) - (source : El Omar *et al.* [2011])

Dans la publication [El Omar *et al.*, 2011], la mesure du rendement de l'hydroxyle est réalisée à 263 nm, donc pas exactement au maximum d'absorption de l'hydroxyle situé à 230 nm. A cette longueur d'onde, comme sur l'intégralité du spectre, le coefficient d'extinction molaire de l'électron solvaté est supérieur à celui de l'hydroxyle (e^-_{aq} : $\epsilon_{263\,nm} = 620\,\mathrm{M^{-1}cm^{-1}}$, $^{\cdot}OH$: $\epsilon_{263\,nm} = 420\,\mathrm{M^{-1}cm^{-1}}$).

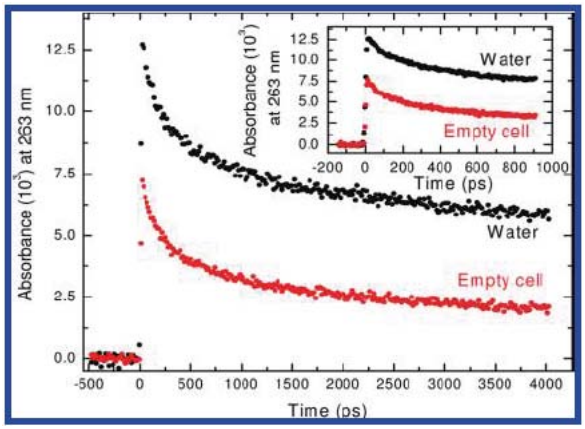


Figure 5.16.: Absorbance à 263 nm de l'eau pure (en noire), de la cellule en verre de silice (en rouge) obtenue avec des pas à 15 ps et à 5 ps (dans l'incrusté) - (source : El Omar *et al.* [2011])

L'idée est alors de soustraire la contribution de l'électron solvaté à 263 nm en déterminant sa concentration à une autre longueur d'onde. Les mesures de l'absorbance dans le proche infra-rouge à 782 nm (e^-_{aq} : $\epsilon_{782\,nm} = 17025\,\mathrm{M^{-1}cm^{-1}}$), proche du maximum d'absorption de l'électron solvaté, et dans l'UV à 263 nm sont effectuées de façon synchrone. Le rendement de l'électron solvaté est alors déduit à partir de la mesure de l'absorbance à 782 nm.

Par ailleurs, la cellule en silice, de 1 mm d'épaisseur, dans laquelle est plongé le liquide, absorbe une partie non négligeable du rayonnement à 263 nm (cf. Figure 5.16). En effet, Jonah *et al.* avaient remarqué que des espèces transitoires étaient initiées dans le verre sous l'effet de l'irradiation [Jonah et Miller, 1977]. Afin de déterminer uniquement l'absorption des hydroxyles, la contribution de la cellule d'irradiation doit donc être retirée. De même, il est à noter que la cellule absorbe une toute petite partie de la lumière à 782 nm (cf. Figure 5.15).

L'évolution temporelle de l'absorbance à 263 nm est donc décrite par la somme de ses différentes contributions :

$$A^{\lambda=263\mathrm{nm}}_{\mathrm{obs}}(t) = \Big(G_t(e^-_{aq}) \cdot \epsilon_{263\,nm}(e^-_{aq}) + G_t(^{\cdot}OH) \cdot \epsilon_{263\,nm}(^{\cdot}OH)\Big) \cdot D \cdot L + A^{\lambda=263\mathrm{nm}}_{\mathrm{c.v.}}(t)$$

où D est la dose déposée par impulsion, L est la longueur traversée par le laser sonde soit 0.5 cm, G_t est le rendement radiochimique dépendant du temps exprimé en $\mathrm{mol.J^{-1}}$ et $A^{\lambda=263\mathrm{nm}}_{\mathrm{c.v.}}$ est l'absorbance en fonction du temps de la cellule vide à 263 nm (cf. Figure 5.16).

L'irradiation est réalisée avec un faisceau d'électrons de 7 MeV générés par l'impulsion d'un laser femtoseconde ($\sim$ 100 fs). L'évolution de l'absorbance de l'électron solvaté permet de

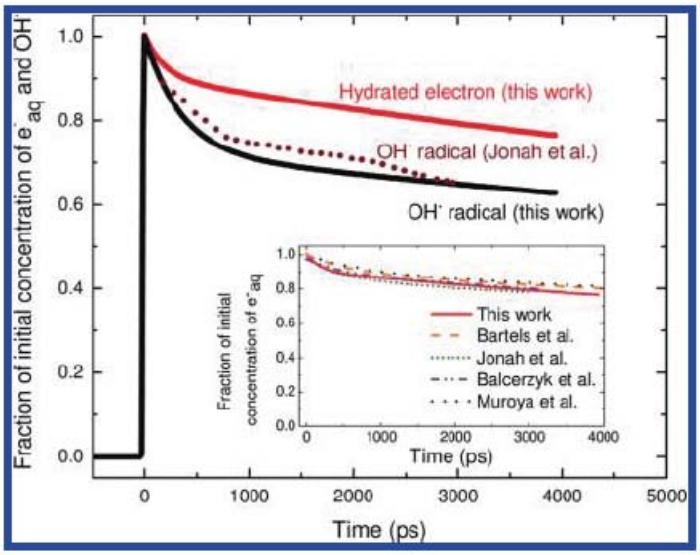


Figure 5.17.: Evolution normalisée de l'hydroxyle mesurée par [El Omar *et al.*, 2011] et [Jonah et Miller, 1977] (dans l'incrustré, la décroissance de l'électron solvaté est comparée à celles disponibles dans la littérature) - (source : El Omar *et al.* [2011])

déterminer la dynamique du rendement mais sans information sur la dose délivrée, le calcul du rendement n'est pas possible. Aussi en connaissant le rendement et la concentration à une valeur en temps donnée, il est possible de calculer la dose et l'ensemble des points de $G_t(e^-_{aq})$. A partir de la littérature, les auteurs ont sélectionné la valeur de $G_t(e^-_{aq}) = (4.2 \pm 0.2) \cdot 10^{-7}$ mol $\cdot$ J^{-1} à 20 ps. La mesure du rendement du radical hydroxyle à environ 10 ps est d'environ $(4.8 \pm 0.12) \cdot 10^{-7}$ mol $\cdot$ J^{-1}. La valeur du coefficient d'extinction molaire de l'électron solvaté à 782 nm étant controversée, les auteurs ont calculé le rendement en prenant en compte une variation de plus ou moins 10 % par rapport à la valeur initiale. Le rendement de l'hydroxyle à 10 devient $(5.0 \pm 0.5) \cdot 10^{-7}$ mol $\cdot$ J^{-1}. La décroissance normalisée de l'électron solvaté et de l'hydroxyle est représentée sur la Figure 5.17. Notons que l'évolution de l'hydroxyle est plus rapide que celle précédemment reportée par Jonah.

5.6. Conclusions

Différentes techniques (directes et indirectes) de mesure de rendement radiochimique ont été présentées. Les résultats expérimentaux pourraient servir de validation du module de chimie développée avec cette thèse, comme par exemple, l'évolution des rendements radiochimiques en fonction du pouvoir scavenger ou encore, les mesures directes des rendements radiochimiques dépendants du temps. Cependant, plusieurs obstacles rendent difficiles ces comparaisons. Premièrement, aucune simulation Monte-Carlo n'a tenté de

calculer les rendements radiochimique par la radiolyse avec des électrons de haute énergie et les modèles des ions actuellement pris en charge par les Monte-Carlo ne permettent pas de couvrir les faibles énergies. Par ailleurs, les simulations sont limitées par leur capacité à simuler un grand nombre de radicaux simultanément. Il sera nécessaire d'améliorer les modèles théoriques de la partie physique et la méthode de calcul de la partie chimie. En attendant, sur la gamme en énergie non traitée par Geant4-DNA, il est possible d'utiliser les modèles physiques des sous-catégories "standard" et "low energy" de Geant4. Seules les molécules d'eau ionisées ou excitées sur la gamme en énergie couverte par Geant4-DNA sont simulées.

Jusqu'à récemment, de nombreux papiers comparaient les rendements radiolytiques entre expériences sans pour autant prendre en compte la qualité de l'irradiation (énergie, durée d'irradiation, quantité d'évènements ...). Le rendement initial (à une picoseconde) d'une espèce chimique était considéré comme une constante. L'évolution du rendement radiochimique dépendant du temps est souvent interprété comme dépendant essentiellement du LET. Cependant, de récent travaux [Gervais et Olivera, 1998] ont montré qu'à même LET mais pour des particules de nature différente, le rendement radiochimique pouvait varier. En effet, si l'on considère deux particules de différente nature, de même LET mais d'énergie différente, nous pouvons facilement imaginer que la vitesse conférée aux électrons secondaires augmentera avec l'énergie de la particule primaire, modifiant ainsi la réaction de la matière irradiée. Au-delà du LET, c'est donc plus le nombre, la distribution spatiale des dépôts, ainsi que la nature de la modification électronique (du fait des différents canaux de relaxation) qui importent. Par ailleurs, comme les résultats du chapitre précédent l'ont montré, les rendements primaires, au même titre que leur évolution temporelle, peuvent varier selon l'énergie de la particule.

Par conséquent, le volume de l'échantillon a aussi un impact sur les rendements observés. En effet, plus le volume irradié est important, plus le domaine en LET couvert par la particule initiale augmente. L'étude expérimentale regroupera donc un ensemble de composantes en LET qui ne sont généralement pas pris en compte dans les études Monte-Carlo, à la fois pour des raisons de temps de calcul mais aussi, lorsque le LET devient trop important (et donc le nombre de molécules à simuler), de mémoire disponible (RAM). La validation rigoureuse des résultats simulés devra passer soit par l'utilisation d'échantillons de faibles épaisseurs, soit par une amélioration des techniques de simulation. A ce titre, et comme nous l'avons déjà proposé dans le chapitre précédent, une combinaison entre une approche basée sur un calcul analytique de l'évolution temporelle des concentrations, lorsque les concentrations deviennent trop importantes et difficilement gérables en mémoire, avec une approche Monte-Carlo à bas LET pourrait être envisageable.

Bien que la radiolyse pulsée (forte dose délivrée dans un laps de temps extrêmement bref) permette d'étudier les évènements précoces, il est nécessaire de prendre certaines précau-

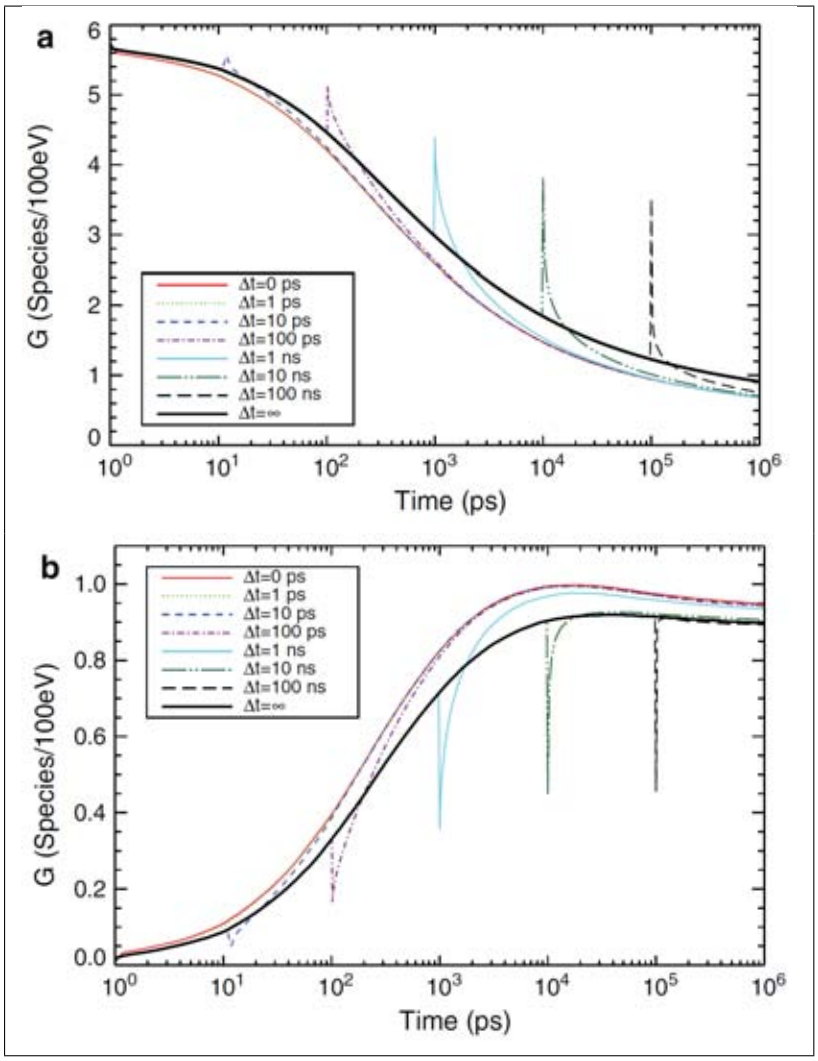


Figure 5.18.: Rendement radiochimique dépendant du temps du radical hydroxyle (**a**) et du peroxyde d'hydrogène (**b**) produits par des Hélium^{2+} de 5 MeV/u avec une séparation spatiale fixe de 1 nm et différentes séparations temporelles Δt. Le symbole ∞ désigne le cas sans effet inter-trace. (source : Kreipl *et al.* [2009a])

tions avant de comparer les résultats obtenus à ceux issus des Monte-Carlo (ou seulement une seule particule primaire est simulée) ou de la radiolyse à l'état quasi-stationnaire (irradiation continue). En effet, la densité de courant de la radiolyse pulsée est souvent très importante pouvant entraîner un effet inter-trace (à la fois temporelle et spatiale) dont le résultat est le chevauchement des grappes de dépôt d'énergie de traces différentes et donc pour une espèce chimique donnée, l'augmentation des réactifs disponibles.

Depuis récemment, ces effets peuvent être étudiés par des simulations Monte-Carlo [Kreipl *et al.*, 2009a] mais seulement sur un petit domaine spatial. Ce type d'étude a permis de mettre en évidence l'impact de l'effet inter-trace sur l'évolution temporelle des rendements. Sur la Figure 5.18, l'effet du passage successif d'une paire d'ion ^{2+}He est simulé. De même direction d'incidence, leur séparation spatiale est fixée à 1 nm alors que plusieurs simulations de 1000 particules incidentes sont réalisées avec une séparation temporelle Δt variable. Le rendement est initialement normalisé au dépôt d'énergie du premier ion, puis après un laps de temps Δt, une nouvelle normalisation est effectuée en prenant en compte le dépôt de la seconde trace. Le résultat est une brusque modification du rendement observé à Δt. L'effet inter-trace favorise la décroissance du rendement de l'hydroxyle en faveur du peroxyde d'hydrogène. En effet, la superposition des dépôts d'énergie favorise la recombinaison des espèces radiolytiques. Cet effet devrait être d'autant plus marqué que le LET des particules incidentes est important, augmentant ainsi la probabilité de superposition des dépôts. Les développements introduits avec cette thèse permettent également la synchronisation entre traces, c'est à dire, la possibilité de synchroniser des évènements générés à des temps distincts. L'effet inter-trace peut donc être étudié avec Geant4-DNA.

Bibliographie

G. Baldacchino, T. Maeyama, S. Yamashita, M. Taguchi, A. Kimura, Y. Katsumura et T. Murakami : Determination of the time-dependent OH-yield by using a fluorescent probe. Application to heavy ion irradiation. *Chemical Physics Letters*, 468(4-6):275–279, janvier 2009. ISSN 00092614. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000926140801631X. 208

W. G. Burns et H. E. Sims : Effect of radiation type in water radiolysis. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1 : Physical Chemistry in Condensed Phases*, 77(11):2803–2813, 1981. ISSN 0300-9599. 203

G. V. Buxton : Nanosecond Pulse Radiolysis of Aqueous Solutions Containing Proton and Hydroxyl Radical Scavengers. *Proceedings of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 328(1572):9–21, mai 1972. ISSN 1364-5021. 215

G. V. Buxton, C. L. Greenstock, A. B. Helman, W. P.and Ross et W. Tsang : Critical Review of Rate Constants for Reactions of Hydrated Electrons, Hydrogen Atoms and Hydroxyl Radicals in Aqueous Solution. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 17(2):513, 1988. ISSN 00472689. 202, 204

A. C. Chernovitz et C. D. Jonah : Isotopic dependence of recombination kinetics in water. *The Journal of Physical Chemistry*, 92(21):5946–5950, 1988. 205, 215

I. Draganic : Radiolysis of HCOOH+ O2 at pH 1.3-13 and the yields of primary products in. gamma. radiolysis of water. *The Journal of Physical Chemistry*, 78(8):2564–2571, 1969. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100842a018. 203

A. K. El Omar *et al.* : Time-dependent radiolytic yield of OH radical studied by picosecond pulse radiolysis. *The Journal of Physical Chemistry. A*, 115(44):12212–6, novembre 2011. ISSN 1520-5215. 219, 220, 221

J. E. Fanning et C. N. Trumbore : Evidence for Spur Overlap in the Pulse Radiolysis of Water. *The Journal of Physical Chemistry*, 81(13):1264–1268, 1977. 214

Y. A. Gauduel, Y. Glinec, J.-P. Rousseau, F. Burgy et V. Malka : High energy radiation femtochemistry of water molecules : early electron-radical pairs processes. *The European Physical Journal D*, 60(1):121–135, juin 2010. ISSN 1434-6060. 216, 217, 218

B. Gervais et G. H. Olivera : Étude de la radiolyse de l'eau par simulation Monte Carlo. Effet de la vitesse du projectile. *Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique*, 95(4):772–777, avril 1998. ISSN 0021-7689. 222

N. J.B. Green et S. M. Pimblott : Scavenger kinetics and the laplace transform relationship. *Molecular Physics*, 74(4):811–832, 1991. 200

E. J. Hart : Gamma-ray induced oxidation of aqueous formic acid-oxygen solutions. Effect of oxygen and formic acid concentrations. *Journal of the American Chemical Society*, 76:4312–4315, 1954. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01646a016. 203

E. J. Hart : Absorption spectrum of the hydrated electron in water and in aqueous solutions. *Journal of the American Chemical Society*, 84(21):4090–4095, janvier 1962. ISSN 0028-0836. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00880a025. 212

C. D. Jonah, E. J. Hart et M. S. Matheson : Yields and decay of the hydrated electron at times greater than 200 picoseconds. *The Journal of Physical Chemistry*, 77 (15):1838–1843, 1973. 215

C. D. Jonah et M. S. Matheson : Yield and decay of the hydrated electron from 100 ps to 3 ns. *The Journal of Physical Chemistry*, 80(12):1267–1270, 1976. 214, 215, 216

C. D. Jonah et J. R. Miller : Yield and Decay of the Hydroxyl Radical from 200ps to 3ns. *The Journal of Physical Chemistry*, 81(21):1974–1976, 1977. 204, 205, 219, 220, 221

M. S. Kreipl, W. Friedland et H. G Paretzke : Interaction of ion tracks in spatial and temporal proximity. *Radiation and environmental biophysics*, 48(4):349–59, novembre 2009a. ISSN 1432-2099. 223, 224

J. A. LaVerne : Detection of gaseous products in the radiolysis of aqueous solutions. *The Journal of Physical Chemistry*, 92(10):2808–2809, 1988. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100321a022. 203

J. A. LaVerne : The production of OH radicals in the radiolysis of water with 4He ions. *Radiation research*, 118(2):201–210, 1989. 202

J. A. LaVerne : OH radicals and oxidizing products in the gamma radiolysis of water. *Radiation research*, 153(2):196–200, 2000. 202, 203, 204, 205

J. A. LaVerne et S M. Pimblott : Scavenger and time dependences of radicals and molecular products in the electron radiolysis of water : Examination of experiments and models. *The Journal of Physical Chemistry*, 95(8):3196–3206, 1991. 215

J. A. Laverne, I. Stefanić et S. M. Pimblott : Hydrated electron yields in the heavy ion radiolysis of water. *The journal of physical chemistry. A*, 109(42):9393–401, octobre 2005. ISSN 1089-5639. 205, 206, 207

T. Maeyama, S. Yamashita, G. Baldacchino *et al.* : Production of a fluorescence probe in ion-beam radiolysis of aqueous coumarin-3-carboxylic acid solution : Beam quality and concentration dependences. *Radiation Physics and Chemistry*, 80(4):535–539, avril 2011. ISSN 0969806X. 208

C. Matthews et C. Favard : Théorie, principes et applications des techniques de fluorescence en biologie cellulaire et cancérologie. *Bulletin du cancer*, 94(1):115–125, 2007. 196

L. Monchick : Note on the Theory of Diffusion Controlled Reactions : Application to Photodissociation in Solution. *The Journal of Chemical Physics*, 24(2):381, 1956. ISSN 00219606. 199

S. M. Pimblott et J. A. LaVerne : Scavenger concentration dependences of yields in radiation chemistry. *The Journal of Physical Chemistry*, 96(2):746–752, 1992. 202

S. M. Pimblott, J. A. LaVerne, D. M. Bartels et C. D. Jonah : Reconciliation of transient absorption and chemically scavenged yields of the hydrated electron in radiolysis. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(22):9412–9415, 1996. 202

S. Pommeret, F. Gobert, M. Mostafavi, I. Lampre et J.-C. Mialocq : Femtochemistry of the Hydrated Electron at Decimolar Concentration. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(51):11400–11406, décembre 2001. ISSN 1089-5639. 214

R. H. Schuler et B. Behar : Scavenging studies of OH radicals within radiation tracks. *Proceedings of the Fifth Tihany Symposium on Radiation Chemistry*, 1:183–187, 1983. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100842a018. 203

T. Sumiyoshi et K. Tsugaru : Yields of solvated electrons at 30 picoseconds in water and alcohols. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 58(11):3073–3075, 1985. 215

R. K. Wolff, M. J. Bronskill, J. E. Aldrich et J. W. Hunt : Picosecond pulse radiolysis. IV. Yield of the solvated electron at 30 picoseconds. *The Journal of Physical Chemistry*, 77(11):1350–1355, 1973. 215

S. Yamashita, Y. Katsumura *et al.* : Water radiolysis with heavy ions of energies up to 28 GeV. 1 : Measurements of primary g values as track segment yields. *Radiation Physics and Chemistry*, 77(4):439–446, avril 2008a. ISSN 0969806X. 209, 210

S. Yamashita, Y. Katsumura *et al.* : Water radiolysis with heavy ions of energies up to 28GeV. 2 : Extension of primary yield measurements to very high LET values. *Radiation Physics and Chemistry*, 77(10-12):1224–1229, octobre 2008b. ISSN 0969806X. 209, 210

6. Discussions et Perspectives

Les systèmes biologiques sont des systèmes dynamiques dont les conditions initiales sont difficilement caractérisables et rarement homogènes d'un système à l'autre. Cette donnée rend l'unification de la modélisation des mécanismes élémentaires et la prédiction des conséquences médicales à long terme, complexe et délicate. Dans cette optique, la modélisation d'un système biologique telle qu'une cellule au sein d'un outil de simulation, ne doit pas seulement prendre en compte l'aspect aléatoire des interactions élémentaires des processus physico-chimiques mais devrait également intégrer les fluctuations des conditions initiales du milieu, à savoir, la taille et la forme de la cellule, les concentrations des scavengers et des protéines d'intérêt, la distribution des molécules d'ADN etc... Bien que la méthode Monte-Carlo soit naturellement adaptée à ce type de modélisation, cette approche diffère des simulations menées jusqu'alors avec Geant4 où le milieu est immuable et parfaitement défini a priori. Cela dit, la plateforme multidisciplinaire qu'est Geant4-DNA pourrait permettre la prise en compte de l'hétérogénéité et la variabilité des conditions initiales du système biologique.

Le deuxième obstacle majeur auquel la plateforme devra faire face est la gestion de la simulation sur différentes d'échelle de temps et d'espace, cela implique la cohabitation, au sein de la plateforme, de modèles ayant différentes représentations du milieu biologique. Aussi, un point essentiel est l'architecture logicielle qui permettra de coordonner ces différentes échelles de représentation. La plateforme est actuellement pensée sous forme de modules à la fois indépendants et interconnectés. Par exemple, en terme d'interconnexion, contrairement à d'autres outils de simulation, la géométrie du milieu biologique (noyau, brins d'ADN) est prise en considération au moment de la simulation et non superposée a posteriori aux dépôts d'énergie prenant place dans un volume d'eau infini. Cette modélisation fait la force de Geant4-DNA mais aussi son handicap car, la simulation requiert plus d'espace mémoire.

Bien que le cœur du projet ait été amorcé par une poignée de chercheurs, le maintien régulier et le développement rapide de ses ressources demanderont un travail collaboratif à moyenne (échelle de la collaboration) et grande échelle (échelle des utilisateurs). En effet, premièrement, il n'est pas possible d'intégrer un module sans créer les ramifications qui lui permettront d'être amorcé par l'architecture actuelle. De plus, l'optimisation du module de chimie demandera des compétences spécifiques en structure de données (comme par exemple pour la conception d'algorithme de recherche de la paire la plus proche).

Deuxièmement, le meilleur moyen de tester et d'améliorer un module est de le rendre public. Par ailleurs, il faut noter que si le projet a eu un développement si rapide et avec un "minimum" de contraintes techniques, c'est qu'il est en parti basé sur un outil open-source existant, et bénéficie donc d'une part, de méthodes éprouvées (telle que la navigation dans des géométries complexes) et d'autre part, d'un excellent support technique. Nous citerons le "nightly build" -qui consiste à la compilation quotidienne sur différents systèmes d'exploitation de Geant4, des tests et des exemples-, l'analyse mensuelle du code par l'outil Coverity®, le système de tests et bien sûr le dynamisme et le soutien des collaborateurs de Geant4.

Nous comprenons donc que le projet Geant4-DNA a tout intérêt à tirer parti du travail collaboratif. J'aimerais illustrer ce propos en paraphrasant Matthew White Ridley qui rappelle que dans les temps préhistoriques, afin de l'aider dans ses tâches quotidiennes, l'Homme créait des outils, comme par exemple, des percuteurs ou des bifaces en silex. Mais ces outils restaient rudimentaires et destiné seulement à un usage personnel. Aujourd'hui, les appareils électroniques que nous possédons tous, sont fabriqués par un ensemble de personnes pour un tiers, le consommateur. Mais, aucun individu ne peut refaçonner à partir de zéro et à l'identique un appareil aussi "simple" qu'une souris d'ordinateur. Aussi basique puisse-t-elle paraître, celle-ci est conçue d'une part, à partir de matériaux spécifiques issus d'une ou plusieurs chaîne(s) de fabrication, et d'autre part, en respectant des normes électroniques strictes. Le mode de fabrication de nos outils est donc passé de la conception par l'usager pour l'usager à la conception par la communauté (ou un ensemble de communautés : ingénieurs des matériaux, électroniciens, informaticiens ...) pour la communauté. Matthew White Ridley tente ainsi de démonter, qu'au delà de l'intelligence des individus, le progrès est avant tout le résultat de l'intelligence de la collectivité. J'aimerais appliquer cette analyse au domaine de la modélisation en radiobiologie où la majorité des développements effectuée à ce jour reste la propriété exclusive de leur développeur qui, bien souvent, a consacré une part importante de leur carrière à cet aboutissement. Du fait de l'avancée permanente des nouveaux systèmes d'exploitations, de l'apparition des nouvelles techniques de programmation ou de modèles physico-chimiques alternatifs, il devient difficile (mais pas impossible) pour un groupe restreint de chercheurs de maintenir un code propriétaire. Par ailleurs, nous pouvons constater, qu'en quelques années, le projet Geant4-DNA a pu rattraper dans de nombreux domaines, la plupart de ces codes propriétaires. Cela est en parti dû au fait que ce projet est une extension d'un code Monte-Carlo existant et qu'il s'appuie sur une collaboration multidisciplinaire.

L'une des inquiétudes souvent soulevées à propos des outils de simulation est leur utilisation sans considération de leur fonctionnement interne, c'est ce que l'on surnomme communément des boîtes noires. Toutefois, la philosophie open source de Geant4 permet à tout utilisateur d'accéder au code et ainsi de comprendre quelles sont les étapes internes réalisées par le logiciel. Il est vrai que dans certaines circonstances, des pré-requis théoriques sont nécessaires pour cerner le code dans son intégralité. Même si la documentation

du code est vivement encouragée, il n'est souvent pas possible d'intégrer tous les éléments de la théorie. C'est pourquoi Geant4 propose une documentation annexe, disponible au libre téléchargement, rassemblant l'ensemble des bases théoriques (et des hypothèses) implémentées. Dans la plupart des entreprises de développement informatique, réaliser une telle compilation est un travail à plein temps. Dans la collaboration Geant4, la documentation est à la charge du développeur qui doit à titre bénévole y consacrer une partie de son temps.

Geant4-DNA est un projet jeune, fédérateur et en pleine expansion nécessitant à la fois des savoir-faire variés et des conceptions innovantes. L'avenir de ce projet repose entre autres, sur la capacité à préserver la coalition et l'échange entre ses différentes disciplines.

Rappels des développements et résultats obtenus

Ce travail de thèse a permis d'étendre l'outil Monte-Carlo Geant4 pour la radiolyse de l'eau, la diffusion et l'interaction mutuelle des espèces radiolytiques. Un module de collision permettant le transport synchronisé d'objets dynamiques quelconques (particules ou molécules) dans Geant4 a été introduit. Les processus de la phase chimique du projet Geant4-DNA ont été développés à partir de ce module. En parallèle, des classes spécifiques pour décrire les espèces chimiques comme des entités dynamiques, susceptibles d'être ionisées ou excitées, ont été développées. Et afin d'accélérer la simulation, la méthode des pas en temps dynamiques, combiné avec la méthode du pont brownien et l'algorithme k-d tree ont été implémentés.

Les principales applications de ces développements concernent les rendements radiochimiques des espèces radiolytiques principales au cours du temps et en fonction du LET. Nous constatons un accord supérieur à 90% avec le code PARTRAC arbitrairement choisi comme référence.

A partir de ces développements, nous avons également tenté une ébauche de simulation de l'oxydation des bases mais, soulignons que les résultats obtenus dépendent fortement des suppositions émises sur la densité et la composition (rapport AT-GC) de la molécule ADN au sein du noyau.

Les développements futurs de Geant4-DNA pourraient être classés en quatre catégories : précision, modélisation, optimisation et validation.

Précision

Les rapports de branchements de la molécule d'eau ainsi que la situation des radicaux à une picoseconde sont souvent basés sur, à la fois un ajustement "à la main" et à la fois, sur des considérations qualitatives. Par ailleurs, ils sont supposés indépendants du LET. Or, nous pouvons facilement imaginer que si deux dépôts d'énergie sont suffisamment proches, les mouvements de réorganisation des charges autour des deux molécules d'eau ionisées auront tendance à s'influencer mutuellement et pourraient éventuellement affecter

la dissociation. Or, la phase physico-chimique (aux temps inférieurs à la picoseconde), dans laquelle toutes ces réorganisations électroniques prennent place, conditionne la phase chimique. Une mauvaise modélisation de cette phase peut donc conduire à des résultats erronés.

Aujourd'hui, des méthodes de dynamique moléculaire basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT - Density Fonctional Theory) pourraient permettre de fournir les rapports d'embranchement de la molécule d'eau ainsi que la position des espèces radiolytiques après dissociation de la molécule d'eau à une picoseconde, mais également l'intégralité des paramètres de la phase chimique (coefficients de diffusion et vitesses de réaction). A ce jour, il existe peu de tentative de couplage des simulations Monte-Carlo avec des techniques de dynamique moléculaire. Une approche intéressante, utilisée par Gaigeot et al. [2007], vise à coupler une simulation basée sur la méthode TDDFT (Time-Dependent Density Fonctional Theory), pour simuler les changements électroniques rapides, à une simulation basée sur la méthode Car-Parrinello pour les modifications atomiques plus tardives.

Le principe générale de la DFT (indépendante du temps) est de décrire le cortège électronique (N électrons) d'une molécule comme N équations monoélectroniques de Schrödinger :

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m}\triangle + V_{tot}(\overrightarrow{r})\right]\phi_i(\overrightarrow{r}) = \epsilon_i\phi_i(\overrightarrow{r}) \tag{6.1}$$

où le champ d'un électron sur un autre électron est déterminé par la densité :

$$n(\overrightarrow{r}) = \sum_i^N |\phi_i(\overrightarrow{r})|^2$$

que l'on cherche à déterminer et qui apparaît directement dans l'expression du potentiel :

$$V_{tot}(\overrightarrow{r}) = V(\overrightarrow{r}) + V_n(n(\overrightarrow{r})) + V_{XS}(n(\overrightarrow{r}))$$

avec :

$$V_n(n(\overrightarrow{r})) = \int \frac{n(\overrightarrow{r_0})n(\overrightarrow{r})}{|\overrightarrow{r_0} - \overrightarrow{r}|}d^3\overrightarrow{r}$$

Ces équations monoélectroniques (6.1) sont découplées et connectées entre elles uniquement par la densité électronique et peuvent être résolues indépendamment. L'algorithme consiste, à partir d'une densité électronique choisie arbitrairement, à résoudre les N équations différentielles puis calculer la nouvelle densité électronique qui en résulte. De nouveau, à partir de cette densité, les N équations sont résolues. L'algorithme est répété jusqu'à ce que la densité n'évolue plus. Cette méthode est appelée méthode à champ autocohérent. L'une des difficultés majeures de la DFT est l'évaluation du champ d'échange-corrélation V_{XS} qui est une correction du champ coulombien de répulsion, prenant en

compte d'une part la modification d'énergie lorsque deux coordonnées spatiales de deux particules identiques (électrons) sont interchangées en cas de superposition des fonctions d'onde et d'autre part, corrélation électronique, c'est à dire l'interdépendance des électrons entre eux (exemple : principe de Pauli). La DFT ne s'intéresse généralement qu'aux états fondamentaux d'un système moléculaire.

La TDDFT est une extension de la DFT permettant d'explorer les états de la molécule hors états fondamentaux. La simulation est basée sur des pas en temps de l'ordre de la femtoseconde. Dans l'approche choisie par Gaigeot et al. [2007], les premières étapes de la dissociation où les changements électroniques précoces surviennent sont décrites par la TDDFT jusqu'à un temps à sélectionner. Au-delà, c'est la méthode Car-Parrinello qui est exploitée. Celle-ci est une combinaison entre une approche de mécanique classique pour traiter le mouvement des noyaux et une approche basée sur la DFT pour les électrons. A chaque mouvement des atomes, le système électronique est automatiquement ajusté à l'état fondamental. L'énergie totale du système électronique est utilisée pour calculer le mouvement des atomes et ainsi de suite ...

L'un des inconvénients majeurs de ce type de simulation est le temps de calcul. Dernièrement, une méthode d'optimisation alternative à la méthode des champs auto-cohérents a été proposée [Li et al., 2009, Liang et al., 2011]. Celle-ci permet de réduire la durée de la simulation de façon non négligeable (2 à 4 fois plus rapide). Une combinaison des méthodes de dynamique moléculaire avec la phase physique pourrait permettre d'étudier sur une petite échelle, l'influence du LET sur la dissociation des molécules d'eau et d'estimer, en fonction des modifications électroniques, les distributions des produits de dissociation à une picoseconde. Ces distributions seraient alors introduites dans Geant4-DNA pour être exploitées sur des simulations à plus grande échelle.

En ce qui concerne la phase physique, les développements futurs de Geant4-DNA intègreront des sections efficaces classiques et quantiques de différentes particules (électrons et ions) sur les bases de l'ADN. Comme nous l'avons mentionné, un intérêt particulier devra porté sur les modèles pour les électrons de faible énergie aussi bien dans l'eau liquide que dans tous autres matériaux définis à l'échelle moléculaire (ex : protéines) venant compléter la panoplie des modèles de Geant4-DNA.

Rapidité

La simulation de la phase chimique est extrêmement longue. Cela est principalement dû au grand nombre de molécules à traiter. La réduction du temps de calcul passe principalement par deux solutions : soit par une modification de la méthode utilisée, soit par la parallélisation du calcul (soit les deux à la fois). La première solution est divisée trois catégories :

– La première catégorie consiste à transporter un groupe de molécules de façon collective (comme s'il s'agissait que d'une seule quantité). C'est notamment ce que propose l'approche analytique utilisée par Djamai et al. [2008]. Cette approche est déterministe et

pourrait être particulièrement adaptée dans les régions les plus denses de la simulation (à étudier). En parallèle, nous invitons également le lecteur à s'intéresser au travail de thèse de Sébastien Kerdélo [Kerdélo, 2006] où la cinétique chimique, modélisée en système autonome et à plusieurs niveaux d'échelle dont le niveau macroscopique qui consiste à intégrer des équations différentielles couplées.

– La deuxième catégorie persiste à simuler les molécules une à une mais cherche à optimiser l'algorithme de transport et de réaction. C'est déjà ce que proposait la méthode pas-à-pas aux temps dynamiques. Il serait intéressant de comparer le temps de calcul et la précision des résultats à la méthode IRT. Une ébauche de développement de cette méthode a été initiée dans le module de collision, mais n'a pas été testée. Par ailleurs, comme nous l'avons déjà mentionné, l'approche k-d tree n'est pas la solution optimum pour diminuer le temps de calcul de la méthode des pas en temps dynamiques. Des algorithmes alternatifs devront été testés.
– Une troisième catégorie consiste à implémenter l'algorithme de Gillespie ou l'un de ses dérivées [Gillespie, 1976, 2007, Gibson and Bruck, 2000]. Dans cette méthode, la trajectoire explicite de chaque molécule n'est pas simulée. L'algorithme vise uniquement à déterminer le nombre de molécules de chaque espèce dans un volume donné au fil de temps. Cette méthode est donc discrète, dans le sens où le nombre exacte de molécules est calculé, et stochastique, car le temps de la prochaine réaction est déterminé aléatoirement. L'évolution des réactions chimiques est moyennée dans le compartiment d'étude. La dispersion des réactifs étant supposée homogène dans ce volume. Or du fait de la structure de la trace, la distribution des espèces radiolytiques n'est pas homogène. Cette approche n'est donc rendue possible que si le volume de la simulation est découpé en régions. L'idéal serait de pouvoir jongler en la technique de simulation individuelle des molécules et l'algorithme de Gillespie. Le lecteur qui serait intéressé par une simulation hybride pourrait se référer à ce travail [Klann et al., 2012]. Nous avons déjà présenté ce concept au chapitre 4 (Figure 4.3.4.1).

La deuxième solution vise à paralléliser le transport des molécules individuelles. Le design du module de collision pour lequel nous avons opté et compatible avec une parallélisation du transport. La gestion de la parallélisation repose en générale sur un ensemble de librairies. Ces librairies restent souvent dédiées à une architecture matérielle particulière (multi-CPU, GPU, DSP ...). Or le matériel évolue rapidement et il est préférable d'éviter de réécrire l'ensemble du projet à chaque nouvelle avancée technologique sans qu'il y ait de modification profonde de la logique de fonctionnement. C'est pourquoi si le transport des molécules est parallélisé, il serait avantageux de choisir une librairie qui à partir d'un style unique de programmation puisse fonctionner sur des matériels différents. C'est ce que propose, par exemple, OpenCL. Cependant, Geant4-DNA ne peut ajouter une dépendance à une librairie extérieure que si celle-ci est acceptée par la collaboration Geant4 qui travaille actuellement sur une solution multitâche pour le transport parallélisé de particules dans une même géométrie.

Par ailleurs, en ce qui concerne la partie physique de Geant4-DNA, celle-ci pourrait bénéficier d'une méthode hybride d'histoire condensée et de structure de trace, ce qui permettrait à la fois une simulation détaillée dans certaines régions d'intérêt et un gain en temps hors de ces régions.

Modélisation

Les premières questions à se poser sont : quels sont les observables d'intérêt à modéliser et quel niveau de détails la modélisation doit atteindre afin de simuler au mieux les effets biologiques précoces des radiations ? Est-il nécessaire de modéliser l'ADN dans son ensemble ou pouvons-nous nous satisfaire d'une description basée sur des densités locales ? Et quelles sont les caractéristiques cellulaires à reproduire *in silico* ?

La grande majorité des recherches actuelles s'intéresse à l'ADN nucléaire. Cependant, d'autres cibles biologiques d'intérêt sont souvent citées (membrane lipidique, protéines ...). A titre d'exemple, l'ADN mitochondriale pourrait aussi être une cible critique. En effet, bien que les mitochondries soient de petits organites, elles peuvent être présentes en grand nombre au sein du cytoplasme, et ainsi représenter une surface non négligeable d'interaction avec le rayonnement ionisant. Le principe de modélisation devrait alors être le même que celui de l'ADN nucléaire.

Au jour d'aujourd'hui, l'un des objectifs que s'est fixé le projet Geant4-DNA est de déterminer le nombre de cassures simple et double brin de la molécule d'ADN après le passage d'un rayonnement ionisant dans le milieu biologique. Les cassures ADN, et notamment les cassures doubles brin sont considérée comme étant particulièrement délétère pour la cellule. Pour les simulation, il est nécessaire dans un premier temps de déterminer comment une cassure peut se former. Les modélisations actuelles considèrent le plus souvent qu'une cassure a lieu si le dépôt d'énergie est supérieur au seuil d'ionisation d'une molécule d'intérêt (l'eau ou une base de l'ADN). Or, ce n'est pas qu'une question de balistique. En effet, après ionisation d'une sous-entité de l'ADN, le trou électronique résultant ne reste généralement pas local et à tendance à diffuser le long de la molécule d'ADN (cf. Martin [2003]), c'est le transfert de charge. Aussi, le devenir d'une ionisation peut-être fonction de la nature des sous-entités les plus proches.

Si nous souhaitions pousser la modélisation à l'extrême, une méthode consisterait à charger en mémoire la structure locale de l'ADN (éventuellement construite aléatoirement), après dommage d'une sous-entité. Une simulation de dynamique moléculaire (ou une approche moins détaillée cf. Silva et al. [2012]) permettrait par la suite d'évaluer quelles sont les modifications que subies localement la molécule d'ADN. Cette méthode pourrait être relativement bien adaptée pour l'évaluation du devenir des **modifications électroniques** de l'ADN. Si elle était réalisée pour de petits éléments d'ADN (éventuellement pour une structure donnée) mais sur une grande statistique, elle pourrait permettre d'obtenir par exemple des probabilités de cassures en fonction de la modification électronique et

de la base touchée. Les probabilités obtenues seraient réinjectées dans Geant4 pour des simulations à plus "grande échelle" où le noyau cellulaire pourrait être considéré comme un milieu continu, éventuellement découpé en sous-région où l'ADN est plus ou moins dense (*euchromatine* et *hétérochromatine*). En revanche, lorsqu'une **base** est **oxydée**, elle peut continuer à réagir avec les molécules de l'environnement (cf. Martin [2003]). Dans ce cas, lors de la simulation à "grande échelle", seule la base oxydée pourrait être chargée en mémoire et de façon non détaillée, au même titre qu'une espèce radiolytique mais sans capacité de diffusion, attendant simplement la possibilité de réagir avec les espèces en diffusion.

Les mécanismes de réparation sont amorcés très tôt après irradiation. Aussi, le nombre de cassures ADN mesuré est biaisé car la mesure est le plus souvent réalisée (plusieurs minutes) après l'amorce de la réparation (de la microseconde à la seconde). L'une des techniques actuellement développée au CENBG a pour objectif de visualiser, en ligne, certaines voies de signalisation ou de réparation des dommages ADN. Aussi, au-delà d'un nombre absolu de cassures, il devient possible d'étudier la dynamique temporelle des dommages ADN (cassures ou bases oxydées). En prenant en compte, dans la simulation, les principaux mécanismes de réparation de l'ADN, l'évolution temporelle des dommages pourrait aussi être simulée (cf. les simulations de Friedland et al. [2011]).

A long terme, l'une des problématiques majeures de l'utilisation d'un tel outil sera l'extraction, à partir des évènements microscopiques, d'observables macroscopiques (mort et mutations génétiques d'une cellule unique). Si Geant4-DNA est un jour capable de prédire le devenir d'une cellule unique (en estimant qu'il nous soit permis de rêver), des automates cellulaires, similaires au "jeu de la vie", permettront peut-être d'étudier la dynamique intercellulaire. Notamment, la cancérisation (qui n'est, rappelons-le, pas l'objet d'étude de Geant4-DNA) est issue de la prolifération de cellules où l'apoptose est inactivée. Or, le développement des cellules cancéreuses peut être bloqué par celui des cellules saines et inversement. Aussi, à l'échelle d'un organe (ensemble de cellules), les conséquences sanitaires de l'irradiation doivent prendre en compte cette compétition intercellulaire.

Une approche récente [Titz and Jeraj, 2008], basée sur une version modifiée du modèle de survie cellulaire linéaire-quadratique, tente d'intégrer dans la simulation, l'oxygénation initiale des cellules avant irradiation (modifiant, rappelons-le, la réponse oxydative de la cellule), ainsi que les étapes du cycle cellulaire. Le but étant d'estimer l'évolution d'une tumeur après traitement par radiothérapie. L'organe est découpé en voxels représentants des régions à cellules saines ou cancéreuses. Le niveau d'oxygénation et la capacité des cellules tumorales à proliférer sont préalablement déterminés par des techniques d'imagerie PET. Les résultats de la simulation peuvent être directement comparés à l'étendue de la tumeur après irradiation.

L'architecture choisie pour la modélisation devra rester suffisamment ouverte pour permettre (1) l'élaboration de modèles de différents niveaux d'échelle et de détails et (2)

permettre à différentes techniques de simulation de coexister au sein de la plateforme. Ces problématiques semblent assez similaires à celle étudiée lors de la thèse de Gireg Desmeulles [Desmeulles, 2006] qui s'intéresse notamment aux méthodes de représentation et d'organisation des modèles biologiques. Du fait de la vision généraliste apportée par la thèse, je la conseille au lecteur qui s'intéresserait aux aspects fondamentaux de la modélisation. La thèse défend l'idée qu'il est possible de modéliser les interactions des systèmes biologiques comme un ensemble de systèmes autonomes en interaction (appelés agents, cf. paradigme de la programmation orientée agent), pouvant agir sur un environnement partagé, et étudie les méthodes d'ordonnancement de ces systèmes autonomes. Ces agents peuvent percevoir les modifications de leur environnement, en tirer des décisions et entreprendre les actions correspondantes. Bien que les agents soient accablés de tâches simples, l'ensemble de ces agents est capable de reproduire des dynamiques complexes (c'est le concept d'intelligence collective).

Validation

Les récents développements incorporés au sein de la plateforme Geant4-DNA devront être validés par des expériences reproductibles par la simulation. Nous avons discuté à la fin du chapitre 5 des difficultés liées à cette reproductibilité résultant de l'applicabilité des modèles physiques sur les domaines en énergie de l'expérience et de l'utilisation des modèles chimiques implémentés lorsque le nombre d'éléments à simuler devient trop important. La solution peut résider soit en l'extension et l'adaptation des modèles de Geant4-DNA (notamment avec l'implémentation d'une méthode de simulation -algorithme de Gillespie ou système d'équations différentielles- basée uniquement sur l'évolution temporelle et spatiale des concentrations), soit sur la mise en place d'expériences dédiées.

Par ailleurs, en ce concerne les mesures directes, ces dernières années, de nouveaux équipements de lasers pulsés de l'ordre de la femtoseconde à l'attoseconde pourrait permettre d'étendre notre connaissance des phénomènes précoces de thermalisation et de solvatation des électrons, phénomènes actuellement modélisés de façon empirique.

Bibliographie

Gireg Desmeulles. *Réification des interactions pour l'expérience in virtuo de systèmes biologiques multi-modèles.* PhD thesis, Université de Bretagne Occidentale, 2006. URL http://hal.archives-ouvertes.fr/docs/00/14/26/97/PDF/these_gd.pdf. 237

D. Djamai, H. Oudira, and A. Saifi. Application d´un modèle hybride à l´étude des dommages radio-induits par un faisceau d´électrons sur la molécule d´adn dans son environnement. *Radioprotection*, 43(3) :357–387, 2008. doi : 10.1051/radiopro:2008005. URL http://dx.doi.org/10.1051/radiopro:2008005. 233

W. Friedland, P. Jacob, and P. Kundrát. Mechanistic simulation of radiation damage to DNA and its repair : on the track towards systems radiation biology modelling. *Radiation protection dosimetry*, 143(2-4) :542–548, February 2011. ISSN 1742-3406. doi : 10.1093/rpd/ncq383. 236

M. P. Gaigeot, R. Vuilleumier, C. Stia, M. E. Galassi, R. Rivarola, B. Gervais, and M. F. Politis. A multi-scale ab initio theoretical study of the production of free radicals in swift ion tracks in liquid water. *Journal of Physics B : Atomic, Molecular and Optical Physics*, 40(1) :1–12, January 2007. ISSN 0953-4075. doi : 10.1088/0953-4075/40/1/001. URL http://iopscience.iop.org/0953-4075/40/1/001http://stacks.iop.org/0953-4075/40/i=1/a=001?key=crossref.0114383655db8fb88241e8f800d9561e. 232, 233

M. A. Gibson and J. Bruck. Efficient Exact Stochastic Simulation of Chemical Systems with Many Species and Many Channels. *The Journal of Physical Chemistry A*, 104 (9) :1876–1889, March 2000. ISSN 1089-5639. doi : 10.1021/jp993732q. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp993732q. 234

D. T. Gillespie. Stochastic simulation of chemical kinetics. *Annual review of physical chemistry*, 58 :35–55, January 2007. ISSN 0066-426X. doi : 10.1146/annurev.physchem.58.032806.104637. 234

DT Gillespie. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *Journal of computational physics*, 22 :403–434, 1976. URL http://web.mit.edu/endy/www/scraps/signal/JCompPhys(22)403.pdf. 234

S Kerdélo. *Méthodes informatiques pour l'expérimentation in virtuo de la cinétique biochimique.* PhD thesis, Université de Rennes 1, 2006. 234

Michael Klann, Arnab Ganguly, and Heinz Koeppl. Hybrid spatial Gillespie and particle tracking simulation. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 28(18) :i549–i555, September 2012. ISSN 1367-4811. doi : 10.1093/bioinformatics/bts384. 234

X. Li, C. L. Moss, W. Liang, and Y. Feng. Car-Parrinello density matrix search with a first principles fictitious electron mass method for electronic wave function optimization.

The Journal of chemical physics, 130(23) :234115, June 2009. ISSN 1089-7690. doi : 10.1063/1.3155082. URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19548719. 233

We. Liang, C. T Chapman, and X. Li. Efficient first-principles electronic dynamics. *The Journal of chemical physics*, 134(18) :184102, May 2011. ISSN 1089-7690. doi : 10.1063/1.3589144. URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568492. 233

C. Martin. *Modélisation des dommages radioinduits sur l'ADN : Prise en compte des radicaux libres et des réparations primaires*. PhD thesis, CPAT, Université de Toulouse, 2003. 235, 236

R. A. S. Silva, J. D. T. Arruda-Neto, and L. Nieto. Fragmentation of Plasmid DNA Produced by Gamma Radiation : A Theoretical Approach. *ISRN Biophysics*, pages 1–6, 2012. ISSN 2090-7362. doi : 10.5402/2012/725350. URL http://www.hindawi.com/isrn/biophysics/2012/725350/. 235

B. Titz and R. Jeraj. An imaging-based tumour growth and treatment response model : investigating the effect of tumour oxygenation on radiation therapy response. *Physics in medicine and biology*, 53(17) :4471–4488, 2008. ISSN 0031-9155. doi : 10.1088/0031-9155/53/17/001. 236

A. Annexe

"Le prédéterminisme naît du libre arbitre, à moins que ce soit l'inverse ? !" dixit Morja

A.1. Equation de Fokker-Planck

La force de Langevin varie aléatoirement dans le temps et dans l'espace, l'**équation de Langevin** est donc une **équation différentielle stochastique**. Par conséquent, la vitesse et la position de la particule, qui sont des variables continues, ne peuvent s'étudier qu'en terme de probabilité de se trouver dans un intervalle de valeurs (ex : $[v,\, v+dv]$). Tout le problème revient donc à estimer la densité de probabilité $p(x,v,t)$ de trouver, à un temps donné, la particule dans $[v,\, v+dv]$ et $[x,\, x+dx]$.

L'**équation de Fokker-Planck**, dans sa forme simplifiée est du type :

$$\boxed{\frac{\partial p}{\partial t} = \left[-\sum_{i=1}^{N} \frac{\partial}{\partial x_i} D_i^{(1)}(\overrightarrow{x}) + \sum_{i,j=1}^{N} \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} D_{ij}^{(2)}(\overrightarrow{x}) \right] p} \tag{A.1}$$

avec $\overrightarrow{x} = \{x_1, ..., x_i, ..., x_N\}$ un ensemble de variables du système.

Il s'agit d'une équation différentielle (et non stochastique, c'est-à-dire que la solution de cette équation ne présente pas un caractère aléatoire) du mouvement pour la densité de probabilité des variables macroscopiques en fluctuation. Le terme $D^{(1)}(\overrightarrow{x})$ est appelé **coefficient de dérive** et le terme $D^{(2)}(\overrightarrow{x})$ est appelé **coefficient de diffusion**. A partir de l'équation du mouvement de type newtonien, il est possible d'en déduire une équation de Fokker-Planck à partir des règles de calcul des coefficients de Kramers-Moyal $D^{(1)}(\overrightarrow{x})$ et $D^{(2)}(\overrightarrow{x})$.

A.1.1. Coefficients de Kramers-Moyal

Soit un vecteur $\vec{x} = \{x_1, ..., x_i, ..., x_n\}$ défini tel que ses coordonnées x_i soient solutions des équations différentielles :

$$\dot{x_i}(t) = h_i(\overrightarrow{x}, t) + g(\overrightarrow{x}, t)\Gamma_i(t) \tag{A.2}$$

avec, $\vec{\Gamma}(t)$ un vecteur tel que :

$$\begin{cases} \langle \Gamma_i(t) \rangle_t = 0 \\ \langle \Gamma_i(t)\Gamma_j(t+\tau) \rangle_t = q \cdot \delta_{ij}\delta(\tau) \end{cases}$$

Les **coefficients de Kramers-Moyal** qui permettent de construire une équation de Fokker-Planck pour l'équation (A.2) sont définis tels que [Risken, 1996] :

$$D_{ij}^{(n)}(\overrightarrow{x}, t) = \frac{1}{n!} \cdot \lim_{t \to 0} \frac{1}{t} \left\langle \prod_{i=1}^{n} (x_i(t) - x_i(t=0)) \right\rangle$$

où seuls les deux premiers coefficients de cette série ne sont pas nuls, le **coefficient de dérive** :

$$\boxed{D_i^{(1)}\left(\overrightarrow{x},t\right)=\lim_{t\to 0}\frac{1}{t}\left\langle\left(x_i(t)-x_i(t=0)\right)\right\rangle}$$

et le **coefficient de diffusion** :

$$\boxed{D_{ij}^{(2)}\left(\overrightarrow{x},t\right)=\frac{1}{2}\cdot\lim_{t\to 0}\frac{1}{t}\left\langle\left(x_i(t)-x_i(t=0)\right)\left(x_j(t)-x_j(t=0)\right)\right\rangle_t}$$

Il est possible de démontrer [Risken, 1996] que les coefficients de Kramers-Moyal peuvent être déduits à partir des fonctions h et g de l'équation de mouvement newtonienne (A.2) (convention de lecture de Stratanovitch, plus de détails dans [Hilhorst, 2010, Schulten, 1999]) :

$$\boxed{\begin{aligned} D_i^{(1)}\left(\overrightarrow{x},t\right) &= h_i(\overrightarrow{x},t)+\sum_k g_{kj}(\overrightarrow{x},t)\frac{\partial}{\partial x_k}g_{ij} \\ D_{ij}^{(2)}\left(\overrightarrow{x},t\right)=D_{ji}^{(2)}\left(\overrightarrow{x},t\right) &= \frac{q}{2}\sum_k g_{ik}(\overrightarrow{x},t)g_{ki}(\overrightarrow{x},t)\end{aligned}}$$

A.1.2. Détermination du coefficient d'auto-corrélation de la force de Langevin

La fonction d'auto-corrélation de la vitesse est donnée par :

$$\left\langle v(t_1)v(t_2)\right\rangle = v_0^2 e^{-\gamma(t_1+t_2)}+\underbrace{\int_0^{t_1}\int_0^{t_2} e^{-\gamma(t_1-t_1^{'}+t_2-t_2^{'})}\left\langle\Gamma(t_1^{'})\Gamma(t_2^{'})\right\rangle dt_2^{'}dt_1^{'}}_{A} \tag{A.3}$$

où les termes croisés issus du développement du produit $\langle v(t_1)v(t_2)\rangle$ n'apparaissent pas (car $\langle\Gamma(t')\rangle=0$). A partir de l'hypothèse (2.7), nous allons calculer le deuxième terme de

l'équation (A.3) que nous noterons A :

$$\begin{aligned} A &= \int_0^{t_1}\int_0^{t_2} e^{-\gamma(t_1-t_1^{'}+t_2-t_2^{'})} q \cdot \delta\left(t_1^{'}-t_2^{'}\right) dt_2^{'} dt_1^{'} \\ &= q \int_0^{\min(t_1,t_2)} e^{-\gamma\left(t_1+t_2-2t_1^{'}\right)} dt_1^{'} \\ &= \frac{q}{2\gamma} \cdot \left[e^{-\gamma\left(t_1+t_2-2t_1^{'}\right)}\right]_0^{\min(t_1,t_2)} \\ &= \frac{q}{2\gamma} \cdot \left[e^{-\gamma(t_1+t_2-2\min(t_1,t_2))}\right] \end{aligned}$$

Si $t_1 < t_2 \Rightarrow t_1 + t_2 - 2\min(t_1,t_2) = t_2 - t_1$

Si $t_2 < t_1 \Rightarrow t_1 + t_2 - 2\min(t_1,t_2) = t_1 - t_2$

$\Rightarrow t_1 + t_2 - 2\min(t_1,t_2) = |t_1 - t_2|$

Par conséquent, A peut s'écrire comme :

$$A = \frac{q}{2\gamma} \cdot \left[e^{-\gamma|t_1-t_2|} - e^{-\gamma(t_1+t_2)}\right]$$

$$\Rightarrow \langle v(t_1)v(t_2)\rangle = v_0^2 \cdot e^{-\gamma(t_1+t_2)} + \frac{q}{2\gamma} \cdot \left[e^{-\gamma|t_1-t_2|} - e^{-\gamma(t_1+t_2)}\right]$$

Si

$$\begin{cases} \gamma t_1 \gg 1 \\ \gamma t_2 \gg 1 \end{cases} \qquad \text{alors } e^{-\gamma(t_1+t_2)} \to 0$$

La fonction d'auto-corrélation de la vitesse peut donc être approximée comme :

$$\Rightarrow \begin{cases} \langle v(t_1)v(t_2)\rangle \approx \frac{q}{2\gamma} \cdot \left[e^{-\gamma|t_1-t_2|}\right] \\ \langle v^2(t)\rangle \approx \frac{q}{2\gamma} \end{cases}$$

A partir du théorème d'équipartition des vitesses, il est possible de déduire la valeur du coefficient d'auto-corrélation q de la force de Langevin :

$$\Rightarrow \langle E\rangle = \frac{1}{2}m\left\langle v^2\right\rangle = \frac{1}{2}m \cdot \frac{q}{2\gamma} = \frac{1}{2}kT$$

où k est la constante de Boltzmann et T la température du système.

A une dimension, nous avons donc :

$$\boxed{q = \frac{2\gamma kT}{m}} \tag{A.4}$$

Et à n dimensions :

$$\boxed{q = \frac{2n\gamma kT}{m}}$$

A.1.3. Equation de diffusion de Kramers

Soit un vecteur aléatoire $\overrightarrow{M}(x, v, t)$ défini tel que :

$$\begin{cases} \dot{x} = & v \\ \dot{v} = & -\gamma v + \frac{F(x)}{m} + \Gamma(t) \end{cases}$$

D'après les règles de calcul des coefficients de Kramers-Moyal :

$$\begin{aligned} D_x^{(1)} &= v \\ D_v^{(1)} &= -\gamma v + \frac{F(x)}{m} \\ D_{xx}^{(2)} &= D_{xv}^{(2)} = 0 \\ D_{vv}^{(2)} &= \frac{q}{2} = \frac{\gamma kT}{m} \end{aligned}$$

la densité de probabilité du vecteur aléatoire $\overrightarrow{M}(x, v, t)$ doit répondre à l'équation différentielle du type :

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \left[-\frac{\partial}{\partial x} v + \frac{\partial}{\partial v} \left(\gamma v - \frac{F(x)}{m} \right) + \frac{\partial^2}{\partial v^2} \frac{\gamma kT}{m} \right] p$$

Cette équation différentielle de $p(x, v, t)$ faisant intervenir à la fois l'évolution temporelle de la position et de la vitesse est appelée **équation de Kramer**s.

A.2. Méthode de transport d'Ermak-McCammon

La méthode de transport implémentée dans Geant4-DNA est basée sur l'équation d'Ermak-McCammon dont l'écriture générale est du type :

$$x_i(t_0+\tau) = x_i(t_0) + \sum_j \left[\frac{D_{ij} F_i(\overrightarrow{x})}{kT} + \frac{\partial D_{ij}(\overrightarrow{x})}{\partial x_j} \right] \cdot \tau + R_i(t) + O\left(\frac{\tau^2}{2}\right) \tag{A.5}$$

Dans le cas où le coefficient de diffusion est une matrice dont les éléments dépendent de la position. Dans Geant4-DNA, le coefficient de diffusion est supposé homogène :

$$D_{ij} \equiv D$$

Aussi l'équation (A.5) se réécrit comme :

$$x_i(t_0+\tau) = x_i(t_0) + D \cdot \sum_j \frac{F_i(\overrightarrow{x})}{kT} \cdot \tau + R_i(t) + O\left(\frac{\tau^2}{2}\right)$$

Les composantes du vecteur aléatoire $\overrightarrow{R}(t)$ sont gaussiennes et répondent à :

$$\begin{cases} \langle R_i(t) \rangle_t = 0 \\ \langle R_i(t) R_j(t+\tau) \rangle_t = 2Dt \cdot \delta_{ij} \delta(\tau) \end{cases}$$

Cette méthode n'est valable que si les pas en temps sont supérieurs au temps de relaxation de la vitesse (l'accélération est ainsi négligée) soit :

$$\tau \gg \frac{mD}{kT}$$

et la force exercée sur l'objet brownien varie peu durant le pas en temps. La méthode est compatible avec les hypothèses de l'équation de Smoluchowski. C'est pourquoi afin de valider la méthode de transport, nous avons comparé la distribution des positions obtenues en utilisant la méthode d'Ermak-McCammon avec de petits pas avec la distribution de Smoluchowski à trois dimensions en absence de force extérieure.

Bibliographie

H. J. Hilhorst : *Physique statistique, Une sélection de sujets*. Notes d'accompagnement du cours Physique Statistique et Ouvertures du Master 2 ´Concepts Fondamentaux de la Physique´, parcours ´Physique Théorique´, 2010. URL http://www.th.u-psud.fr/page_perso/Hilhorst/N/Notes101120.pdf. 244

H. Risken : *The Fokker-Planck Equation : Methods of Solutions and Applications*. Springer Series in Synergetics. Springer, 2nd ed. 1989. 3rd printing édition, 1996. ISBN 354061530X. 243, 244

K. Schulten : *Non-Equilibrium Statistical Mechanics*. Online lecture notes, University of Illinois, 1999. URL http://www.ks.uiuc.edu/Services/Class/PHYS498. 244

Bibliographie générale

Beir VII : Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Rapport technique, The National Academics, 2005.

S. Agostinelli, J. Allison *et al.* : Geant4 - a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3):250–303, juillet 2003. ISSN 01689002.

J. Allison *et al.* : Geant4 developments and applications. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 53(1):270–278, février 2006. ISSN 0018-9499.

M. Aoki : Cesium-laden fish may point to ocean hot spots. *The Japan Times*, août 2012. URL http://www.japantimes.co.jp/text/nn20120823a2.html.

H. Aouchiche, C. Champion et D. Oubaziz : Electron and positron elastic scattering in gaseous and liquid water : A comparative study. *Radiation Physics and Chemistry*, 77(2):107 – 114, 2008. ISSN 0969-806X. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X07003465.

M. G. Auclair : *Détermination des rendements radiolytiques primaires alpha en milieu alcalin*. Thèse de doctorat, CEA Saclay, Université Pierre et Marie Curie, 2001.

G. Baldacchino et B. Hickel : Water radiolysis under extreme conditions. Application to nuclear industry. *In* EDP Sciences, éditeur : *Radiation Chemistry : From Basics to Applications in Material and Life Sciences*, pages 53–64. 2008. ISBN 9782759800247.

G. Baldacchino, T. Maeyama, S. Yamashita, M. Taguchi, A. Kimura, Y. Katsumura et T. Murakami : Determination of the time-dependent OH-yield by using a fluorescent probe. Application to heavy ion irradiation. *Chemical Physics Letters*, 468(4-6):275–279, janvier 2009. ISSN 00092614. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000926140801631X.

F. Ballarini *et al.* : Stochastic aspects and uncertainties in the prechemical and chemical stages of electron tracks in liquid water : a quantitative analysis based on Monte Carlo simulations. *Radiat Environ Biophys*, 39(3):179–188, septembre 2000. ISSN 0301-634X.

S. Barker, M. Weinfeld et D. Murray : DNA-protein crosslinks : their induction, repair, and biological consequences. *Mutation research*, 589(2):111–35, mars 2005. ISSN 0027-5107.

J. Barnes et P. Hut : A hierarchical O(N log N) force-calculation algorithm. *Nature*, 324(6096):446–449, décembre 1986. URL http://dx.doi.org/10.1038/324446a0.

J. Basch, L. J. Guibas et L. Zhang : Proximity problems on moving points. *Proceedings of the thirteenth annual symposium on Computational geometry - SCG '97*, pages 344–351, 1997. URL http://portal.acm.org/citation.cfm?doid=262839.262998.

H. C. Berg : *Random walks in biology*. Princeton University Press, 1993. ISBN 0691000646.

I. A. Blair : Lipid hydroperoxide-mediated DNA damage. *Experimental gerontology*, 36 (9):1473–81, septembre 2001. ISSN 0531-5565.

V. M. Bluett et N. J. B. Green : On the competition between scavenging and recombination in solutions of macromolecules. *The Journal of Physical Chemistry A*, 110(18):6112–21, mai 2006. ISSN 1089-5639. URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16671682.

Charlotte E. Bolton, N. J. B. Green, R. Harris et S. M. Pimblott : Competition between Geminate Recombination and Reaction with a Macromolecule. *Simulation*, 5639(97):730–739, 1998.

A. P. Breen et J. A. Murphy : Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free radical biology and medicine*, 18(6):1033–77, juin 1995. ISSN 0891-5849.

W. G. Burns et H. E. Sims : Effect of radiation type in water radiolysis. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1 : Physical Chemistry in Condensed Phases*, 77(11):2803–2813, 1981. ISSN 0300-9599.

G. V. Buxton : Nanosecond Pulse Radiolysis of Aqueous Solutions Containing Proton and Hydroxyl Radical Scavengers. *Proceedings of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 328(1572):9–21, mai 1972. ISSN 1364-5021.

G. V. Buxton, C. L. Greenstock, A. B. Helman, W. P.and Ross et W. Tsang : Critical Review of Rate Constants for Reactions of Hydrated Electrons, Hydrogen Atoms and Hydroxyl Radicals in Aqueous Solution. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 17(2):513, 1988. ISSN 00472689.

J. Cadet : Oxidative damage to DNA : formation, measurement and biochemical features. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 531(1-2):5–23, octobre 2003. ISSN 00275107. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0027510703001593.

J. Cadet, T. Delatour *et al.* : Hydroxyl radicals and DNA base damage. *Mutation research*, 424(1-2):9–21, mars 1999. ISSN 0027-5107.

J. Cadet, T. Douki *et al.* : Measurement of oxidative base damage within cellular DNA and biological fluids. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of*

Mutagenesis, 379(1):S154, septembre 1997. ISSN 00275107. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0027510797831521.

J. Cadet, J.-L. Ravanat *et al.* : Oxidatively generated complex DNA damage : Tandem and clustered lesions. *Cancer letters*, avril 2012. ISSN 1872-7980.

A. Catalá : Lipid peroxidation modifies the picture of membranes from the "fluid mosaic model" to the "lipid whisker model". *Biochimie*, 94(1):101–9, janvier 2012. ISSN 1638-6183.

R. Cavezian : Histoire fantasmatique de la radioactivité et des rayons X : de l´attirance à la répulsion. *Société française d´histoire de l´art dentaire*, 11:38–42, 2006. URL http://194.254.96.56/sfhad/vol11/2006_08.pdf.

A. C. Chernovitz et C. D. Jonah : Isotopic dependence of recombination kinetics in water. *The Journal of Physical Chemistry*, 92(21):5946–5950, 1988.

W. J. Clerici, D. L. DiMartino et M. R. Prasad : Direct effects of reactive oxygen species on cochlear outer hair cell shape in vitro. *Hearing Research*, 84(1–2):30 – 40, 1995. ISSN 0378-5955.

P. Clifford, N. J. B. Green *et al.* : Stochastic Models of Diffusion-Controlled Ionic Reactions in Radiation-Induced Spurs. 1. High-Permittivity Solvents. *The Journal of Physical Chemistry*, 91(16):4417–4422, 1987.

P. Clifford, N. J. B. Green et Michael J. Pilling : Analysis of the Debye-Smoluchowski equation. Approximations for high-permittivity solvents. *The Journal of Physical Chemistry*, 88(18):4171–4176, août 1984a. ISSN 0022-3654. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j150662a064.

P. Clifford, N. J. B. Green et Michael J. Pilling : Analysis of the Debye-Smoluchowski equation. Approximations for high-permittivity solvents. *The Journal of Physical Chemistry*, 88(18):4171–4176, août 1984b. ISSN 0022-3654. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j150662a064.

P. Clifford, Nicholad J. B. Green et Michael J. Pilling : Stochastic models of scavenging in radiation-induced spurs. *The Journal of Physical Chemistry*, 89(6):925–930, 1985. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100252a008.

F. A. Cucinotta, H. Nikjoo, P. O'Neill et D. T. Goodhead : Kinetics of DSB rejoining and formation of simple chromosome exchange aberrations. *International journal of radiation biology*, 76(11):1463–74, novembre 2000. ISSN 0955-3002. URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098849.

F. A. Cucinotta, J. M. Pluth, J. A. Anderson et J. V. Harper : Biochemical Kinetics Model of DSB Repair and Induction of γ-H2AX Foci by Non-homologous End Joining. *Radiation Research*, 222:214–222, 2008.

Gireg Desmeulles : *Réification des interactions pour l'expérience in virtuo de systèmes biologiques multi-modèles.* Thèse de doctorat, Université de Bretagne Occidentale, 2006. URL http://hal.archives-ouvertes.fr/docs/00/14/26/97/PDF/these_gd.pdf.

M Dingfelder et D Hantke : Electron inelastic-scattering cross sections in liquid water. *Radiation Physics and Chemistry*, 53:1–18, 1998.

M. Dingfelder, M. Inokuti et H. G. Paretzke : Inelastic-collision cross sections of liquid water for interactions of energetic protons. *Radiation Physics and Chemistry*, 59:255–275, 2000. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X00002632.

M. Dizdaroglu et E. Gajewski : Structure and mechanism of hydroxyl radical-induced formation of a DNA-protein cross-link involving thymine and lysine in nucleohistone. *Cancer research*, 49(13):3463–3467, 1989. URL http://cancerres.aacrjournals.org/content/49/13/3463.short.

D. Djamai, H. Oudira et A. Saifi : Application d´un modèle hybride à l´étude des dommages radio-induits par un faisceau d´électrons sur la molécule d´adn dans son environnement. *Radioprotection*, 43(3):357–387, 2008. URL http://dx.doi.org/10.1051/radiopro:2008005.

W. Dong et J. C. Andre : Diffusion-controlled reactions. II. An approach based on a generalized diffusion equation. *The Journal of Chemical Physics*, 101(1):299, 1994. ISSN 00219606. URL http://link.aip.org/link/JCPSA6/v101/i1/p299/s1&Agg=doi.

W. Dong, F. Baros et J. C. Andre : Diffusion-controlled reactions. I. Molecular dynamics simulation of a noncontinuum model. *The Journal of Chemical Physics*, 91 (8):4643, 1989. ISSN 00219606. URL http://link.aip.org/link/JCPSA6/v91/i8/p4643/s1&Agg=doi.

I. Draganic : Radiolysis of HCOOH+ O2 at pH 1.3-13 and the yields of primary products in. gamma. radiolysis of water. *The Journal of Physical Chemistry*, 78(8):2564–2571, 1969. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100842a018.

A. K. El Omar *et al.* : Time-dependent radiolytic yield of OH radical studied by picosecond pulse radiolysis. *The Journal of Physical Chemistry. A*, 115(44):12212–6, novembre 2011. ISSN 1520-5215.

A. J. Elliot, M. P. Chenier et D. C. Ouellette : Temperature dependence of g values for H2O and D2O irradiated with low linear energy transfer radiation. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 89(8):1193–1197, 1993. ISSN 0956-5000.

D Emfietzoglou : Inelastic cross-sections for electron transport in liquid water : A comparison of dielectric models. *Radiation Physics and Chemistry*, 66:373–385, 2003.

H. Esterbauer, R. J. Schaur et H. Zollner : Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*, 11(1):81 – 128, 1991. ISSN 0891-5849.

J. E. Fanning et C. N. Trumbore : Evidence for Spur Overlap in the Pulse Radiolysis of Water. *The Journal of Physical Chemistry*, 81(13):1264–1268, 1977.

C. Ferradini et J.-P. Jay-Gerin : La radiolyse de l´eau et des solutions aqueuses : historique et actualité. *Canadian journal of chemistry*, 1575(819):1542–1575, 1999.

Z. Francis : *Simulations Monte Carlo et étude microdosimétrique pour des irradiations cellulaires à faibles doses en neutrons de 14 MeV*. Thèse de doctorat, 2007.

M. Frankenberg-Schwager : Induction, repair and biological relevance of radiation-induced DNA lesions in eukaryotic cells. *Radiation and environmental biophysics*, 29 (4):273–92, janvier 1990. ISSN 0301-634X.

W. Friedland, P. Jacob et P. Kundrát : Mechanistic simulation of radiation damage to DNA and its repair : on the track towards systems radiation biology modelling. *Radiation protection dosimetry*, 143(2-4):542–548, février 2011. ISSN 1742-3406.

J. H. Friedman, J. L. Bentley et R. A. Finkel : An algorithm for finding best matches in logarithmic expected time. *Association for Comptuting Machinery Transactions on Mathematical Software*, 3(3):209–226, 1977.

M. P. Gaigeot, R. Vuilleumier, C. Stia, M. E. Galassi, R. Rivarola, B. Gervais et M. F. Politis : A multi-scale ab initio theoretical study of the production of free radicals in swift ion tracks in liquid water. *Journal of Physics B : Atomic, Molecular and Optical Physics*, 40(1):1–12, janvier 2007. ISSN 0953-4075. URL http://iopscience.iop.org/0953-4075/40/1/001http://stacks.iop.org/0953-4075/40/i=1/a=001?key=crossref.0114383655db8fb88241e8f800d9561e.

Y. A. Gauduel, Y. Glinec, J.-P. Rousseau, F. Burgy et V. Malka : High energy radiation femtochemistry of water molecules : early electron-radical pairs processes. *The European Physical Journal D*, 60(1):121–135, juin 2010. ISSN 1434-6060.

B. Gervais et G. H. Olivera : Étude de la radiolyse de l'eau par simulation Monte Carlo. Effet de la vitesse du projectile. *Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique*, 95(4):772–777, avril 1998. ISSN 0021-7689.

M. A. Gibson et J. Bruck : Efficient Exact Stochastic Simulation of Chemical Systems with Many Species and Many Channels. *The Journal of Physical Chemistry A*, 104 (9):1876–1889, mars 2000. ISSN 1089-5639. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp993732q.

D. T. Gillespie : Stochastic simulation of chemical kinetics. *Annual review of physical chemistry*, 58:35–55, janvier 2007. ISSN 0066-426X.

DT Gillespie : A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *Journal of computational physics*, 22:403–434, 1976. URL http://web.mit.edu/endy/www/scraps/signal/JCompPhys(22)403.pdf.

D. T. Goodhead : Mechanisms for the biological effectiveness of high-LET radiations. *Journal of radiation research*, 40 Suppl:1–13, décembre 1999. ISSN 0449-3060.

T. Goulet : On the validity of the independent reaction times approximation for the description of the nonhomogeneous kinetics of liquid water radiolysis. *Radiation Physics and Chemistry*, 51(1):85–91, janvier 1998. ISSN 0969806X. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969806X97000601.

N. J. B. Green : On the simulation of diffusion processes close to boundaries. *Molecular Physics*, 65(6):1399–1408, décembre 1988a. ISSN 0026-8976. URL http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00268978800101871.

N. J. B. Green : On the simulation of diffusion processes close to boundaries. *Molecular Physics*, 65(6):1399–1408, décembre 1988b. ISSN 0026-8976.

N. J. B. Green : On the simulation of diffusion processes close to boundaries. *Molecular Physics*, 65(6):1399–1408, décembre 1988c. ISSN 0026-8976.

N. J. B. Green, M. J. Pilling, S. M. Pimblott et P. Clifford : Stochastic modeling of fast kinetics in a radiation track. *The Journal of Physical Chemistry*, 94(1):251–258, janvier 1990. ISSN 0022-3654. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100364a041.

N. J. B. Green, Michael J. Pilling et S. M. Pimblott : Stochastic models of short-time kinetics in irradiated liquids. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part C. Radiation Physics and Chemistry*, 34(1):105–114, janvier 1989a. ISSN 13590197. URL http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/1359019789900143http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/1359019789900143.

N. J. B. Green, Michael J. Pilling, S. M. Pimblott et P. Clifford : Stochastic models of diffusion-controlled ionic reactions-induced spurs. 2. Low-permittivity solvents. *The Journal of Physical Chemistry*, 93(24):8025–8031, novembre 1989b. ISSN 0022-3654. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100361a014.

N. J. B. Green et S. M. Pimblott : Asymptotic analysis of diffusion-influenced kinetics with a potential. *The Journal of Physical Chemistry*, (8):5462–5467, 1989. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100351a029.

N. J. B. Green et S. M. Pimblott : Radiation track structure simulation in a molecular medium. *Research on Chemical Intermediates*, 27(4):529–538, juillet 2001. ISSN 09226168. URL http://www.ingentaselect.com/rpsv/cgi-bin/cgi?ini=xref&body=linker&reqdoi=10.1163/156856701104202174.

N. J. B. Green et R. D. Spencer-Smith : Simulation of Geminate Recombination in the Presence of an Absorbing Plane. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(32):13561–13568, janvier 1996. ISSN 0022-3654. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp960487r.

N. J. B. Green, T. Toniazzo, M. J. Pilling, D. P. Ruffle, N. Bell et T. W. Hartquist : A stochastic approach to grain surface chemical kinetics. *Astronomy and Astrophysics*, 375(3):1111–1119, septembre 2001. ISSN 0004-6361. URL http://www.edpsciences.org/10.1051/0004-6361:20010961.

N. J.B. Green et S. M. Pimblott : Scavenger kinetics and the laplace transform relationship. *Molecular Physics*, 74(4):811–832, 1991.

P. Groth, M. L. Orta, I. Elvers, M. M. Majumder, A. Lagerqvist et T. Helleday : Homologous recombination repairs secondary replication induced DNA double-strand breaks after ionizing radiation. *Nucleic acids research*, (12):1–10, 2012. ISSN 1362-4962.

S. Guatelli, A. Mantero *et al.* : Geant4 atomic relaxation. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 54(3):585–593, 2007.

E. J. Hart : Gamma-ray induced oxidation of aqueous formic acid-oxygen solutions. Effect of oxygen and formic acid concentrations. *Journal of the American Chemical Society*, 76:4312–4315, 1954. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01646a016.

E. J. Hart : Absorption spectrum of the hydrated electron in water and in aqueous solutions. *Journal of the American Chemical Society*, 84(21):4090–4095, janvier 1962. ISSN 0028-0836. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00880a025.

J. M. Heller : Collective oscillation in liquid water. *The Journal of Chemical Physics*, 60(9):3483, 1974. ISSN 00219606.

H. J. Hilhorst : *Physique statistique, Une sélection de sujets*. Notes d'accompagnement du cours Physique Statistique et Ouvertures du Master 2 ´Concepts Fondamentaux de la Physique´, parcours ´Physique Théorique´, 2010. URL http://www.th.u-psud.fr/page_perso/Hilhorst/N/Notes101120.pdf.

R. Hirayama, A. Ito, M. Tomita *et al.* : Contributions of direct and indirect actions in cell killing by high-LET radiations. *Radiation research*, 171(2):212–8, février 2009. ISSN 0033-7587. URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267547.

A. Hiyama, C. Nohara, S. Kinjo, W. Taira, S. Gima, A. Tanahara et J. M. Otaki : The biological impacts of the Fukushima nuclear accident on the pale grass blue butterfly. *Scientific Reports*, 2(570), août 2012. ISSN 2045-2322.

F. Hutchinson : Chemical changes induced in dna by ionizing radiation. volume 32 de *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, pages 115 – 154. Aca-

demic Press, 1985. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079660308603475.

S. Incerti *et al.* : Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water. *Medical Physics*, 37(9):4692–4708, 2010. ISSN 00942405.

C. D. Jonah, E. J. Hart et M. S. Matheson : Yields and decay of the hydrated electron at times greater than 200 picoseconds. *The Journal of Physical Chemistry*, 77 (15):1838–1843, 1973.

C. D. Jonah et M. S. Matheson : Yield and decay of the hydrated electron from 100 ps to 3 ns. *The Journal of Physical Chemistry*, 80(12):1267–1270, 1976.

C. D. Jonah et J. R. Miller : Yield and Decay of the Hydroxyl Radical from 200ps to 3ns. *The Journal of Physical Chemistry*, 81(21):1974–1976, 1977.

A.M. Kellerer : Invisible Threat. *IAI2001, NUPECC*, 2001.

S Kerdélo : *Méthodes informatiques pour l'expérimentation in virtuo de la cinétique biochimique*. Thèse de doctorat, Université de Rennes 1, 2006.

M. Kernbaum : Décomposition de l´eau par l´aigrette. *Le Radium, Journal de Physique*, 7(9):275–278, 1910.

S. Khuller et Y. Matias : A simple randomized sieve algorithm for the closest-pair problem. *Information and Computation*, 118(1):34 – 37, 1995. ISSN 0890-5401. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890540185710498.

Michael Klann, Arnab Ganguly et Heinz Koeppl : Hybrid spatial Gillespie and particle tracking simulation. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 28(18):i549–i555, septembre 2012. ISSN 1367-4811.

T. Koi : New native qmd code in geant4, 2010. URL http://geant4.cern.ch/geant4/results/talks/MC2010/MC2010-QMD.pdf.

M. S. Kreipl, W. Friedland et H. G Paretzke : Interaction of ion tracks in spatial and temporal proximity. *Radiation and environmental biophysics*, 48(4):349–59, novembre 2009a. ISSN 1432-2099.

M. S. Kreipl, W. Friedland et H. G. Paretzke : Time- and space-resolved Monte Carlo study of water radiolysis for photon, electron and ion irradiation. *Radiation and Environmental Biophysics*, 48(1):11–20, février 2009b. ISSN 1432-2099.

L. Lan *et al.* : In situ analysis of repair processes for oxidative DNA damage in mammalian cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(38):13738–43, septembre 2004. ISSN 0027-8424.

E. S. Lander *et al.* : Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409 (6822):860–921, février 2001. ISSN 0028-0836.

J. A. LaVerne : Detection of gaseous products in the radiolysis of aqueous solutions. *The Journal of Physical Chemistry*, 92(10):2808–2809, 1988. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100321a022.

J. A. LaVerne : The production of OH radicals in the radiolysis of water with 4He ions. *Radiation research*, 118(2):201–210, 1989.

J. A. LaVerne : OH radicals and oxidizing products in the gamma radiolysis of water. *Radiation research*, 153(2):196–200, 2000.

J. A. LaVerne et S M. Pimblott : Scavenger and time dependences of radicals and molecular products in the electron radiolysis of water : Examination of experiments and models. *The Journal of Physical Chemistry*, 95(8):3196–3206, 1991.

J. A. Laverne, I. Stefanić et S. M. Pimblott : Hydrated electron yields in the heavy ion radiolysis of water. *The journal of physical chemistry. A*, 109(42):9393–401, octobre 2005. ISSN 1089-5639.

X. Li, C. L. Moss, W. Liang et Y. Feng : Car-Parrinello density matrix search with a first principles fictitious electron mass method for electronic wave function optimization. *The Journal of chemical physics*, 130(23):234115, juin 2009. ISSN 1089-7690. URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19548719.

We. Liang, C. T Chapman et X. Li : Efficient first-principles electronic dynamics. *The Journal of chemical physics*, 134(18):184102, mai 2011. ISSN 1089-7690. URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568492.

T. Maeyama, S. Yamashita, G. Baldacchino *et al.* : Production of a fluorescence probe in ion-beam radiolysis of aqueous coumarin-3-carboxylic acid solution : Beam quality and concentration dependences. *Radiation Physics and Chemistry*, 80(4):535–539, avril 2011. ISSN 0969806X.

A. Mantero : *Development and validation of X-ray fluorescence simulation models for planetary astrophysics investigations*. Thèse de doctorat, 2007.

C. Martin : *Modélisation des dommages radioinduits sur l'ADN : Prise en compte des radicaux libres et des réparations primaires*. Thèse de doctorat, CPAT, Université de Toulouse, 2003.

C. Matthews et C. Favard : Théorie, principes et applications des techniques de fluorescence en biologie cellulaire et cancérologie. *Bulletin du cancer*, 94(1):115–125, 2007.

J. Meesungnoen, J.-P. Jay-Gerin et A. Filali-Mouhim : Low-energy electron penetration range in liquid water. *Radiation research*, 158:657–660, novembre 2002.

C. E. Melton : Cross Sections and Interpretation of Dissociative Attachment Reactions Producing OH^-, O^-, and H^- in H2O. *The Journal of Chemical Physics*, 57(10):4218, mars 1972. ISSN 00219606.

J.-C. Mialocq, B. Hickel, G. Baldacchino et M. Juillard : The radiolysis project of CEA. *Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique*, 96:35–43, 1999.

V. Michalik et M. Begusova : Computer-aided stochastic modeling of the radiolysis of liquid water. *Radiation research*, 149(3):224–236, 1998. URL http://www.rrjournal.org/doi/pdf/10.2307/3579955.

M. Michaud, A. Wen et L. Sanche : Cross sections for low-energy (1-100 ev) electron elastic and inelastic scattering in amorphous ice. *Radiation Research*, 159(1):3–22, 2003.

L. Monchick : Note on the Theory of Diffusion Controlled Reactions : Application to Photodissociation in Solution. *The Journal of Chemical Physics*, 24(2):381, 1956. ISSN 00219606.

M. E. Moynahan et M. Jasin : Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 11(3): 196–207, mars 2010. ISSN 1471-0080.

C. A. Naleway, M. C. Sauer, C. D. Jonah et K. H. Schmidt : Theoretical Analysis of the LET Dependence of Transient Yields Observed in Pulse Radiolysis with Ion Beams. *Radiation Research*, 77(1):47–61, janvier 1979. ISSN 0033-7587.

Z. K. Nazarkina, S. N. Khodyreva, S. Marsin, O. I. Lavrik et J.P. Radicella : XRCC1 interactions with base excision repair DNA intermediates. *DNA repair*, 6(2): 254–64, février 2007. ISSN 1568-7864.

H. Nikjoo, S. Uehara, D. Emfietzoglou et F. Cucinotta : Track-structure codes in radiation research. *Radiation Measurements*, 41(9-10):1052–1074, octobre 2006. ISSN 13504487.

S. M. Pimblott et J. A. LaVerne : Scavenger concentration dependences of yields in radiation chemistry. *The Journal of Physical Chemistry*, 96(2):746–752, 1992.

S. M. Pimblott, J. A. LaVerne, D. M. Bartels et C. D. Jonah : Reconciliation of transient absorption and chemically scavenged yields of the hydrated electron in radiolysis. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(22):9412–9415, 1996.

I. Plante : A Monte-Carlo step-by-step simulation code of the non-homogeneous chemistry of the radiolysis of water and aqueous solutions. Part I : theoretical framework and implementation. *Radiation and environmental biophysics*, 50(3):389–403, août 2011. ISSN 1432-2099. URL http://www.springerlink.com/index/R3704442U2306352.pdf.

W. K. Pogozelski et T. D. Tullius : Oxidative Strand Scission of Nucleic Acids : Routes Initiated by Hydrogen Abstraction from the Sugar Moiety. *Chemical reviews*, 98(3):1089–1108, mai 1998. ISSN 1520-6890.

S. Pommeret, F. Gobert, M. Mostafavi, I. Lampre et J.-C. Mialocq : Femtochemistry of the Hydrated Electron at Decimolar Concentration. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(51):11400–11406, décembre 2001. ISSN 1089-5639.

P Pourquier : La réparation de l'ADN, cible potentielle d'un développement thérapeutique en cancérologie. *Bull Cancer*, pages 124–144, 2006.

N. Ramakrishnan, S.-M. Chiu et N. L. Oleinick : Yield of DNA-protein cross-links in γ-irradiated Chinese hamster cells. *Cancer research*, 47(8):2032–2035, 1987. URL http://cancerres.aacrjournals.org/content/47/8/2032.short.

H. Risken : *The Fokker-Planck Equation : Methods of Solutions and Applications*. Springer Series in Synergetics. Springer, 2nd ed. 1989. 3rd printing édition, 1996. ISBN 354061530X.

C. Rodriguez-Lafrasse et J Balosso : De la trace des ions carbone à l´efficacité thérapeutique de l´hadronthérapie. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, 16(1):16–24, février 2012. ISSN 1769-6658.

H. Sano et M. Tachiya : Partially diffusion-controlled recombination. *The Journal of Chemical Physics*, 71(3):1276, 1979. ISSN 00219606. URL http://link.aip.org/link/JCPSA6/v71/i3/p1276/s1&Agg=doi.

R. H. Schuler et B. Behar : Scavenging studies of OH radicals within radiation tracks. *Proceedings of the Fifth Tihany Symposium on Radiation Chemistry*, 1:183–187, 1983. URL http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100842a018.

K. Schulten : *Non-Equilibrium Statistical Mechanics*. Online lecture notes, University of Illinois, 1999. URL http://www.ks.uiuc.edu/Services/Class/PHYS498.

R. A. S. Silva, J. D. T. Arruda-Neto et L. Nieto : Fragmentation of Plasmid DNA Produced by Gamma Radiation : A Theoretical Approach. *ISRN Biophysics*, pages 1–6, 2012. ISSN 2090-7362. URL http://www.hindawi.com/isrn/biophysics/2012/725350/.

B. A. Sokhansanj, G. R. Rodrigue, J. P. Fitch et D. M. Wilson : A quantitative model of human DNA base excision repair. I. Mechanistic insights. *Nucleic acids research*, 30(8):1817–25, avril 2002. ISSN 1362-4962. URL http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=113225&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.

A. Soucy-Faulkner *et al.* : Requirement of nox2 and reactive oxygen species for efficient rig-i-mediated antiviral response through regulation of mavs expression. *PLoS pathogens*, 6(6):e1000930, 2010. ISSN 1553-7374.

M. Spotheim-Maurizot et J. Belloni : *Radiation Chemistry : From Basics to Applications in Material and Life Sciences*. L´Actualité chimique. EDP Sciences, 2008. ISBN 9782759800247.

M. Spotheim-Maurizot et M. Davidkova : Radiation damage to dna in dna-protein complexes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 711(1-2):41–48, 2011. ISSN 0027-5107. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0027510711000261. From chemistry of DNA damage to repair and biological significance. Comprehending the future.

V. Stepan : Complexe dna damages. 2003. URL http://www.http://kmlinux.fjfi.cvut.cz/~stepavac/fjfi/res/res.pdf.

V. Stepán et M. Davídková : Theoretical modelling of radiolytic damage of free DNA bases and within DNA macromolecule. *Radiation protection dosimetry*, 122(1-4):110–2, janvier 2006. ISSN 0144-8420.

T. Sumiyoshi et K. Tsugaru : Yields of solvated electrons at 30 picoseconds in water and alcohols. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 58(11):3073–3075, 1985.

E. Surdutovich, A. V. Yakubovich et A. V. Solov´yov : Multiscale approach to radiation damage induced by ion beams : complex DNA damage and effects of thermal spikes. *The European Physical Journal D*, 60(1):101–108, septembre 2010. ISSN 1434-6060. URL http://www.springerlink.com/index/10.1140/epjd/e2010-00232-3.

M. Tachiya : General method for calculating the escape probability in diffusion-controlled reactions. *The Journal of Chemical Physics*, 69(6):2375, 1978. ISSN 00219606.

R. Taleei, M. Weinfeld et H. Nikjoo : Single strand annealing mathematical model for double strand break repair. pages 1–10, 2012.

B. Titz et R. Jeraj : An imaging-based tumour growth and treatment response model : investigating the effect of tumour oxygenation on radiation therapy response. *Physics in medicine and biology*, 53(17):4471–4488, 2008. ISSN 0031-9155.

H. Tomita, M. Kai, T. Kusama et A. Ito : Monte Carlo simulation of DNA strand-break induction in supercoiled plasmid pBR322 DNA from indirect effects. *Radiation and Environmental Biophysics*, 36:235–241, 1998. ISSN 0301-634X. URL http://dx.doi.org/10.1007/s004110050077. 10.1007/s004110050077.

M. Tribet : *Etude de l´effet de la radiolyse de l´eau sur la livixation de la zirconolite.* Thèse de doctorat, IPNL, Université Claude Bernard Lyon-I, 2007.

S. Uehara et H. Nikjoo : Monte Carlo simulation of water radiolysis for low-energy charged particles. *Journal of radiation research*, 47(1):69–81, mars 2006. ISSN 0449-3060.

J. W. Wilson, J. Miller, A. Konradi et F. A. Cucinotta : Shielding Strategies for Human Space Exploration Shielding Strategies for Human Space Exploration. *NASA Conference Publication 3360*, (December), 1997.

R. K. Wolff, M. J. Bronskill, J. E. Aldrich et J. W. Hunt : Picosecond pulse radiolysis. IV. Yield of the solvated electron at 30 picoseconds. *The Journal of Physical Chemistry*, 77(11):1350–1355, 1973.

S. Yamashita, Y. Katsumura *et al.* : Water radiolysis with heavy ions of energies up to 28 GeV. 1 : Measurements of primary g values as track segment yields. *Radiation Physics and Chemistry*, 77(4):439–446, avril 2008a. ISSN 0969806X.

S. Yamashita, Y. Katsumura *et al.* : Water radiolysis with heavy ions of energies up to 28GeV. 2 : Extension of primary yield measurements to very high LET values. *Radiation Physics and Chemistry*, 77(10-12):1224–1229, octobre 2008b. ISSN 0969806X.

Index

Attachement dissociatif, 42

Effet Auger, 38
Electrons de sub-excitation, 41, 159
Equation de Smoluchowski, 49
Etape chimique, 43
Etape physico-chimique, 41

Loi de Smoluchowski, 62

Recombinaison dissociative, 43

Surface de Bethe, 37

Théorie d'Onsager, 43
Thermalisation, 41, 161
Transfert d'Energie Linéique, 12

Résumé

Cette thèse s'intéresse à la modélisation des effets physico-chimiques des rayonnements ionisants sur la matière biologique. Cette thèse a été effectuée dans le cadre du Geant4-DNA. Le projet Geant4-DNA vise à développer une plateforme de simulation capable de prédire les effets biologiques précoces des rayonnements ionisants à l'échelle moléculaire et cellulaire.

Les interactions physiques élémentaires d'un rayonnement ionisant avec un système biologique conduit à une succession d'instabilités électroniques. Celles-ci se dissipent en engendrant une cascade de réactions chimiques. Cette étape est souvent identifiée par l'appellation "étape chimique". Certains produits de ces réactions sont des radicaux libres connus pour leur forte réactivité avec de nombreux composants biologiques. Plusieurs résultats expérimentaux ont démontré que ces espèces chimiques, contribuent significativement aux effets biologiques des rayonnements ionisants. A l'échelle cellulaire, les mutations génétiques, la mort cellulaire ou la carcinogénèse sont parmi les effets observés. Leur prédiction est un enjeu majeur en radiobiologie. Cependant, la cinétique des réactions peut devenir extrêmement complexe. En effet, non seulement, des réactions simultanées et en compétitions sont possibles, mais surtout, les concentrations initiales des espèces chimiques dépendent fortement de la nature du rayonnement ionisant. Dans ce contexte, la simulation numérique est un outil puissant qui en décrivant à la fois les interactions physiques du rayonnement avec la matière biologique, et les mécanismes élémentaires des réactions chimiques, permet de révéler la dynamique complexe des variables macroscopiques telles que les concentrations locales et temporelles des différentes espèces chimiques, ou les modifications que subit l'ADN.

La thèse porte sur la **modélisation** de la radiolyse de l'eau, la diffusion et l'interaction mutuelle des espèces chimiques radiolytiques. En complément, et dans le but de quantifier les dommages à l'ADN au niveau cellulaire, un modèle stochastique simple d'interaction radical-ADN est introduit. Celui-ci exploite la capacité de pouvoir décrire, au sein de la simulation, des matériaux composites représentatifs de la matière biologique.

Les simulations de chimie sous rayonnement sont particulièrement coûteuses en temps de calcul. Aussi, une méthode d'**optimisation** permettant de conserver un degré de précision acceptable, est proposée. Elle repose sur la combinaison de différentes approches : la méthode des pas en temps dynamiques, la méthode du pont Brownien et la structure de données "k-d tree". Chacune de ces approches est présentée en détail et discutée.

L'implémentation de ces modèles et méthodes dans Geant4 a demandé le déploiement d'un nouvel **algorithme de transport**. En effet, l'algorithme de transport de Geant4 ne peut pas être appliqué au cas d'objets dynamiques en interaction mutuelle. Geant4 ne s'intéresse qu'au traitement individuel des particules. Celles-ci ne sont donc ni synchronisées en temps, ni en interaction mutuelle. Or, les modèles de chimie sous rayonnement représentent chaque réactif d'une réaction chimique comme un objet dynamique évoluant dans le temps. Par conséquent, au cours de cette thèse, une architecture logicielle généraliste, permettant de simuler le transport d'objets dynamiques synchronisés en temps et en interaction mutuelle, a donc été développée.

La thèse présente trois cas d'**applications** de la plateforme. Dans un premier temps, la thermalisation des électrons de faible énergie, essentiels pour la simulation de l'étape chimique, est simulée et discutée. Une méthode d'optimisation, non implémentée au cours de cette thèse, est proposée. La seconde application concerne d'une part, l'étude de l'évolution temporelle des rendements radiolytiques (dans le cas d'irradiation par électrons puis protons), d'autre part, la dépendance des rendements radiolytiques au LET de la particule incidente. Les résultats obtenus sont comparés à ceux d'autres codes Monte-Carlo, et à des mesures expérimentales. Enfin, la troisième application vise à prédire, à partir d'une description simplifiée du noyau cellulaire, le nombre et le type d'interaction radicaux-ADN.

Les développements réalisés au cours de cette thèse sont disponibles au libre téléchargement, au sein de la plateforme Geant4.

Abstract

This thesis focuses on the modeling of physico-chemical effects of ionizing radiation on biological material within the framework of Geant4-DNA. This project aims at developing a software tool able to predict the early biological effects of ionizing radiation at the molecular and cellular level.

The elementary physical interactions of ionizing radiation within a biological system lead to a succession of electronic instabilities. These instabilities dissipate by generating a cascade of chemical reactions. This stage is often identified as the "chemical stage". Some products of these reactions are free radicals known for their high reactivity with many organic components. Several experimental results have shown that these chemical species significantly contribute to the biological effects of ionizing radiation. At the cellular level, genetic mutations, cell death or carcinogenesis are among the observed effects. Their prediction is a major challenge in biology. However, the kinetics of these reactions can become extremely complex. Indeed, not only are simultaneous and competitive reactions possible, but also the initial concentrations of chemical species strongly depend on the nature of incident radiation. In this context, numerical simulations are powerful tools which by describing both the physical interactions of radiation with biological material, and the elementary mechanisms of chemical reactions, can reveal the complex dynamics of macroscopic variables such as time-dependent local concentrations of different chemical species, or changes that DNA undergoes.

The thesis aims at **modeling** water radiolysis, diffusion and mutual interaction of chemical species. In addition, in order to quantify DNA damage at the cellular level, a simple stochastic model of radical-DNA interactions is introduced.

Simulations of radiation chemistry are demanding in terms of computation time. Therefore, an **optimization** method, preserving an acceptable degree of precision, is proposed. The method is based on the combination of different approaches: the method of dynamic time step; the Brownian bridge method; and the "k-d tree" data structure. Each of these approaches is presented in detail and discussed.

The implementation of these models and methods in Geant4 has required the deployment of a new **transport algorithm**. Indeed, the standard transport algorithm of Geant4 cannot be applied to the case of dynamic objects in mutual interaction. It is only valid for the treatment of individual particles. Geant4's standard transport algorithm is therefore not

intended for time synchronization or mutual interaction. However, radiation chemistry models need to represent each component of a chemical reaction as a dynamic object evolving with time. In the course of this thesis, a general software architecture for simulating the transport of dynamic objects synchronized in time and in mutual interaction has been developed.

The thesis presents three cases of **applications** of the Geant4-DNA models. First, the thermalization of low-energy electrons, which are essential for the simulation of the chemical stage, is simulated and the results thoroughly discussed. In order to improve the computation time, an optimization method is proposed for future implementation. The second application concerns, on the one hand, the study of the temporal evolution of radiolytic yields, and on the other hand, the dependence of radiolytic yields on the LET of the incident particle. The results are compared to other Monte Carlo codes, and experimental measurements. Finally, the goal of the third application is to predict, from a simplified description of the cell nucleus, the number and type of radical attacks on DNA.

Developments achieved during this thesis are freely available and can be downloaded within the Geant4 distribution.