

Thèse de Doctorat

Charlotte DUCHEMIN

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université de Nantes
sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans*

École doctorale : 3MPL – Molécules, Matières et Matériaux en Pays de la Loire

Discipline : Constituants élémentaires et physique théorique

Spécialité :

Unité de recherche : Laboratoire SUBATECH - UMR 6457

Soutenue le 29 septembre 2015

Thèse N° :

Étude de voies alternatives pour la production de radionucléides innovants pour les applications médicales

JURY

Rapporteurs :	Ulli KÖSTER , Chercheur, Institut Laue-Langevin, Grenoble (France) Xavier LEDOUX , Chercheur au CEA, Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL), Caen (France)
Examineurs :	Thierry STORA , Chercheur, Organisation Européenne pour la Recherche Nucléaire (CERN), Genève (Suisse) Marc LABALME , Maître de conférences ENSICAEN, Laboratoire de Physique Corpusculaire (LPC), Caen (France) Maëlle KERVENO , Chargée de recherche CNRS, Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC), Strasbourg (France)
Invité(s) :	Vincent MÉTIVIER , Maître-assistant à l'École des Mines de Nantes, SUBATECH (France)
Directeur de Thèse :	Férid HADDAD , Professeur à l'Université de Nantes, SUBATECH. GIP ARRONAX (France)
Co-encadrants :	Arnaud GUERTIN , Chargé de recherche CNRS, SUBATECH, Nantes (France) Nathalie MICHEL , Ingénieur de recherche, Université de Nantes, SUBATECH/ GIP ARRONAX (France)

Remerciements

Les travaux exposés dans ce manuscrit portent mon nom mais sont le fruit de la contribution de plusieurs personnes à qui je souhaite dire un grand merci au travers de ces quelques mots, en espérant n'en oublier aucune.

Je remercie Bernd Grambow, directeur du laboratoire SUBATECH, pour m'avoir permis de réaliser cette thèse au sein de ce laboratoire de recherche. Merci à Xavier Ledoux et à Ulli Köster d'avoir accepté d'en être les rapporteurs. Merci Ulli de m'avoir accueillie lors de ma venue à ISOLDE au CERN et d'avoir pris le temps de m'expliquer le fonctionnement de cette installation. Merci également à Thierry Stora d'avoir accepté de faire parti de ce jury. Merci à Maëlle Kerveno et Marc Labalme d'avoir aussi accepté de faire parti de ce jury mais d'autant plus pour avoir suivi mes travaux durant ces trois ans. Je les remercie pour leurs remarques enrichissantes, leurs conseils et leurs encouragements.

Ma plus grande reconnaissance revient à mon directeur de thèse, Férid Haddad. Merci Férid de m'avoir fait confiance depuis ma première année de master. Merci pour ta patience, ta gentillesse, ta disponibilité, tes conseils. Merci d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes nombreuses questions. Merci pour les relectures de cette thèse mais aussi de tous les écrits réalisés, qui ont permis d'augmenter leur qualité scientifique. Merci aussi pour ton optimisme permanent qui permet de toujours travailler dans une ambiance très agréable et de gagner de la confiance en soi.

Merci à mes encadrants, Arnaud Guertin et Nathalie Michel. Merci Arnaud pour tes précieux conseils, ta grande disponibilité, ton dévouement et ta joie de vivre. Merci pour les relectures très attentionnées de tous mes exposés. Merci aussi Nathalie. Merci pour tes conseils et tes encouragements. Un grand merci à vous deux pour votre investissement durant cette thèse et pour avoir contribué à la qualité du travail réalisé. Dans ce paragraphe dédié à mes encadrants je souhaite remercier Vincent Métivier, qui, au cours de cette thèse, ne s'est pas seulement attaché à son rôle de chef de groupe et m'a été d'un réel soutien.

Un grand merci au grand Charbel Koumeir avec qui il est toujours très agréable de discuter et de travailler. Merci pour ton engouement lors des expériences réalisées au cours de cette thèse et pour ton aide pour en améliorer le dispositif de mesure. Merci aussi à Noël Servagent, pour ton aide et pour ton enthousiasme.

Merci à Diana avec qui j'ai partagé mon bureau durant quelques mois. Merci à Alexandre pour les services rendus, ta générosité et ta simplicité. Merci à Eric « Dr Michel » pour ton aide et pour ton travail antérieur qui a largement contribué au mien.

Je tiens aussi à remercier Elisabeth Lys, Xavier De la Bernaderie et Ahmed Rahmani, membres du groupe PRISMA.

Je souhaite aussi dire un grand merci aux étudiants avec qui j'ai travaillé dans le cadre de leur stage en laboratoire et dont les résultats ont permis d'agrémenter d'autant plus cette thèse. Merci à Arnaud, Étienne, Corentin et Charlotte pour leur sérieux et leurs nombreuses simulations TALYS. Un grand merci à Marine qui est resté cinq mois dans notre groupe et avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler. Je vous souhaite à tous le meilleur pour la suite.

Ce travail de thèse s'est déroulé en étroite collaboration avec le GIP ARRONAX. Je souhaite remercier le groupe accélérateur pour leur travail ayant permis la qualité des résultats obtenus et pour nos agréables discussions durant les nombreuses heures d'irradiations. Pour tout cela je dis un grand merci à Sébastien, Erwan, Francesco, Hervé, Christophe, Laurent, Freddy, Dimitri, Xavier, Alexis et Jean-Baptiste.

Un grand merci à Johann pour les services rendus et d'avoir assuré le suivi métrologique du spectro γ . Merci aussi à Cyrille, Nadia, Valérie et Anne-Cécile.

Merci aussi à Sébastien et Ilyes pour nos discussions et leur aide sur theraneam.

Pour avoir rendu ces moments passés à ARRONAX d'autant plus agréables je tiens aussi à remercier Céline, Rabha, Gaia, Estelle, Mostafa, Thomas, Manon, Lauranne.

Je souhaite aussi remercier Ronald, Nicolas, Laurent, Caroline et Guillaume pour avoir assuré mon suivi dosimétrique et ma radioprotection durant les expériences réalisées au cyclotron.

Un grand merci aux filles de l'administration. Merci au service méca et notamment à Mériadeg Guillet et Jean-Michel Buhour pour le temps qu'ils ont consacré à la conception du nouveau dispositif d'irradiation. Merci aussi à Gilles pour son aide autour de l'activateur neutronique. Merci au service informatique pour leurs réponses à mes requêtes ainsi que pour les logiciels et le matériel informatique qui m'ont été fournis.

Un grand merci à Guy Royer pour sa disponibilité, son aide et ses conseils. Merci pour les discussions enrichissantes que l'on a pu avoir.

Je remercie aussi Richard de m'avoir lancé dans mes premiers enseignements en acceptant que je supervise des projets PIST à l'École des Mines. Je remercie aussi S.Morsli, L.Azel et O.Ravel à l'Université de Nantes pour m'avoir permis et me permettre encore d'avoir de l'expérience en enseignement. Merci aussi à Julien, Nicole et Saïd pour leur aide.

Les journées au laboratoire n'auraient pas été les mêmes sans la présence de

ceux qui, avec le temps, sont devenus des amis. Je remercie Lucia, Javier, Lucile, Guillaume, José, Roland, Martin.

Je n'oublie pas non plus ceux qui ont quitté le laboratoire il y a quelques temps et qui ont su m'intégrer dès mon arrivée. Merci à Diego, Aurélien, Vincent, Jennifer, Maxime, Benjamin, Benjamin, Zak, Ahmed.

Merci aussi aux nouveaux thésards, Fanny, Loïc, Loïck, Dounia, Kevin, Alexandre, Benjamin et Grégoire, avec qui j'ai passé d'agréables moments.

Merci aussi à mes radiochimistes préférés, Julie et Rémi.

Et merci à toutes les autres personnes qui ont contribué à la bonne ambiance par un simple sourire ou un simple bonjour. Je pense notamment aux résidents et aux visiteurs permanents du bâtiment J.

Je dis un grand merci à ma famille qui m'est très chère, pour sa présence, sa compréhension et son soutien, et surtout à mes parents sans qui je ne serai pas arrivée jusque là. J'espère que la lecture de ce manuscrit leur permettra de mieux comprendre ce que j'avais en tête. Je n'oublie pas non plus ma « belle-famille » pour son précieux soutien.

Enfin merci à toi, Florian, pour rendre ces journées toujours plus belles.

Merci.

Table des matières

Introduction	1
1 Les rayonnements ionisants en médecine	5
1.1 Historique	6
1.1.1 La découverte des rayons X	6
1.1.2 L'expérience d'Henri Becquerel	6
1.1.3 Les recherches de Pierre et Marie Curie	8
1.1.4 L'effet des rayons X et des rayons du radium sur la santé	9
1.1.5 La découverte de la radioactivité artificielle	12
1.2 Les techniques actuelles de diagnostic et de thérapie utilisant des radionucléides	15
1.2.1 Le diagnostic	15
1.2.2 La thérapie	21
1.2.3 Le theranostic et la médecine personnalisée	25
1.3 La production de radionucléides pour les applications médicales	26
1.3.1 Les réactions nucléaires mises en jeu pour la production de radionucléides	26
1.3.2 Les informations données par les sections efficaces de production	29
1.3.3 Le cyclotron ARRONAX	30
1.4 Le plan de ce travail de thèse	34
2 Les notions nécessaires à la mesure de sections efficaces de production	35
2.1 La mesure des sections efficaces de production	36
2.1.1 La formule d'activation dans le cas de cibles minces	36
2.1.2 L'utilisation de cibles épaisses	37
2.1.3 La mesure du flux de particules	38
2.1.4 La technique des "stacked-foils"	38
2.1.5 Les réactions moniteurs	39
2.1.6 Les sections efficaces référencées par l'IAEA	40
2.1.7 L'incertitude sur la détermination de la valeur de section efficace	46
2.2 Les expériences au cyclotron ARRONAX	47
2.2.1 La préparation de l'expérience	47
2.2.2 Le dispositif expérimental	48
2.2.3 Les irradiations	50
2.3 La spectrométrie gamma	51
2.3.1 L'interaction γ /matière	51

2.3.2	Le principe de fonctionnement du détecteur à semi-conducteur	55
2.3.3	L'étalonnage du détecteur	58
2.3.4	Les exemples de spectres acquis lors du comptage d'une source γ	62
2.3.5	Les phénomènes entraînant une distorsion des spectres . . .	63
2.4	L'analyse des résultats après l'irradiation des "stacks"	63
2.4.1	Le calcul d'activité	65
2.4.2	Le logiciel d'analyse Fitzpeaks	69
2.5	Les taux de production	71
2.5.1	Les étapes de calcul d'un taux de production en cible épaisse	72
2.5.2	L'interprétation d'une courbe de taux de production en cible épaisse	73
2.6	La notion d'activité spécifique	74
2.7	La comparaison avec les modèles théoriques	74
2.7.1	La présentation du code TALYS	75
2.7.2	Les modèles étudiés	76
2.7.3	Les modèles par défaut	77
2.7.4	Les modèles dits ajustés	77
2.8	Conclusion	79
3	Les émetteurs de positons	81
3.1	Les isotopes du scandium	82
3.2	L'utilisation du scandium-44 pour le diagnostic	84
3.3	La production du scandium-44	85
3.3.1	Avec un faisceau de protons	86
3.3.2	Avec un faisceau de deutons	86
3.4	L'étude expérimentale de la réaction $\text{Ca-44}(d,2n)$	89
3.4.1	Les caractéristiques de la cible	89
3.4.2	La préparation des cibles	89
3.4.3	La mise en place de l'expérience	91
3.5	Les sections efficaces de production	92
3.5.1	La section efficace de production du Sc-44m	92
3.5.2	La section efficace de production du Sc-44g	93
3.5.3	Les autres radionucléides produits dans la cible	93
3.6	Les taux de production du Sc-44	94
3.6.1	La production du scandium-44g	94
3.6.2	La production du scandium-44m	96
3.7	Les scénarios de production du Sc-44	96
3.7.1	La production de Sc-44g pour l'imagerie TEP conventionnelle utilisant des petites molécules vectrices	97
3.7.2	La production du Sc-44g pour l'imagerie à 3 γ	97
3.7.3	La production du générateur in-vivo $\text{Sc-44m}/\text{Sc-44g}$ utilisant des anticorps comme vecteurs	99

3.8	Conclusion du chapitre 3	102
4	Les émetteurs d'électrons	105
4.1	Introduction	106
4.2	Les émetteurs β -	109
4.2.1	L'étude de la production du rhénium-186g	110
4.2.2	La production du Re-186g avec une cible de tungstène naturel	114
4.2.3	La production du Re-186g avec une cible de tungstène enrichie en W-186	115
4.3	Les électrons de conversion	116
4.3.1	L'étude de l'étain-117m	116
4.3.2	La comparaison des différentes voies de production de l'étain-117m	118
4.3.3	La production de l'étain-117m avec une cible de cadmium d'abondance naturelle	120
4.3.4	La détermination de la section efficace de l'étain-117m avec une cible de cadmium-116	124
4.3.5	Le taux de production en cible épaisse de l'étain-117m	127
4.3.6	L'activité spécifique de l'étain-117m	128
4.4	Les émetteurs Auger	130
4.4.1	Les e^- Auger dans la littérature	130
4.4.2	Les critères de sélection de l'émetteur Auger	131
4.4.3	L'étude du terbium-155	133
4.4.4	La production du Tb-155 par la réaction Gd-nat(d,x)	134
4.5	La comparaison des différentes voies de production du Tb-155	140
4.5.1	L'utilisation d'une cible de gadolinium naturel et de particules chargées	140
4.5.2	La détermination de la meilleure voie de production par l'irradiation du gadolinium	141
4.6	Conclusion du chapitre 4	143
5	Les émetteurs alpha	147
5.1	Les caractéristiques physiques de la particule α	148
5.2	Les radionucléides d'intérêt pour la thérapie α ciblée	149
5.3	La cible de thorium-232, source d'émetteurs α	151
5.3.1	La production du générateur U-230/Th-226	152
5.3.2	La production du générateur Th-227/Ra-223	158
5.3.3	La production du générateur Ac-225/Bi-213	161
5.4	Les taux de production des émetteurs α détectés	162
5.5	Conclusion du chapitre 5	164

6	La fission du thorium-232	165
6.1	Le phénomène de fission	165
6.1.1	La description du phénomène de fission	166
6.1.2	Les mécanismes des réactions de fission	170
6.1.3	La comparaison avec le code TALYS	171
6.1.4	La fission symétrique	172
6.2	Les informations sur la fission obtenues par la technique des stacked-foils	173
6.2.1	Les expériences stacked-foils	174
6.2.2	Les produits de fission du thorium	175
6.3	Les sections efficaces de fission	176
6.4	L'estimation de la fission totale du Th-232	178
6.5	La mise en évidence expérimentale de la fission symétrique	181
6.5.1	La distribution en masse des produits de fission	181
6.5.2	La comparaison avec le code TALYS	183
6.6	Conclusion du chapitre 6	184
7	Le générateur Mo-99/Tc-99m	187
7.1	Introduction et actualités	187
7.2	La production du Mo-99 avec une cible de thorium	189
7.2.1	Les sections efficaces de production	189
7.2.2	Les taux de production	192
7.3	La comparaison avec les autres voies de production	194
7.4	Conclusion du chapitre 7	196
	Conclusions	197
	Perspectives	201
A	Les mesures de sections efficaces associées à la réaction Cu-nat(p,x)	203
B	Les sections efficaces de production liées aux réactions Ti-nat(d,x)Sc-46 et Ni-nat(d,x)Co-56	207
C	La mesure de section efficace pour la réaction Al-nat(α,x)Na-24	209
D	Les sections efficaces de production liées à la réaction Cu-nat(α,x)	211
E	La résolution des équations de Bateman pour la filiation à N corps	215
F	La vérification de l'homogénéité des feuilles minces	219
G	Les sections efficaces de production des radioisotopes du Ca et K issus de la réaction Ca-44(d,x)	221

H	La mesure des contaminants produits dans la cible de Ca-44	223
I	Les sections efficaces de production du Re-186g et des contaminants produits simultanément	225
J	Les taux de production associés au Re-186g et à ses contaminants	233
K	Les sections efficaces de production liées à la réaction Ti-nat(α ,x)	235
L	Les sections efficaces de production des radioisotopes issus de la réaction Cd-nat(α ,x)	241
M	Les sections efficaces de production des radioisotopes issus de la réaction Gd-nat(d,x)	247
N	Les valeurs expérimentales de sections efficaces des réactions Th-232(p,x)Pa-230,Ac-225,Th-227 et Th-232(d,4n)Pa-230	257
O	Les sections efficaces de production du Pa-232 et Pa-233 issus des réactions Th-232(p,xn)et Th-232(d,xn)	259
P	Les sections efficaces de production des produits de fission issus de la réaction Th-232(p,f)	263
Q	Les sections efficaces de production des produits de fission issus de la réaction Th-232(d,f)	267

Table des figures

1.1	Radiographie de la main de Bertha Röntgen, publiée le 23 janvier 1896.	7
1.2	Cliché développé par H. Becquerel le 1 ^{er} mars 1896.	8
1.3	Pierre et Marie Curie, dans le “hangar de la découverte” à l’École de physique et chimie industrielles de la ville de Paris, 1898. Archives du musée Curie ©.	9
1.4	Marie Curie au volant d’une voiture radiologique, à gauche, et sa fille, Irène Curie, descendant d’une voiture radiologique, à droite (1916). Archives du musée Curie ©.	12
1.5	Schéma du principe de l’annihilation e^+/e^-	14
1.6	Système de détection en imagerie - exemple de la scintigraphie.	17
1.7	Regénération de l’activité en Tc-99m après chaque élution. On suppose ici que l’élution est faite chaque 23 heures, temps au bout duquel l’activité en Tc-99m générée est la plus grande.	19
1.8	Relation entre l’efficacité biologique relative pour 50 % de survie (courbe 1) et 1 % de survie cellulaire (courbe 2) ainsi que pour l’effet oxygène (courbe a), en fonction du transfert linéique d’énergie en $\text{keV}.\mu\text{m}^{-1}$, dans le cas de deutons et de particules α . Valeurs publiées en 1972 par Barendsen et al. [69].	22
1.9	Schéma de la technique des feux croisés.	24
1.10	Parcours et pouvoir d’arrêt des particules dans les tissus.	24
1.11	Schéma extrait de la thèse de Benck S. [94] pour la représentation des processus de diffusion élastique, de réaction directe et de pré-équilibre lors d’une réaction nucléaire. Pour les noyaux lourds, il faut ajouter au noyau composé la possibilité de fissionner.	27
1.12	Comparaison des sections efficaces de production de l’At-210 et de l’At-211 par irradiation d’une cible de Bi-209 par des particules α	29
1.13	Le cyclotron ARRONAX en casemate CC.	30
1.14	Schéma de fonctionnement d’un cyclotron.	31
1.15	Lignes faisceaux du cyclotron ARRONAX et ses casemates.	33
2.1	Vue schématique de la technique des "stacked-foils".	38
2.2	Sections efficaces recommandées par l’IAEA dans le cas de protons utilisés comme projectiles sur du titane (a) et du nickel (b) d’abondances naturelles [114].	42
2.3	Sections efficaces recommandées par l’IAEA dans le cas de protons utilisés comme projectiles sur du cuivre naturel [114].	43

2.4	Section efficace de production du V-48 recommandée par l'IAEA dans le cas de deutons utilisés comme projectiles sur du titane naturel [114].	44
2.5	Section efficace de production du Na-22 recommandée par l'IAEA, parla réaction Al-nat(α ,x) [114].	45
2.6	Section efficace de production du Ga-67 recommandée par l'IAEA, par la réaction Cu-nat(α ,x) [114].	46
2.7	Vue intérieure (à gauche) et extérieure (à droite) de la capsule utilisée pour l'irradiation du stack.	48
2.8	Capsule fermée à gauche (a) et feuilles minces de 25 mm * 25 mm (625 mm ²) prêtes à être placées dans la capsule, à droite (b).	49
2.9	Dispositif expérimental Nice-III, à gauche (a) et pot en plomb contenant la cible irradiée, à droite (b).	49
2.10	Cible en oxyde d'aluminium placée sur le dispositif Nice-III, en cours d'irradiation pour le réglage du faisceau.	50
2.11	Le démontage de la capsule après irradiation.	51
2.12	Schéma de l'effet photoélectrique (a), la diffusion Compton (b) et la création de paires (c).	52
2.13	Section efficace de l'effet photoélectrique dans le cas de l'interaction avec le germanium. Mise en évidence des énergies de liaison des électrons des couches K, L1, L2 et L3 du germanium.	53
2.14	Section efficace des processus d'interaction des γ dans le germanium.	54
2.15	Structure en bandes d'énergie d'un matériau isolant (a), semi-conducteur (b) et conducteur (c).	55
2.16	Détecteur à semi-conducteur Germanium de haute pureté coaxial.	57
2.17	Reproductibilité de l'étalonnage en énergie du détecteur "recherche" depuis octobre 2012.	60
2.18	Reproductibilité de l'étalonnage en efficacité du détecteur "recherche" depuis octobre 2012 (les erreurs, < 5 %, ne sont pas représentées).	61
2.19	Schéma de spectres obtenus en spectrométrie gamma dans le cas de la détection d'un photon d'énergie inférieure à 1022 keV (a) et supérieure à 1022 keV (b).	62
2.20	(a) Spectre acquis le lendemain de l'irradiation d'une cible de Ca-44CO ₃ par un faisceau de deutons de 34 MeV. (b) Spectre acquis quatre jours après l'irradiation d'une cible de thorium-232 par des deutons de 34 MeV.	64
2.21	Etapas permettant de déduire l'activité d'un radionucléide par spectrométrie γ	65
2.22	Ajustement réalisé par le logiciel Fitzpeaks pour l'étalonnage en efficacité.	70
2.23	Ajustement sur le nombre de coups obtenu suite à la décroissance du Tb-155 et Tb-153, réalisé par le logiciel Fitzpeaks.	71

2.24	Taux de production en cible épaisse pour la réaction $\text{Ti-nat}(d,x)\text{V-48}$. Comparaison entre le programme de calcul développé au cours de la thèse de E. Garrido [112] et les valeurs recommandées par l'IAEA.	73
2.25	Schéma de la structure de TALYS.	75
2.26	Comparaison des résultats de TALYS 1.6 Adj. et TALYS 1.6 Default pour les sections efficaces liées aux réactions $\text{Ni-nat}(p,x)\text{Ni-57}$ (à gauche) et $\text{Th-232}(p,3n)\text{Pa-230}$ (à droite).	78
2.27	Comparaison des résultats de TALYS 1.6 Adj. et TALYS 1.6 Default pour les sections efficaces liées aux réactions $\text{Ni-nat}(d,x)\text{Cu-61}$ (à gauche) et $\text{W-nat}(d,x)\text{Re-183}$ (à droite).	79
2.28	Comparaison des résultats de TALYS 1.6 Adj. et TALYS 1.6 Default pour les sections efficaces liées aux réactions $\text{Cu-nat}(\alpha,x)\text{Ga-67}$ (à gauche) et $\text{Cd-nat}(\alpha,x)\text{In-114m}$ (à droite).	79
3.1	Schéma de décroissance du scandium-47.	83
3.2	Schéma de décroissance du scandium-43.	83
3.3	Schéma de décroissance de l'état fondamental du scandium-44.	83
3.4	Schéma de décroissance de l'état métastable du scandium-44.	85
3.5	Sections efficaces pour la réaction $\text{Ca-44}(p,n)\text{Sc-44g}$ (a) et la réaction $\text{Ca-44}(p,n)\text{Sc-44m}$ (b), comparées avec le code TALYS. Taux de production en cible épaisse associés aux valeurs expérimentales.	87
3.6	Sections efficaces pour la réaction $\text{Ca-44}(d,2n)\text{Sc-44g}$ (a) et $\text{Ca-44}(d,2n)\text{Sc-44m}$ (b) obtenues avec le code TALYS et taux de production en cible épaisse associé.	88
3.7	Dépôt de CaCO_3 enrichi en Ca-44, sur une feuille en aluminium de $100\ \mu\text{m}$ d'épaisseur et de surface $25*25\ \text{mm}^2$	90
3.8	Section efficace expérimentale mesurée pour la réaction $\text{Ca-44}(d,2n)\text{Sc-44m}$, comparée aux résultats du code TALYS.	92
3.9	Section efficace expérimentale mesurée pour la réaction $\text{Ca-44}(d,2n)\text{Sc-44g}$, comparée aux résultats du code TALYS.	94
3.10	Taux de production en cible épaisse de Ca-44, dans le cas de protons et de deutons utilisés comme projectiles, pour la production de Sc-44g (a) et Sc-44m (b).	95
3.11	Comparaison des taux de production en cible épaisse du Sc-43 dans le cas de protons et de deutons comme projectiles. Les données de Levkovskij, 1991, ont été utilisées pour le calcul dans le cas de protons, et les résultats de TALYS 1.6 Default dans le cas de deutons.	98
3.12	Ratio des sections efficaces de production expérimentales $\sigma(\text{Sc-44m})/\sigma(\text{Sc-44g})$ (a) et des taux de production en cible épaisse (b) en utilisant des protons et des deutons comme projectiles.	100
3.13	Décroissance du Sc-44m, Sc-44g et Sc-43 à partir de l'activité initiale produite avec un faisceau de deutons de 30 MeV.	101

4.1	Schéma de la désintégration β^- , du mécanisme de conversion interne et de l'émission Auger.	106
4.2	Schéma du spectre en énergie des électrons émis suite à la désintégration β^- de l'iode-131.	107
4.3	Pouvoir d'arrêt total des électrons dans l'eau pour des énergies allant de 1 keV à 1 GeV.	108
4.4	Parcours des électrons dans l'eau pour des énergies allant de 10 keV à 1 GeV.	108
4.5	Schéma de décroissance du Re-186g.	111
4.6	Section efficace de production du Re-186g induit par des deutons sur une cible de tungstène naturel.	113
4.7	Taux de production en cible épaisse du Re-186g pour la réaction W-nat(d,x), comparés aux valeurs recommandées par l'IAEA dans le cas de deutons et de protons comme projectiles.	115
4.8	Schéma de décroissance de l'étain-117m vers son état fondamental.	117
4.9	Données de section efficace de production du Sn-117m induite par des particules chargées, disponibles dans la littérature, pour deux principaux matériaux identifiés.	119
4.10	Section efficace de production de la réaction Cd-nat(α ,x)Sn-117m.	122
4.11	Données de section efficace de production de l'étain-117m par la réaction Cd-114(α ,n) normalisées en supposant une cible de cadmium naturel dont l'abondance isotopique en Cd-114 est 28.8 %. Adaptation des résultats TALYS en guise d'ajustement des données expérimentales.	125
4.12	Données de section efficace de production de l'étain-117m calculées pour la réaction Cd-116(α ,3n) à partir des données expérimentales obtenues pour la réaction Cd-nat(α ,x)Sn-117m.	126
4.13	Comparaison des taux de production en cible épaisse calculés sur les données obtenues durant ce travail de thèse, celles publiées en 1969 et 2008 et la valeur spécifiée par la société Clear Vascular.	127
4.14	Activité spécifique de l'étain-117m en fonction de son taux de production en cible épaisse et de l'énergie des particules α incidentes.	129
4.15	Les radioisotopes du terbium pertinents pour une utilisation en médecine nucléaire.	133
4.16	Les différentes voies de production du Tb-155 en utilisant une cible de Gd-nat et Eu-nat. Données expérimentales et résultats du code TALYS.	135
4.17	Section efficace de production du Tb-155 par la réaction Gd-nat(d,x). Comparaison avec les données présentes dans la littérature et du code TALYS 1.6. Les contributions de chaque voies de réactions sont représentées en lignes pointillés et proviennent des résultats du code TALYS 1.6 Adj.	138

4.18	Taux de production en cible épaisse du Tb-155 par la réaction Gd-nat(d,x).	139
4.19	Comparaison des taux de production en cible épaisse du Tb-155 pour des protons, des deutons et des particules α utilisées comme projectiles sur une cible de Gd-nat.	141
5.1	Comparaison du pouvoir d'arrêt des particules alphas et des électrons dans l'eau.	148
5.2	Comparaison du parcours des particules alphas et des électrons dans l'eau.	149
5.3	Schéma de la décroissance du thorium-226 et du bismuth-213.	154
5.4	Section efficace de production du Pa-230 par la réaction Th-232(p,3n).	155
5.5	Section efficace de production du Pa-230 par la réaction Th-232(d,4n).	156
5.6	Comparaison des taux de production en cible épaisse pour les quatre voies de production de l'uranium-230.	157
5.7	Section efficace de production du Th-227 par la réaction Th-232(p,x), en échelle linéaire.	159
5.8	Section efficace de production du Th-227 par la réaction Th-232(p,x), en échelle logarithmique.	160
5.9	Schéma de la décroissance de l'Ac-225 vers le Bi-213.	161
5.10	Section efficace de production de l'Ac-225 par la réaction Th-232(p,x).	162
5.11	Taux de production en cible épaisse des émetteurs α détectés dans la cible de thorium-232.	163
6.1	Deux séquences de formes différentes : les ovales de Cassini (a) et les formes quasi-moléculaires (b).	167
6.2	Schéma de l'évolution de l'énergie potentielle par rapport à la déformation du noyau par le modèle de la goutte liquide, avec et sans la prise en compte des effets de couches.	169
6.3	Schéma décrivant la différence entre deux processus de fission : "first-chance process" et "multi-chance process" (issu de l'article de Duijvestijn M.C., Koning A.J. and Hamsch F.J. Physical Review C, Vol. 64, 014607).	170
6.4	Schéma représentant la distribution en masse des produits de fission dans le cas d'une fission symétrique (ligne continue) et asymétrique (ligne discontinue).	173
6.5	Schéma de la décroissance du strontium-99.	175
6.6	Somme des sections efficaces de production des produits de fission détectés par spectrométrie γ , pour la réaction Th-232(p,f).	179
6.7	Somme des sections efficaces de production des produits de fission détectés par spectrométrie γ , pour la réaction Th-232(d,f).	180
6.8	Section efficace de production des fragments de fission en fonction de leur masse atomique et de l'énergie des protons incidents.	181

6.9	Section efficace de production des fragments de fission en fonction de leur masse atomique et de l'énergie des deutons incidents.	182
6.10	Section efficace de production des fragments de fission en fonction de leur masse atomique pour des protons d'énergie incidente 30.19 MeV, comparée aux prédictions du code TALYS.	184
6.11	Section efficace de production des fragments de fission en fonction de leur masse atomique pour des deutons d'énergie incidente 23.43 MeV, comparée aux prédictions du code TALYS.	185
7.1	Décroissance du Mo-99.	190
7.2	Les sections efficaces de production du Mo-99 en utilisant des protons et des deutons comme projectiles sur une cible de thorium-232.	191
7.3	Taux de production en cible épaisse du Mo-99 en utilisant des protons et des deutons comme projectiles sur une cible naturelle de thorium-232.	193
A.1	Sections efficace expérimentale mesurée pour la réaction Cu-nat(p,x)Zn-62 comparée aux valeurs données par TALYS 1.6.	203
A.2	Sections efficace expérimentale mesurée pour la réaction Cu-nat(p,x)Zn-65 comparée aux valeurs données par TALYS 1.6.	204
A.3	Sections efficace expérimentale mesurée pour la réaction Cu-nat(p,x)Co-58 comparée aux valeurs données par TALYS 1.6.	205
B.1	Sections efficace expérimentale mesurée pour la réaction Ti-nat(d,x)Sc-46 comparée aux valeurs données par TALYS 1.6.	207
B.2	Sections efficace expérimentale mesurée pour la réaction Ni-nat(d,x)Co-56 comparée aux valeurs données par TALYS 1.6.	208
C.1	Sections efficace expérimentale mesurée pour la réaction Al-nat(α ,x)Na-24 comparée aux valeurs données par TALYS 1.6.	209
D.1	Section efficace de production du Ga-66 par la réaction Cu-nat(α ,x).	212
D.2	Section efficace de production du Zn-65 par la réaction Cu-nat(α ,x).	212
D.3	Section efficace de production du Cu-64 par la réaction Cu-nat(α ,x).	213
F.1	Disque en or de 6 mm de diamètre.	219
H.1	Section efficace expérimentale mesurée pour la réaction Ca-44(d,3n)Sc-43 et taux de production en cible épaisse associé aux valeurs données par TALYS 1.6 Default.	223
H.2	Section efficace expérimentale mesurée pour la réaction Ca-44(d,x)K-43 et son taux de production en cible épaisse associé.	224
H.3	Section efficace expérimentale mesurée pour la réaction Ca-44(d,x)K-42 et son taux de production en cible épaisse associé.	224

I.1	Section efficace de production du Re-183 via la réaction W-nat(d,x)Re-183.	228
I.2	Section efficace de production du Re-182g via la réaction W-nat(d,x)Re-182g.	228
I.3	Section efficace de production du Re-184m via la réaction W-nat(d,x)Re-184m.	229
I.4	Section efficace de production du Re-184g via la réaction W-nat(d,x)Re-184g.	229
I.5	Section efficace de production du Re-181 via la réaction W-nat(d,x)Re-181 - échelle linéaire.	230
I.6	Section efficace de production du Re-181 via la réaction W-nat(d,x)Re-181 - échelle logarithmique.	230
I.7	Section efficace de production du W-187 via la réaction W-nat(d,x)W-187.	231
J.1	Taux de production en cible épaisse des radionucléides produits par la réaction W-nat(d,x).	234
K.1	Section efficace de production du Cr-51 par la réaction Ti-nat(α ,x).	236
K.2	Section efficace de production du Cr-48 par la réaction Ti-nat(α ,x).	237
K.3	Section efficace de production du Sc-44m par la réaction Ti-nat(α ,x).	237
K.4	Section efficace de production du Sc-46 par la réaction Ti-nat(α ,x).	238
K.5	Section efficace de production du Sc-47 par la réaction Ti-nat(α ,x).	238
K.6	Section efficace de production du Sc-48 par la réaction Ti-nat(α ,x).	239
K.7	Section efficace de production du V-48 par la réaction Ti-nat(α ,x).	239
L.1	Section efficace de production du In-109 par la réaction Cd-nat(α ,x).	243
L.2	Section efficace de production du In-110 par la réaction Cd-nat(α ,x).	243
L.3	Section efficace de production du In-111 (cum.) par la réaction Cd-nat(α ,x).	244
L.4	Section efficace de production du In-114m par la réaction Cd-nat(α ,x).	244
L.5	Section efficace de production du Cd-115g par la réaction Cd-nat(α ,x).	245
L.6	Section efficace de production du Sn-110 par la réaction Cd-nat(α ,x).	245
L.7	Section efficace de production du Sn-113 (cum.) par la réaction Cd-nat(α ,x).	246
M.1	Section efficace de production du Tb-151 par la réaction Gd-nat(d,x).	249
M.2	Section efficace de production du Tb-152 par la réaction Gd-nat(d,x).	249
M.3	Section efficace de production du Tb-153 par la réaction Gd-nat(d,x) - échelle linéaire.	250
M.4	Section efficace de production du Tb-153 par la réaction Gd-nat(d,x) - échelle logarithmique.	250
M.5	Section efficace de production du Tb-154m1 par la réaction Gd-nat(d,x).	251

M.6	Section efficace de production du Tb-154m2 par la réaction Gd-nat(d,x).	251
M.7	Section efficace de production du Tb-156 par la réaction Gd-nat(d,x).252	
M.8	Section efficace de production du Tb-160 par la réaction Gd-nat(d,x).252	
M.9	Section efficace de production du Gd-153 par la réaction Gd-nat(d,x).253	
M.10	Section efficace de production du Gd-159 par la réaction Gd-nat(d,x).253	
M.11	Taux de production (EOB) en cible épaisse des radioisotopes produits par la réaction Gd-nat(d,x).	254
M.12	Taux de production en cible épaisse des radioisotopes produits par la réaction Gd-nat(d,x) après 2 jours de décroissance.	254
M.13	Taux de production en cible épaisse des radioisotopes produits par la réaction Gd-nat(d,x) après 4 jours de décroissance.	255
O.1	Section efficace de production du Pa-232 par la réaction Th-232(p,n).260	
O.2	Section efficace de production du Pa-232 par la réaction Th-232(d,2n).260	
O.3	Section efficace de production du Pa-233 par la réaction Th-232(d,3n).261	

Liste des tableaux

1.1	Emetteurs les plus couramment utilisés en TEP/PET et leur parcours dans l'eau.	16
1.2	Comparaison des caractéristiques des émissions β - et α les plus probables de l'iode-131 et du radium-223, respectivement, ainsi que des électrons émis par l'étain-117m.	25
1.3	Principales caractéristiques des faisceaux du cyclotron ARRONAX.	32
2.1	Quelques propriétés physiques du germanium et du silicium.	56
2.2	Energie et intensité des photons γ de l'Europium-152 utilisés pour l'étalonnage en énergie et en efficacité du détecteur "Recherche".	59
2.3	Coefficients A et B calculés pour l'étalonnage en énergie.	59
2.4	Valeurs d'efficacité absolue obtenues sur trois ans.	61
2.5	Périodes radioactive et photons γ associés à la décroissance du V-48 et du Sc-48.	68
3.1	Composition isotopique du calcium naturel.	82
3.2	Composition isotopique du carbonate de calcium enrichi en Ca-44.	89
3.3	Énergies du faisceau de deutons au milieu des cibles de CaCO_3 pour les différents stacks irradiés.	91
3.4	Énergies du faisceau de deutons au milieu des moniteurs de titane pour les différents stacks irradiés.	91
4.1	Énergie moyenne et maximale des électrons issus de la désintégration β - d'éléments d'intérêt pour la thérapie.	110
4.2	Composition isotopique du tungstène naturel fourni par GoodFellow.	111
4.3	Energie du faisceau de deutons au milieu des cibles de W-nat pour les différents stacks irradiés.	112
4.4	Energie du faisceau de deutons au milieu des moniteurs de titane pour les différents stacks irradiés.	112
4.5	Composition isotopique du cadmium naturel fourni par GoodFellow.	120
4.6	Energie du faisceau de particules α au milieu des cibles de Cd-nat pour les différents stacks irradiés.	121
4.7	Energie du faisceau de particules α au milieu des moniteurs pour les différents stacks irradiés.	122
4.8	Valeurs de section efficace de production de l'étain-117m par la réaction $\text{Cd-116}(\alpha, 3n)$, déduites à partir des données expérimentales obtenues pour la réaction $\text{Cd-nat}(\alpha, x)\text{Sn-117m}$	126
4.9	Émetteurs d'électrons Auger sélectionnés.	132
4.10	Caractéristiques des principales raies γ émises par Tb-155.	133
4.11	Composition isotopique du gadolinium naturel fourni par GoodFellow.	135

4.12	Energie au milieu des cibles de Gd-nat pour les différents stacks irradiés.	136
4.13	Energie au milieu des moniteurs de titane pour les différents stacks irradiés.	136
4.14	Les raies γ émises par le Tb-155 utilisés pour la quantification de son activité.	136
4.15	Taux de production en cible épaisse (TTY) des différents radioisotopes produits par la réaction Gd-nat(d,x).	139
5.1	Pouvoir d'arrêt et parcours dans l'eau des particules α émises suite à la désintégration de radionucléides d'intérêt pour la thérapie ciblée, comparés à ceux des électrons issus de la désintégration β^- de l'iode-131.	151
5.2	Énergie au milieu des cibles de thorium pour les différents stacks irradiés avec des deutons comme projectiles.	152
5.3	Énergie au milieu des cibles de thorium pour les différents stacks irradiés avec des protons comme projectiles.	152
5.4	Énergie au milieu des moniteurs en titane pour les différents stacks irradiés avec des deutons comme projectiles.	153
5.5	Énergie au milieu des moniteurs pour les différents stacks irradiés avec des protons comme projectiles.	153
6.1	Produits de fissions dont l'activité a été mesurée dans les cibles de thorium, avec leur période radioactive et le nombre de raies γ ayant permis de les quantifier.	176
6.2	Pourcentage d'activité mesuré dans le catcher par rapport à l'activité détectée dans la cible de thorium pour quelques produits de fissions produit par la réaction Th-232(p,f). Dans le cas des deux points à plus hautes énergies, des cibles de thorium-232 de 9 μm d'épaisseur ont été utilisées.	177
6.3	Pourcentage d'activité mesuré dans le catcher par rapport à l'activité détectée dans la cible de thorium pour quelques produits de fissions produit par la réaction Th-232(d,f).	178
7.1	Réacteurs produisant du Mo-99 destiné à un usage médical.	188
7.2	Taux de production du Mo-99 sur une cible de thorium-232.	193
7.3	Comparaison de différentes voies de production du Mo-99 en utilisant des particules chargées.	195
A.1	Valeurs de section efficace de production du Zn-62, Zn-65 et Co-58 par la réaction Cu-nat(p,x).	204
A.2	Valeurs de section efficace de production du Cu-61, Cu-64 et Ni-57 par la réaction Cu-nat(p,x).	205

A.3	Valeurs de section efficace de production du Co-56, Co-57(cum.) et Co-60 par la réaction Cu-nat(p,x).	206
B.1	Valeurs de section efficace de production du Co-56 par la réaction Ni-nat(d,x).	208
C.1	Valeurs de section efficace de production du Na-24 par la réaction Al-nat(α ,x).	209
D.1	Valeurs de section efficace de production du Ga-66, Zn-65 et Cu-64 par la réaction Cu-nat(α ,x).	211
F.1	Masse moyenne des cibles obtenues.	219
G.1	Valeurs de sections efficaces expérimentales (mb) pour la réaction Ca-44(d,2n)Sc-44m,Sc-44g.	221
G.2	Valeurs de sections efficaces expérimentales (mb) pour les réactions Ca-44(d,3n)Sc-43 et Ca-44(d,x)K-42,K-43.	222
I.1	Valeurs numériques expérimentales liées à la section efficace de production du Re-186g via la réaction W-nat(d,x)Re-186g.	225
I.2	Valeurs numériques expérimentales liées à la section efficace de production du Re-183, Re-182g et Re-184m via la réaction W-nat(d,x).	226
I.3	Valeurs numériques expérimentales liées à la section efficace de production du Re-184g, Re-181 et W-187 via la réaction W-nat(d,x).	227
J.1	Taux de production en cible épaisse (TTY) des différents radionucléides produits, à 33.4 MeV.	233
K.1	Valeurs de section efficace de production du Cr-51 par la réaction Ti-nat(α ,x).	235
K.2	Valeurs de section efficace de production des radioisotopes produits par la réaction Ti-nat(α ,x).	235
L.1	Valeurs de section efficace de production du Sn-117m par la réaction Cd-nat(α ,x).	241
L.2	Valeurs de sections efficaces de production des autres radioisotopes produits par la réaction Cd-nat(α ,x).	241
M.1	Valeurs de sections efficaces de production d'isotopes radioactifs issus de la réaction Gd-nat(d,x).	247
N.1	Valeurs de section efficace expérimentales pour les réactions Th-232(p,x)Pa-230,Th-227 et Ac-225.	257
N.2	Valeurs de section efficace expérimentales pour la réaction Th-232(d,4n)Pa-230.	258

O.1	Valeurs de section efficace expérimentales pour la réaction Th-232(p,n)Pa-232.	259
O.2	Valeurs de section efficace expérimentales pour les réactions Th-232(d,2n)Pa-232 et Th-232(d,3n)Pa-233.	261
P.1	Valeurs de section efficace de production du Zn-72, Sr-91, Y-93 et Zr-95 issus de la réaction Th-232(p,f).	263
P.2	Valeurs de section efficace de production du Zr-97, Mo-99, Ru-103 et Ag-111 issus de la réaction Th-232(p,f).	264
P.3	Valeurs de section efficace de production du Cd-115g, Sb-122, Sb-124 et Sn-125 issus de la réaction Th-232(p,f).	264
P.4	Valeurs de section efficace de production du Sb-126, Sb-127, I-131 et Te-132 issus de la réaction Th-232(p,f).	265
P.5	Valeurs de section efficace de production du I-133, I-135, Cs-136 et Ba-140 issus de la réaction Th-232(p,f).	265
P.6	Valeurs de section efficace de production du Ce-141, Ce-143, Ce-144 et Nd-147 issus de la réaction Th-232(p,f).	266
P.7	Valeurs de section efficace de production du Pm-151 issu de la réaction Th-232(p,f).	266
Q.1	Valeurs de section efficace de production du Zn-72, Sr-91, Y-93 et Zr-95 issus de la réaction Th-232(d,f).	267
Q.2	Valeurs de section efficace de production du Zr-97, Mo-99, Ru-103 et Ag-111 issus de la réaction Th-232(d,f).	268
Q.3	Valeurs de section efficace de production du Cd-115g, Sb-122, Sb-124 et Sn-125 issus de la réaction Th-232(d,f).	268
Q.4	Valeurs de section efficace de production du Sb-126, Sb-127, I-131 et Te-132 issus de la réaction Th-232(d,f).	269
Q.5	Valeurs de section efficace de production du I-133, I-135, Cs-136 et Ba-140 issus de la réaction Th-232(d,f).	269
Q.6	Valeurs de section efficace de production du Ce-141, Ce-143, Ce-144 et Nd-147 issus de la réaction Th-232(d,f).	270
Q.7	Valeurs de section efficace de production du Pm-151 issus de la réaction Th-232(d,f).	270

Introduction

D'après un recensement de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) sur l'année 2011, les cancers présentent la première cause de décès chez les hommes et la seconde chez les femmes. Des techniques d'imagerie permettent le diagnostic de ce type de maladie. En fonction de celui-ci, un traitement adapté à la pathologie est mis en place. Les cancers sont traités principalement par chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie (aussi bien externe qu'interne).

La médecine nucléaire est une spécialité utilisant des noyaux radioactifs qui sont, dans la plupart des cas, couplés à un vecteur dont le but est d'aller cibler les cellules malades. L'ensemble vecteur/radionucléide est appelé traceur et est injecté au patient. Les rayonnements émis par les noyaux radioactifs peuvent être utilisés aussi bien pour le diagnostic que pour la thérapie des cancers.

Dans un objectif de diagnostic, ce traceur permettra la localisation des cellules malades par la détection des rayonnements émis par le radionucléide. Trois techniques d'imagerie fonctionnelle peuvent être utilisées : la scintigraphie, la Tomographie d'Émission Mono-Photonique (TEMP) et la Tomographie par Émission de Positons (TEP). Ces techniques sont basées sur la détection de photons γ , rayonnement ionisant assez pénétrant pour sortir du corps du patient et être détecté par un dispositif externe. Ce sont des techniques d'imagerie dites fonctionnelles, qui permettent la visualisation d'un métabolisme donnée, par opposition à l'imagerie anatomique (scanner ou IRM) qui permet de visualiser les os et les organes du corps humain. En couplant ces deux types d'imagerie (TEP/CT ou TEP/IRM) une meilleure localisation de la zone à fort métabolisme, potentiellement tumorale, est obtenue. Le technétium-99m et le fluor-18 sont deux radionucléides couramment employés pour détecter et localiser les zones tumorales.

Dans le cas de la thérapie, le radionucléide émettra son rayonnement dans le but de détruire les cellules ciblées par le vecteur. Actuellement, seuls quelques isotopes radioactifs sont utilisés en routine clinique : l'iode-131 est utilisé pour le traitement des maladies liées à la thyroïde et l'yttrium-90 (Zevalin ©) dans le cas de lymphomes folliculaires. Pour le traitement, un vecteur doit être sélectionné pour sa faculté à venir cibler les cellules malades à détruire. Le vecteur peut être, par exemple, un anticorps, un peptide ou une molécule. Ces différents vecteurs ont des tailles différentes et auront donc un temps de transit dans le corps humain différent. Le radionucléide attaché à ce vecteur doit donc avoir une période radioactive adaptée à ce temps de transit, pour que la dose maximale soit délivrée aux cellules ciblées et non tout au long du trajet du radio-pharmaceutique. De plus, le radionucléide doit émettre un rayonnement en adéquation avec la taille des tumeurs. Le rayonnement α permettra la destruction de cellules disséminées

dans le corps alors que le rayonnement β^- sera plus adapté au traitement d'amas cellulaires millimétriques. Les équipes médicales ont alors besoin d'un large panel de radionucléides avec des caractéristiques différentes pour être adapté au vecteur et à la pathologie.

Depuis quelques années, il y a un intérêt pour la médecine personnalisée et le concept de théranostic. Dans ce cas, un test diagnostique est effectué en amont du traitement par l'utilisation d'un traceur. Il permet d'orienter le traitement et de suivre et contrôler la réponse du patient au radiopharmaceutique injecté. Après l'étude dosimétrique, le radionucléide constituant le traceur utilisé pour le diagnostic est remplacé par un autre radionucléide avec des propriétés chimiques similaires ou proches. Celui-ci peut donc être attaché au même vecteur. La dose injectée peut ainsi être modulée en fonction de la réponse du patient au radiopharmaceutique. Le rapport effet thérapeutique/toxicité peut ainsi être amélioré en évitant les traitements inutiles aux patients ne répondant pas au test diagnostique préalable. Par exemple, les paires cuivre-64/cuivre-67 et technétium-99m/rhénium-186g sont appropriées à ce type d'approche.

Dans la plupart des cas, ces radionucléides doivent être produits en utilisant un réacteur nucléaire ou un accélérateur de particules. Il est alors important de définir des méthodes de production optimales dans le but d'obtenir un produit final avec la plus grande pureté isotopique et chimique possible.

L'étude de la production de radionucléides innovants pour la médecine nucléaire, sur un accélérateur de type cyclotron dédié à la recherche en oncologie, est au cœur de ce travail de thèse. Ce cyclotron est situé à Saint-Herblain près de Nantes (44, France). Il a été baptisé sous le nom « ARRONAX », acronyme pour Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et en Oncologie à Nantes Atlantique (le X est un clin d'œil au professeur Aronnax imaginé par Jules Verne). Sa capacité à accélérer différents types de particules (protons, deutons et particules α) avec des hautes énergies et des hautes intensités, en font un accélérateur d'exception.

L'étude de la production d'un radionucléide consiste tout d'abord à identifier un matériau cible et un type de projectile qui permettront de le fabriquer mais aussi à connaître le taux de production de ce radionucléide par interaction du projectile avec la cible. Ce dernier est relié à la notion de section efficace de production qui permet d'estimer la probabilité d'engendrer une réaction nucléaire en fonction de l'énergie du projectile, et de savoir quelle est l'énergie minimale nécessaire à l'obtention d'un taux de production élevé. L'accès aux sections efficaces de production des autres radionucléides formés dans le matériau cible est aussi primordial : la section efficace permet de définir les conditions d'irradiation afin de minimiser, voire d'éviter, la présence de contaminants dans le produit final pour optimiser son activité spécifique.

Ce travail de thèse explore donc la production de différents radionucléides pour des applications en thérapie ciblée et pour le diagnostic, en utilisant les particules délivrées par le cyclotron ARRONAX sur toute la gamme en énergie possible, dans le but d'identifier les aspects et les contraintes liés à leur production.

Après une description de l'utilisation des rayonnements ionisants en médecine dans le chapitre 1, la méthode dite des "stacked-foils", pouvant être traduite par "feuilles empilées", est présentée en chapitre 2. Cette méthode permet la mesure de sections efficaces de production. Elle est basée sur l'irradiation de cibles d'épaisseurs minces disposées suivant un motif "cible-moniteur-dégradeur". La feuille cible permet de produire le radionucléide pour lequel la section efficace de production est recherchée. La feuille moniteur permet d'obtenir des informations sur le flux de particules ayant traversé la feuille cible. Enfin, la feuille dégradeur permet de changer l'énergie du faisceau incident. Son épaisseur varie donc en fonction de l'énergie nécessaire à l'irradiation d'un second motif. Cette technique permet alors d'obtenir une distribution en énergie de la section efficace de production recherchée par l'utilisation d'un même faisceau de particules incidentes.

Toutes les données expérimentales de section efficace obtenues durant cette thèse ont été comparées aux résultats issus de simulations avec la version 1.6 du code TALYS. Ce code inclut des modèles théoriques par défaut, permettant d'effectuer une simulation avec peu d'informations en entrée. Une étude réalisée autour du code TALYS a permis d'obtenir une combinaison de modèles théoriques différente de celle incluse par défaut, et qui permet de mieux décrire les données expérimentales pour les trois types de projectiles utilisés durant cette thèse, dans la gamme d'énergie 0-70 MeV. Les données expérimentales recueillies ont également permis le calcul du taux de production en cible épaisse associé. Celui-ci permet d'obtenir la valeur d'activité du radionucléide obtenu en utilisant une cible d'une épaisseur donnée irradiée par un faisceau de particules avec une énergie incidente fixée.

Plusieurs isotopes innovants sont étudiés dans cette thèse.

La production du Sc-44, radioisotope d'intérêt pour l'imagerie TEP et l'imagerie à trois photons développée au laboratoire SUBATECH, est décrite en chapitre 3.

Le chapitre 4 aborde celle liée à trois types d'émetteurs d'électrons : le rhénium-186g, émetteur β^- d'intérêt pour soulager les douleurs liées aux métastases osseuses ; l'étain-117m, émetteur d'électrons de conversion utile au traitement de certains types de cancers et de maladies cardiovasculaires telle que l'athérosclérose ; le terbium-155, identifié dans la littérature comme un radioisotope d'intérêt pour l'imagerie TEMP, a été étudié dans cette partie pour ses émissions d'électrons Auger. Ce type d'électrons permet de minimiser la dose délivrée aux tissus sains puisqu'ils ont un faible parcours dans les tissus, de l'ordre du diamètre cellulaire.

Le chapitre 5 montre des résultats expérimentaux sur la production de plusieurs

émetteurs de particules α obtenus via l'interaction de particules légères chargées (protons et deutons) sur une cible de thorium-232.

Ces irradiations ont également mené à l'obtention d'informations sur la fission du thorium induite par ces deux types de particules. Les résultats sont montrés en chapitre 6.

Enfin, le chapitre 7 se concentre sur le Tc-99m et en particulier sur sa production à partir du Mo-99 créé lors de la fission du thorium.

Les rayonnements ionisants en médecine

Sommaire

1.1	Historique	6
1.1.1	La découverte des rayons X	6
1.1.2	L'expérience d'Henri Becquerel	6
1.1.3	Les recherches de Pierre et Marie Curie	8
1.1.4	L'effet des rayons X et des rayons du radium sur la santé	9
1.1.5	La découverte de la radioactivité artificielle	12
1.2	Les techniques actuelles de diagnostic et de thérapie utilisant des radionucléides	15
1.2.1	Le diagnostic	15
1.2.2	La thérapie	21
1.2.3	Le theranostic et la médecine personnalisée	25
1.3	La production de radionucléides pour les applications médicales	26
1.3.1	Les réactions nucléaires mises en jeu pour la production de radionucléides	26
1.3.2	Les informations données par les sections efficaces de production	29
1.3.3	Le cyclotron ARRONAX	30
1.4	Le plan de ce travail de thèse	34

Cette partie expose un historique sur la découverte des rayons X, de la radioactivité naturelle et artificielle, ayant amené à l'utilisation d'éléments et d'isotopes radioactifs pour le traitement et le diagnostic de maladies telles que les cancers. Ceci nous permettra d'aborder l'état des lieux en matière de diagnostic et de thérapie, les notions de physique nucléaire nécessaires à la production de radionucléides et enfin l'intérêt et les objectifs du cyclotron nantais ARRONAX. Les axes de recherches de cette thèse concluront cette partie.

1.1 Historique

1.1.1 La découverte des rayons X

Le 8 novembre 1895, Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923), professeur à l'Université de Würzburg en Allemagne, découvre un nouveau rayonnement qu'il appelle X telle l'inconnue utilisée en mathématiques [1]. Le premier prix Nobel de physique lui est décerné en 1901 pour cette découverte [2].

Il découvre les rayons X à la suite d'une expérience sur les rayons cathodiques réalisée au moyen d'un tube de Crookes, qui doit son nom au chimiste et physicien britannique Wilhelm Crookes (1832- 1919). Ce tube est une ampoule de verre comportant deux électrodes à ses extrémités : une cathode métallique, en aluminium et une anode, qui sert de cible aux électrons. Le tube est entouré d'un carton noir et une feuille de platinocyanure de baryum est située à proximité. Ce composé s'illumine lorsque la feuille est placée en deçà de 2 mètres du tube enveloppé. Il en conclut qu'un rayonnement invisible et inconnu est produit, qu'il nomme X. Il dépose alors un mémoire intitulé "Une nouvelle sorte de rayons" [3] auprès de la société Physico-Médicale de Würzburg. Il va ensuite remarquer qu'en plaçant sa main entre le tube et l'écran, il voit apparaître l'ombre et les os de sa main sur cet écran. Il appelle sa femme pour constater sa découverte extraordinaire, lui demande d'interposer sa main et, le 22 décembre 1895, il réalise la toute première radiographie X au monde. L'information de la découverte de Wilhelm Röntgen est publiée dans le grand journal "Frankfurter Zeitung". Le journal Nature publiera la célèbre photographie (voir figure 1.1) de la main radiographiée de Bertha Röntgen le 23 janvier 1896 [4], dont la légende précise qu'il s'agit de la "photographie des os des doigts d'une main humaine. Le troisième doigt a un anneau autour." (traduit de [4]).

Röntgen présente ses travaux à l'Académie des Sciences de Paris le 20 janvier 1896. Röntgen a observé que les rayonnements rendent le verre du tube fluorescent. Henri Poincaré (1854-1912), membre de l'académie des sciences qu'il préside en 1906, formule l'hypothèse que rayons X et fluorescence sont des phénomènes étroitement liés.

1.1.2 L'expérience d'Henri Becquerel

Henri Becquerel (1852-1908) veut vérifier l'hypothèse émise à l'Académie des Sciences. Il place au soleil des sels d'uranium, qu'il sait particulièrement phosphorescents car longtemps étudiés par son père Edmond Becquerel (1820-1891), sur une plaque photographique enveloppée dans un papier noir. Après développement, il observe une trace d'un rayonnement. Bien que celle-ci soit beaucoup plus atténuée que celle de Röntgen, il l'attribue tout de même aux rayons X. Il est ce jour convaincu d'avoir confirmé l'hypothèse de Poincaré. Henri Becquerel veut répéter l'expérience en découpant une feuille de cuivre en forme de croix, coincée



FIGURE 1.1 – Radiographie de la main de Bertha Röntgen, publiée le 23 janvier 1896.

entre une lame et une plaque photographique, afin d'observer l'éventuelle absorption par le cuivre des rayons issus des sels d'uranium. Le soleil ne se montre pas pendant plusieurs jours. Estimant que la luminosité est trop faible pour exciter les sels d'uranium, il enferme ses expériences dans un tiroir. Le 1^{er} mars 1896, il développe cependant sa plaque et découvre que l'image de la croix est clairement visible. Dans des comptes-rendus de l'Académie des Sciences [5, 6], H. Becquerel y fait allusion en précisant que "si, entre la lamelle du sel d'uranium et la lame d'aluminium ou le papier noir on interpose un écran formé d'une lame de cuivre [...] par exemple en forme de croix, on observe dans l'image la silhouette de cette croix, en plus clair, mais avec une teinte indiquant cependant que les radiations ont traversé la lame de cuivre.". Il réfère ici à la célèbre image de la croix de malte représentée en figure 1.2.

Le minerai d'uranium émet donc spontanément sans avoir été exposé à la lumière. Henri Becquerel appelle ces émissions "rayons uraniques" : c'est le début de la découverte de la radioactivité naturelle. Henri Becquerel découvre en mai 1896 que tous les sels d'uranium émettent ces rayons uraniques et qu'un an plus tard, leur intensité n'a pas décliné. Les rayonnements issus des sels d'uranium sont identifiés à Cambridge en 1898 par le physicien d'origine néo-zélandaise Ernest Rutherford (1871-1937), étudiant de Joseph John Thomson (1856-1940) comme étant des rayonnements alpha (α) et bêta (β) [7]. En 1899, le rayonnement β est identifié comme constitué d'électrons, eux-mêmes découverts en 1897 par J.J Thomson lors d'expériences sur les rayons cathodiques. Le rayonnement gamma

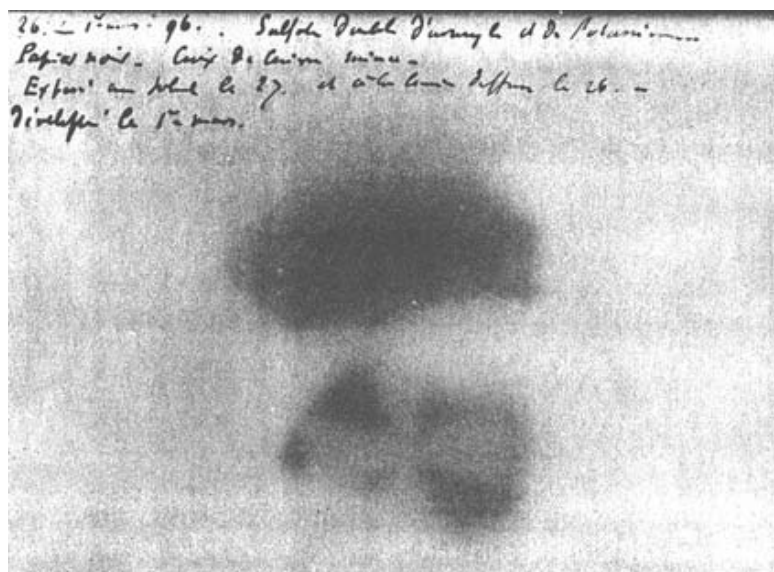


FIGURE 1.2 – Cliché développé par H. Becquerel le 1^{er} mars 1896.

est identifié en 1900 à Paris par le physicien Paul Villard (1860-1934) [7]. En 1909, E. Rutherford identifie la particule α comme étant un noyau d'hélium.

1.1.3 Les recherches de Pierre et Marie Curie

A la fin de l'année 1897, Marie Sklodowska-Curie (1867-1934), d'origine polonaise, entreprend des recherches en vue de préparer une thèse de doctorat dans le domaine des sciences physiques à Paris [8]. Mariée au physicien Pierre Curie (1859-1906) depuis deux ans, elle décide avec lui d'effectuer une étude métrologique des rayons découverts par Henri Becquerel : les rayons "uraniques". Elle découvre en examinant plusieurs composés et minerais que le thorium, élément naturellement présent dans la nature, émet aussi ces rayonnements. Le rayonnement n'est alors pas propre à l'uranium seulement. En mesurant un courant d'ionisation, elle va quantifier ces rayonnements. Pierre Curie joint ses efforts à ceux de sa femme et, le 12 avril 1898, Marie Curie écrit à l'Académie des Sciences : deux minerais d'uranium, la pechblende et la chalcocite, sont plus actifs que l'uranium isolé [9]. Elle annonce qu'un élément inconnu beaucoup plus actif que l'uranium doit être présent dans ces échantillons [10]. Le 18 juillet 1898, ils découvrent le polonium (Po), une impureté présente dans la pechblende, d'activité 400 fois plus grande que l'uranium. Le 19 décembre 1898, elle découvre le radium (Ra) et donne le nom de "radioactivité" au phénomène découvert par Henri Becquerel [1].

A cette période, l'unité utilisée pour quantifier l'activité d'un radionucléide est le Curie (Ci), avec 1 Ci correspondant à l'activité d'un gramme de radium. Cette unité est ensuite remplacée par le Becquerel (Bq), correspondant à une désintégration par seconde. Cependant, le Ci est actuellement une unité couramment utilisée dans le domaine médical.

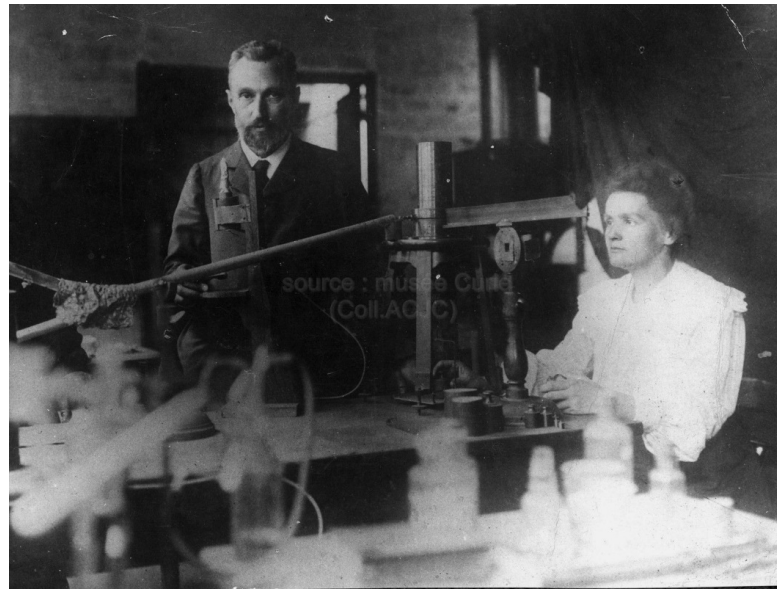


FIGURE 1.3 – Pierre et Marie Curie, dans le “hangar de la découverte” à l’École de physique et chimie industrielles de la ville de Paris, 1898. Archives du musée Curie ©.

Ce n’est qu’au début de l’année 1899 que Henri Becquerel reprend ses expériences sur les corps radioactifs. Il lui sera mis à disposition, par Pierre et Marie Curie, des sources de polonium et de radium. En 1902, Ernest Rutherford et le chimiste Frederick Soddy (1877-1956) découvrent que la radioactivité est la transmutation spontanée d’un élément chimique en un autre par émission de rayonnements [11, 12]. Ils établissent, un an plus tard, l’existence de familles radioactives où chaque élément se transforme en l’élément suivant avec des périodes caractéristiques [13]. En 1903, Henri Becquerel, Pierre et Marie Curie reçoivent le prix Nobel de Physique pour la découverte et leur travail sur la radioactivité [14]. Marie Curie reçoit en 1911 le prix Nobel de chimie pour la découverte du radium [15].

1.1.4 L’effet des rayons X et des rayons du radium sur la santé

1.1.4.1 Les radiographies aux rayons X

La découverte de Wilhelm Conrad Röntgen trouve rapidement ses applications en médecine, sans prise de conscience réelle des dangers associés à une trop longue exposition. Suite aux accidents recensés après exposition à ces rayons X (chute de poils, brûlures), apparaissent les premiers conseils pour se protéger des rayonnements ionisants. Le journal américain "Western Electrician" du 12 décembre 1896 [16] publie un article disant de "limiter le plus possible la durée d’exposition, ne pas placer le tube à rayons X à moins de 30 cm de l’organisme et enduire soigneusement la peau de vaseline." Depuis la fin 1898, la radiographie du thorax

nécessite un temps de pose de seulement 5 à 10 secondes contre 30 minutes en mai 1897, grâce aux avancées technologiques. Cela réduit considérablement les effets secondaires constatés auparavant. Elles se font désormais dans des services de radiographies et radioscopies.

1.1.4.2 L'exposition à la radioactivité

C'est en 1900 que l'on commence à étudier les effets biologiques des rayons provenant de sources radioactives sur la peau. Le physicien allemand Otto Walkhof (1860-1934) et le chimiste allemand Friedrich Giesel (1852-1927) rapportent leurs observations et établissent le parallèle avec l'action des rayons X [17]. En 1901, Pierre Curie et Henri Becquerel s'intéressent aussi aux effets des rayons sur l'organisme :

- Pierre Curie commence à s'intéresser aux effets physiologiques du radium. Il reproduit l'expérience de Walkhof et Giesel en faisant agir sur son propre bras du chlorure de baryum radifère d'une activité 5000 fois plus élevée que celle de l'uranium. Suite à cela, sa peau devient rouge et la zone exposée à l'apparence d'une brûlure, non douloureuse. La rougeur s'étend et une plaie apparaît. C'est seulement au bout du quarante-deuxième jour que l'épiderme commence à se reformer.
- A la même époque, Henri Becquerel subit les mêmes brûlures en transportant un tube scellé contenant du chlorure de baryum radifère très actif. Vingt jours après l'exposition, il observa également une plaie qui se referma seulement quarante-neuf jours après l'exposition aux rayonnements.
- Madame Curie a elle aussi observé ces effets. En transportant un petit tube scellé sur une période inférieure à trente minutes, une tache rouge comme celle observée lors d'une brûlure superficielle est apparue et a mis quinze jours à disparaître.

Pierre Curie et Henri Becquerel rapportent ces observations à l'Académie des Sciences. Une note est publiée sur "l'action physiologique des rayons du radium" [17]. Ils concluent que l'évolution des blessures engendrées par ces rayons varie en fonction de leur intensité et du temps d'exposition.

1.1.4.3 Les premiers traitements médicaux

Suite aux observations reportées par P. Curie et H. Becquerel sur l'effet des rayonnements sur la peau, les premiers résultats sur leur utilisation pour le traitement de maladie et de cancers paraissent. En 1901, Henri-Alexandre Danlos (1844-1912), physicien et dermatologue français de l'hôpital Saint-Louis à Paris, publie ses résultats sur le traitement du lupus, une affection de la peau, avec le radium prêté par Pierre Curie. Les résultats sur les maladies dermatologiques ainsi que sur les cancers de la peau apparaissent encourageants [18].

Pierre Curie prête aussi des sels de radium aux docteurs Antoine Béchère (1856-

1939), Paul Oudin (1851-1923) et à Jean Danysz (1860-1928) de l'Institut Pasteur [1].

L'allemand Georges Clemens Perthes (1869-1927) met au point la technique de radiothérapie profonde [19] : irradiation de tissus profonds par des rayons X ou des rayons gamma. Entre 1904 et 1906, Jean Bergonié (1857-1925), radiologiste, et Louis Tribondeau (1872-1918), histologiste, établissent un premier fondement à l'utilisation de la radiothérapie par rayons X pour le traitement du cancer. Ils montrent que les cellules cancéreuses sont plus sensibles aux rayons X que les cellules saines [20].

A partir de juin 1904, l'usine de fabrication de radium d'Emile Armet de Lisle (1853-1928), située à Nogent-sur-Marne, produit et commercialise des appareils pour le transport et l'utilisation des substances radioactives pour les besoins de la médecine. Cette commercialisation rend les recherches plus nombreuses et de nombreux résultats sur le radium sont publiés. Les docteurs Henri-Alexandre Danlos (1844-1912) et Antoine Bécère rapportent que le radium ne donne pas de résultats supérieurs à ceux obtenus avec les rayons X. Les rayons du radium sont préconisés lorsque les zones à soigner sont difficiles d'accès avec les rayons X. Le radium reste alors rare dans les hôpitaux [21]. En 1905, Emile Armet de Lisle met à disposition du Dr Louis Wickham (1861-1913), à l'hôpital Saint-Lazare, des appareils pour l'utilisation de sources radioactives et l'application des substances radioactives. Le Dr Wickham réalise des essais thérapeutiques avec ces appareils. L'action bénéfique des rayons du radium pour le traitement des tumeurs de la peau et du col de l'utérus est reconnue en 1905. C'est le début de la radiumthérapie, aujourd'hui appelée curiethérapie [22].

Près de cent ans plus tard, le radium est un élément de nouveau utilisé en médecine nucléaire. En effet, depuis mai 2013, le radium-223 a été approuvé pour une mise sur le marché aux États-Unis sous le nom "Xofigo". Il est utilisé pour le traitement de patients atteint de cancers de la prostate avec métastases osseuses [23].

1.1.4.4 Les premiers soupçons

Parallèlement à ces traitements, les premiers soupçons de modification de la formule sanguine suite à l'exposition aux rayons X des manipulateurs de radiologie apparaissent. En recherche biologique, il est mis en évidence que le nombre de leucocytes (ou globules blancs, qui sont des cellules du système immunitaire) diminue suite aux irradiations [1]. En 1904, le Dr Bécère pose le problème du dosage du rayonnement du radium pour son usage médical [24]. Il est aussi l'un des premiers à proposer des solutions pour se protéger de la radioactivité. Il publie un article dans la revue "le radium" sur les moyens de protection à utiliser contre le danger des rayons X et du radium. Il présente des paravents, un tablier de plomb pour protéger le corps du médecin, des gants et des lunettes protectrices [25]. En 1906, le Pr Claudius Regaud (1870-1940) s'intéresse aux rayons X comme outil de

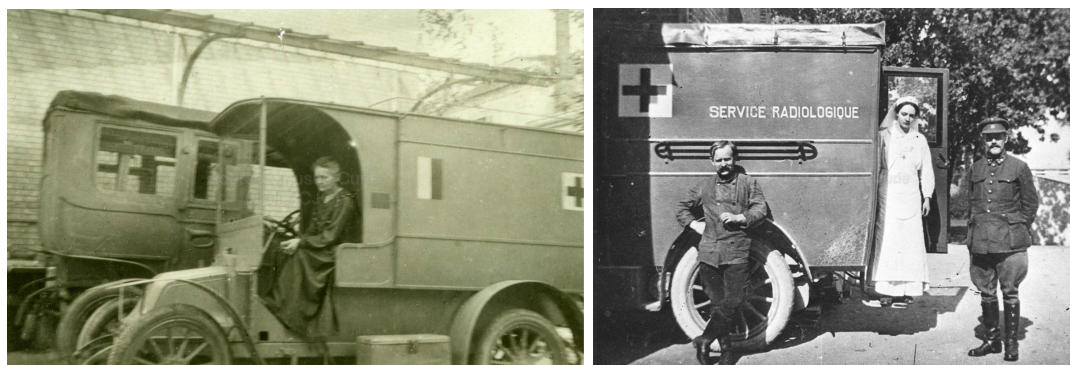


FIGURE 1.4 – Marie Curie au volant d'une voiture radiologique, à gauche, et sa fille, Irène Curie, descendant d'une voiture radiologique, à droite (1916). Archives du musée Curie ©.

recherche et installe un appareil à rayons X dans son laboratoire de l'université de Lyon. Il montre l'extrême sensibilité aux rayons X des spermatogonies souches qui se différencient en cellules productrices de spermatozoïdes, décrit les effets tératogènes (qui produit des mutations génétiques) et propose la chromatine, la substance de base des chromosomes présente dans le noyau cellulaire, comme cible privilégiée des radiations [26].

1.1.5 La découverte de la radioactivité artificielle

La fille de Marie Curie, Irène Curie (1897-1956), est connue dès l'âge de 17 ans, à l'époque de la première guerre mondiale, pour s'être rendu sur les fronts de guerre avec sa mère afin de réaliser des radioscopies à bord de véhicules radiologiques surnommées "les Petites Curies", présentées en figure 1.4.

Dès 1920, Irène devient l'assistante de Marie Curie à l'institut du Radium de Paris. Elle devient une excellente chimiste et soutient sa thèse de doctorat en 1925, sur les rayons alpha du polonium. Elle épouse Frédéric Joliot (1900-1958) en 1926 et ils découvrent ensemble, en janvier 1934, la radioactivité artificielle [27]. Par bombardement d'une feuille d'aluminium par des noyaux d'hélium, ils engendrent le phosphore-30, un nouvel élément radioactif, accompagné de l'émission de neutrons¹ et d'électrons positifs (positons). Ils constatent que les neutrons et les électrons positifs ne sont pas émis simultanément. Les particules alpha éjectent d'abord des neutrons hors de l'aluminium en créant des noyaux de phosphore 30. Ensuite le phosphore-30, radioactif, se désintègre en émettant un électron positif et se transforme en silicium-30 stable. Ils recevront le prix Nobel de chimie pour cette découverte "synthèse de nouveaux éléments radioactifs", en 1935 [29].

1. Le neutron est découvert par James Chadwick (1891-1974) en 1932 et il reçoit pour cela le prix Nobel de physique en 1935 [28].

1.1.5.1 L'iode radioactif pour la thérapie

Après l'annonce de la découverte de la radioactivité artificielle, plusieurs radionucléides d'intérêt médical sont découverts et produits. En 1936, J. Howard Means, chef du service de médecine au Massachusetts General Hospital (MGH), propose d'utiliser de l'iode radioactif pour des essais cliniques et pour le traitement d'hyperthyroïdie (production anormalement élevée d'hormones par la glande thyroïde), en collaboration avec le département de physique du Massachusetts Institute of Technology (MIT) [30].

En 1934, Fermi et al. annoncent l'existence de l'iode-128 dans l'article "Artificial radioactivity produced by neutron bombardment" [31] et en 1938, Livingston and Seaborg identifient l'iode-130 [32]. En 1939, Seaborg et al. obtiennent de l'iode-131 après avoir irradié du tellure avec des deutons d'énergie incidente 8 MeV [33].

En 1939, Joseph Gilbert Hamilton (1907-1957) et Mayo Soley (1907-1949) publient le premier article sur les applications diagnostiques de l'iode-131 chez des patients [34]. L'iode-131 est utilisé en routine clinique pour le traitement des maladies liées à la thyroïde², depuis les années 1940 [35].

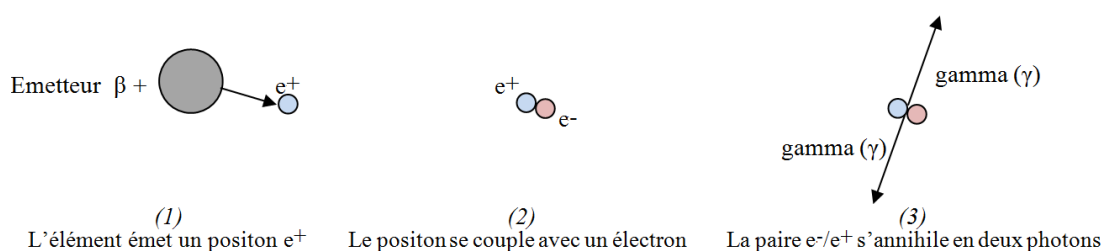
1.1.5.2 L'utilisation de radionucléides pour le diagnostic

En 1938, le technétium-99m est découvert après bombardement de deutons de 8 MeV sur une cible naturelle de molybdène par les physiciens américains Emilio Segré (1905-1989) et Glenn Seaborg (1912-1999) [36]. Ce radioélément sera fortement utilisé pour le diagnostic dès la fin des années 1980. En 1946, George Moore, un neurochirurgien de l'Université du Minnesota utilise les rayonnements gamma émis par l'iode-131 et un compteur Geiger-Müller³ pour localiser des tumeurs cérébrales de 12 patients pendant leur chirurgie [39]. En 1949, le phosphore-32 est utilisé par Bertram Selverstone (1917-1993) pour le diagnostic d'une tumeur au cerveau [40]. Un an plus tard, Benedict Cassen invente le scanner rectiligne qui permet de transformer en image l'ensemble des valeurs de radioactivité mesurées dans une région du corps [41]. En 1951, c'est la naissance du principe de la scintigraphie : technique d'imagerie médicale par la détection des photons gamma issus d'un élément radioactif qui s'est sélectivement fixé sur un organe cible de l'organisme [42].

Dès 1953, Gordon Brownell (1922-2008) et William Sweet construisent le premier détecteur [43] permettant le comptage par coïncidence des rayons émis par

2. La thyroïde, située dans le cou, est le principal lieu de stockage et d'utilisation de l'iode circulant naturellement dans le sang et nécessaire à la formation des hormones thyroïdiennes. L'iode naturel substitué par de l'iode radioactif permet le diagnostic et la thérapie de maladies associées à la thyroïde.

3. Le principe de cet instrument a été pensé par Ernest Rutherford et Hans Geiger en 1908 [37]. Il a ensuite été développé par Hans Geiger et Walther Müller en 1928 [38]. Son but est de détecter les différents types de rayonnements ionisants.

FIGURE 1.5 – Schéma du principe de l'annihilation e^+/e^- .

annihilation de positons⁴. En effet, certains radionucléides sont des émetteurs β^+ émettant des positons e^+ (antiparticule de l'électron e^-). Lorsqu'un positon rencontre un électron ils vont s'associer pour former un état lié, le positronium (voir figure 1.5). La paire électron-positon s'annihile en deux photons gamma. Ces derniers sont émis dans deux directions opposées (à 180 degrés) avec une énergie de 511 keV chacun.

Au milieu des années 1950, le groupe de W.D. Tucker au Laboratoire National de Brookhaven met en place le générateur d'iode-132, de période 2h et de technétium-99m, de période 6 h, tous deux émetteurs de photons γ [45]. Les radioisotopes à courte période radioactive requièrent une production dans un cyclotron situé à courte distance de chaque centre utilisateur. Une alternative est l'utilisation de générateurs. Un générateur contient un élément père qui a une période radioactive longue comparée à celle de son élément fils et qui, par décroissance, produit l'élément fils d'intérêt médical. Ce noyau fils peut être récupéré par différents procédés. Dans le cas du technétium-99 métastable, c'est le molybdène-99 de période 66 heures qui est utilisé comme élément père. Dans le cas de l'iode-132, l'élément permettant sa production en générateur est le tellure-132, de période 76 heures.

En 1978, le Docteur Tatsuo Ido, et ses collègues du Brookhaven National Laboratory (BNL), publient leurs résultats sur la synthèse du traceur fluorodeoxyglucose (FDG) marqué au fluor-18. Il est d'abord utilisé dans des études sur le métabolisme du glucose puis pour la neurologie, l'oncologie et la cardiologie [46]. Le FDG est une molécule avec un aspect structural suffisamment proche du glucose pour être capté par les cellules tumorales très consommatrices de sucre. Le fluor-18 (F-18) étant radioactif, les rayonnements émis sont captés par une gamma caméra et produisent une image d'hyper-fixation (très marquée) au niveau des lieux consommateurs de glucose comme le cœur, le cerveau ou les tumeurs. Le fluor-18 est aujourd'hui l'élément émetteur β^+ le plus utilisé en médecine nucléaire. Il est produit dans des cyclotrons par bombardement d'eau enrichie en oxygène-18 par des protons.

4. Le positon est découvert par Carl David Anderson (1905-1991) en 1932 et il recevra le prix nobel de physique en 1936 pour cette découverte [44].

1.2 Les techniques actuelles de diagnostic et de thérapie utilisant des radionucléides

1.2.1 Le diagnostic

La technique de scintigraphie est née en 1951 [42]. C'est une technique d'imagerie fonctionnelle en deux dimensions qui permet l'étude du métabolisme d'un organe par la détection du rayonnement émis par le radionucléide injecté. Elle est indispensable pour étudier la nature d'une anomalie suspectée par l'imagerie anatomique. Cette dernière permet d'imager la position et la taille des os et des organes mais ne donne pas d'informations sur le métabolisme des anomalies détectées. Au milieu des années 1970 arrive la première technique d'imagerie fonctionnelle tridimensionnelle. Les images sont réalisées sous plusieurs angles et la reconstruction associée est appelée tomographie.

En imagerie fonctionnelle, un radiotraceur est injecté au patient (le plus souvent par voie intraveineuse). Ce radiotraceur est composé d'un vecteur choisi en fonction des cellules cibles à atteindre (molécule, anticorps, hormone, peptide, cellules ou neurotransmetteurs), couplé à un isotope radioactif. David Goldenberg utilise les premiers anticorps radiomarqués chez l'homme pour l'imagerie de tumeurs en 1978 [47] mais c'est seulement en 1992 que l'anticorps monoclonal pour l'imagerie des tumeurs est accepté comme produit pharmaceutique pour radiomarquage par l'US Food and Drugs Administration (FDA) [48].

L'isotope radioactif utilisé pour la confection d'un tel radiotraceur doit répondre à deux principales caractéristiques :

- le rayonnement émis doit pouvoir être détecté hors du patient (il faut donc des radiations fortement pénétrantes comme les photons γ).
- il ne doit pas être accompagné d'abondantes émissions nocives.

Selon le type d'émissions du radioisotope utilisé, les photons γ peuvent être obtenus :

- par annihilation d'un positon avec un électron. Dans ce cas la technique TEP/PET est utilisée.
- lors de la désexcitation d'un noyau dans un état d'énergie plus élevé que son état fondamental : scintigraphie et technique d'imagerie TEMP/SPECT.

1.2.1.1 La Tomographie par Émission de Positons (TEP)

En 1975, la technique TEP (Tomographie par Émission de Positons) est mise au point [49]. Elle est plus connue sous l'appellation internationale PET : Positron Emission Tomography. Un an plus tard a lieu le premier examen TEP sur deux patients volontaires aux USA, à l'Université de Pennsylvanie [50].

En partie 1.1.5.2 il a été vu qu'après l'émission d'un positon par un radionucléide injecté dans le corps humain, celui-ci va être amené à interagir avec un électron du milieu, conduisant à l'annihilation des deux particules et à l'émission

Isotope	Demi-vie radioactive [52]	Mode de désintégration [52]	Energie moyenne (keV)	Energie maximale (keV)	Parcours moyen (mm)	Parcours maximum (mm)
F-18	110 min	EC/ β^+	252	635	0.7	2.6
C-11	20 min	EC/ β^+	390	970	1.3	4.5
N-13	10 min	EC/ β^+	488	1190	1.7	5.6
O-15	2 min	EC/ β^+	730	1720	3.0	9.1
Ga-68	68 min	EC/ β^+	844	1899	3.6	10.3
Cu-62	10 min	EC/ β^+	1280.6	2926	6.1	16.1
Rb-82	1 min	EC/ β^+	1551	3378	7.5	18.6

TABLE 1.1 – *Emetteurs les plus couramment utilisés en TEP/PET et leur parcours dans l'eau.*

de deux photons γ de 511 keV. Ces photons sont émis en coïncidence avec un angle de 180° l'un par rapport à l'autre. En imagerie TEP, ces γ sont détectés grâce un anneau situé tout autour du patient et constitué de plusieurs détecteurs. Celui-ci permet de détecter les deux photons émis en coïncidence et ainsi de reconstruire une ligne de réponse (Line Of Response (LOR), internationalement) correspondant à la direction des photons. En superposant les lignes de réponse et en utilisant un traitement numérique adéquat, les zones d'accumulation du traceur sont visualisées. Des coïncidences fortuites peuvent avoir lieu et auront un effet sur la qualité de l'image reconstruite. Un des facteurs jouant sur la précision de la reconstruction est le parcours des positons dans le milieu. En effet, le positon doit ralentir afin de pouvoir interagir avec les électrons du milieu. Suivant les émetteurs β^+ , le lieu d'émission du positon et le lieu d'annihilation, où le positon va interagir avec un électron du milieu, sont plus ou moins distants (de plusieurs centaines de μm à plusieurs mm). Le parcours de différents radionucléides d'intérêt pour la TEP est présenté en table 1.1. Les valeurs sont extraites de la publication de Jodal et al., 2012 [51].

Le positon émit par la décroissance du fluor-18 parcourt une faible distance dans l'eau (0.66 mm) avant de créer l'état lié e^+/e^- . Le F-18 est émetteur de positons avec un rapport d'embranchement proche de 100 %. Ces caractéristiques ainsi que son développement sous la forme de FDG, analogue au glucose, en font un élément de choix depuis des années pour l'imagerie TEP.

1.2.1.2 La Tomographie d'Emission MonoPhotonique (TEMP)

En 1976, John Keyes propose la Tomographie d'Emission MonoPhotonique (TEMP) [53], basée sur le principe de la scintigraphie. Elle est plus connue sous l'appellation internationale SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Le physicien Ronald Jaszczak développe en 1976 la première caméra dédiée à la TEMP/SPECT [53].

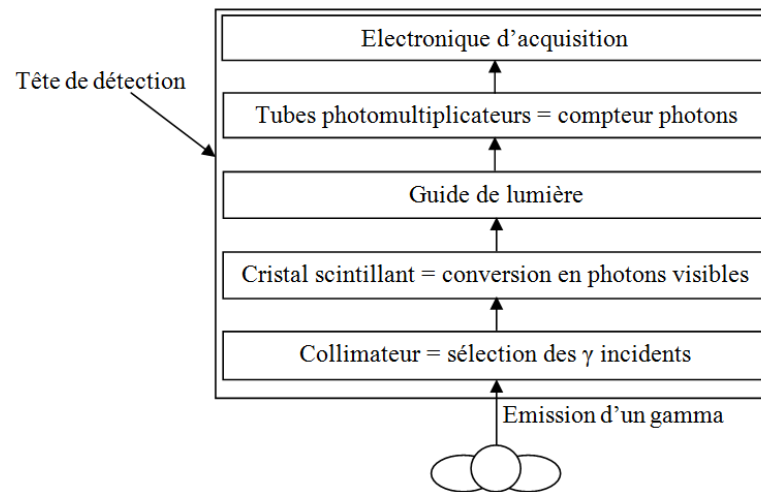


FIGURE 1.6 – *Système de détection en imagerie - exemple de la scintigraphie.*

Fonctionnement de l'imagerie TEMP La TEMP/ SPECT est basée sur l'émission d'un photon lors du retour d'un noyau de l'état excité à l'état fondamental. Après l'injection d'un radiotraceur au patient et la fixation de celui-ci sur l'organe cible, des photons gamma sont émis à des énergies bien déterminées et caractéristiques du radioisotope injecté.

L'énergie du rayonnement doit être :

- suffisamment élevée pour que les photons s'échappent de l'organisme
- pas trop élevée pour qu'ils puissent être correctement détectés

Idéal : entre 70 et 300 keV

La période radioactive doit être :

- suffisamment grande pour avoir le temps de suivre le processus
- suffisamment courte pour éviter les irradiations inutiles

Idéal : entre 2 minutes et plusieurs heures

Lorsque les photons gamma sont émis (voir figure 1.6), un collimateur sélectionne la direction des photons incidents. Ce collimateur apporte alors une contrainte en terme de statistique puisque beaucoup de photons ne seront pas détectés, nécessitant alors l'injection d'une dose plus élevée.

Ensuite, un cristal scintillant convertit les photons incidents en photons de longueurs d'ondes différentes. La lumière générée est convertie en signal électrique grâce à des photomultiplicateurs. Plus le nombre de photons détectés dans une zone est important, plus la zone est marquée sur l'image produite traduisant une forte densité de fixation du radiotraceur.

Les dispositifs TEMP/SPECT sont aujourd'hui dotés de deux ou trois têtes de détection.

Les radionucléides utilisés En 1977, la New England Nuclear reçoit l'approbation de l'US Food and Drug Administration (FDA) pour la distribution du thallium-201 pour l'imagerie TEMP/SPECT [54]. Le Tl-201 a une période radioactive de 72.9 heures. Il se désintègre par capture électronique (100 %) et émet un photon γ d'énergie 167 keV ($I_\gamma = 10\%$). Il est utilisé pour le diagnostic de la perfusion myocardique et la localisation de l'infarctus du myocarde (tissu musculaire du cœur).

Dix ans plus tard, Medi-Physics reçoit l'approbation de la FDA pour commercialiser l'iode-123 pour l'imagerie TEMP/SPECT [55]. L'iode-123 est un isotope d'intérêt pour l'imagerie de la thyroïde de période radioactive 13 heures. Il se désintègre par capture électronique et désintégration β^+ . Le photon γ qu'il émet avec une énergie 159 keV permet son utilisation en imagerie TEMP/SPECT. Lorsque de l'iode-123 radioactif est administré au patient il se fixe naturellement sur la thyroïde, émet ses photons γ et permet la détection d'une anomalie fonctionnelle de la thyroïde.

La même année, le technétium-99m est approuvé par la FDA [55] pour le diagnostic d'apoplexie, l'effet visible de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC). Le technétium-99m, avec sa période courte de six heures ainsi que son photon γ émis à une énergie de 141 keV lors de sa décroissance, est aujourd'hui le radioélément le plus couramment utilisé en imagerie TEMP/SPECT. Il est obtenu dans les centres de lutte contre le cancer à partir d'un système de générateur, par décroissance du molybdène-99.

La notion de générateur En médecine nucléaire, un générateur permet la production d'un radionucléide à vie courte par décroissance d'un noyau père à vie longue. On dispose ainsi d'un réservoir à radionucléide, ce qui simplifie son utilisation compte tenu de la courte période des radionucléides à usage médical. Le noyau père et le noyau fils sont des éléments chimiques différents avec des propriétés chimiques différentes. Le générateur est, dans certains cas, composé d'une résine. Cette résine est choisie pour que le noyau père soit adsorbé sur celle-ci et que le fils soit facilement décroché. Ainsi, lorsque le noyau fils est formé par décroissance du noyau père, il est facilement récupéré par élution par une solution saline.

Dans le cas du technétium-99m, le radionucléide le plus utilisé dans le monde, sa période courte de 6.01 (1) heures [52], rend l'approvisionnement des services de médecine nucléaire complexe et contraignant. Pour s'en affranchir, le Tc-99m est produit à partir d'un générateur, par décroissance du molybdène-99. Le Mo-99, de période radioactive 65.94 (1) heures [52], décroît sur le Tc-99m par émission β^- . En appliquant la relation de filiation présentée en annexe E, l'activité maximale de Tc-99m est atteinte au bout de 23 heures de décroissance de Mo-99. La figure 1.7 montre l'évolution de l'activité en Tc-99m produite par le générateur en supposant une élution chaque 23 heures. A l'issue de chaque élution, l'ensemble des noyaux

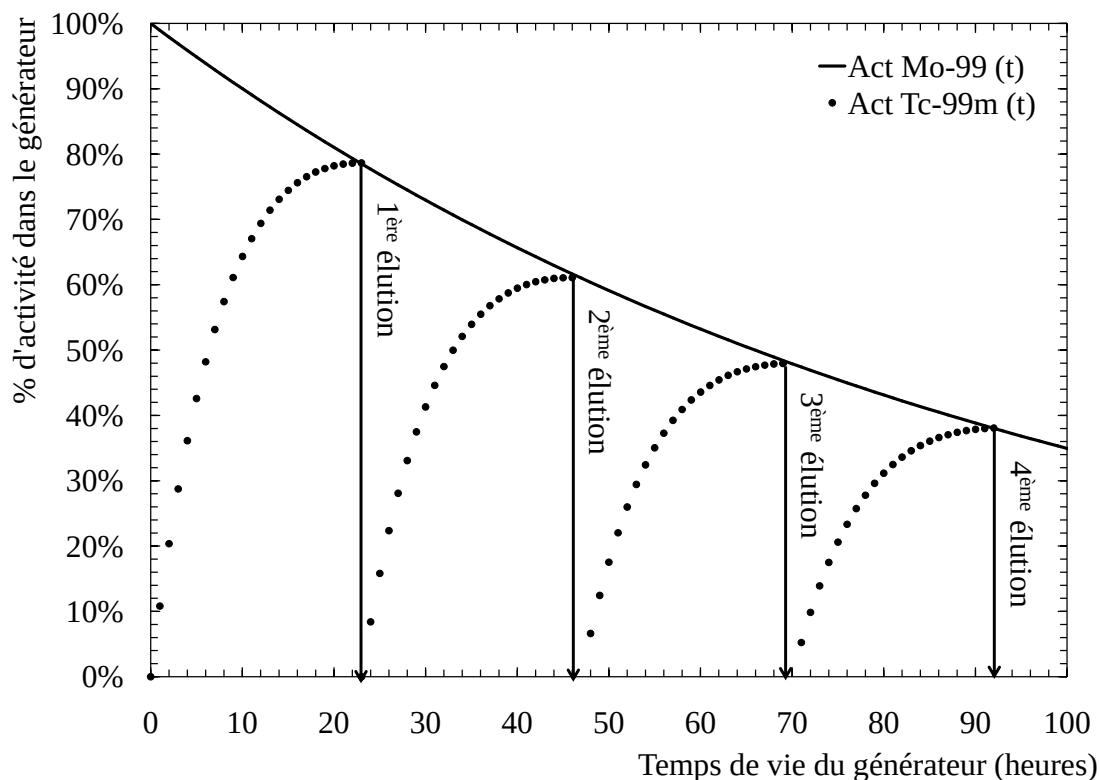


FIGURE 1.7 – Régénération de l'activité en Tc-99m après chaque élution. On suppose ici que l'élution est faite chaque 23 heures, temps au bout duquel l'activité en Tc-99m générée est la plus grande.

de Tc99m est sorti du générateur. L'activité en Tc-99m redevient nulle.

Chaque centre de médecine nucléaire utilisant le Tc-99m peut ainsi obtenir ce radioélément au moment voulu et avec l'activité en Tc-99m nécessaire au patient pour le diagnostic par imagerie TEMP/SPECT.

Les deux techniques d'imagerie TEP/PET et TEMP/SPECT sont aujourd'hui utilisées en routine clinique. Puisque ces techniques nécessitent d'ingérer ou d'injecter un radionucléide généralement sous la forme de traceur, elles relèvent du domaine de la médecine nucléaire.

1.2.1.3 Le couplage imagerie anatomique/imagerie fonctionnelle

Depuis 2001, l'imagerie fonctionnelle peut être couplée avec l'imagerie anatomique pour permettre d'améliorer le diagnostic [56]. En effet, l'imagerie anatomique permet une localisation précise alors que l'imagerie fonctionnelle cible un métabolisme particulier. C'est le scanner X qui est majoritairement utilisé pour l'imagerie anatomique, bien que l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est émergente. L'utilisation de cette dernière technique d'imagerie anatomique permet d'éliminer la dose reçue par le patient lors du scanner X. C'est une réduction de

dose importante puisqu'elle est souvent du même ordre de grandeur que celle reçue pour l'imagerie fonctionnelle. Le couplage de la caméra TEP avec un scanner X a été proposé par R. Nutt, D. Townsend (1955-2005) et al. en 1993 [57]. On parle aujourd'hui de TEP-Scan ou TEMP-Scan. Les noms PET-CT et SPECT-CT, appellations anglaises, sont plus connues et couramment utilisées.

Le couplage avec le scanner X En 1973, l'ingénieur britannique G.N. Hounsfield (1919-2004) publie un article sur une technique utilisant la transmission des rayons X sur plusieurs angles [58], basée sur les expériences de W.H. Oldendorf (1925-1992) publiées en 1961 [59]. C'est le physicien sud-africain A.M. Cormack (1924-1998), qui a contribué aux calculs théoriques associés à cette technique. Ce dernier reçoit le prix de Nobel de médecine en 1979 pour son travail sur la tomographie aux rayons X, avec G.N. Hounsfield [60].

Cette technique est, en France, plus connue sous le nom de tomodensitométrie et est à la base du fonctionnement du scanner X. Alors que la radiographie X ne projette que les ombres des organes traversés en les confondant, le scanner X permet la visualisation des éléments profonds de l'organisme (organes, squelette...) Le tube à rayons X tourne autour du patient. Les images sont réalisées coupe par coupe à différents angles. Puis, un processus de reconstruction assisté par ordinateur permet d'obtenir l'image de la vue des organes, en trois dimensions. La résolution en contraste d'un scanner X permet de détecter de très petits détails puisque l'article de K.A Buckwalter. et al., publié en 2000 [61], montre une résolution spatiale sur l'image reconstruite atteignant 0.2 mm.

Le couplage avec l'IRM L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique d'imagerie dont le principe repose sur la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), mettant en jeu le spin des noyaux d'hydrogène et la relaxation de celui-ci suite à une excitation magnétique. E. Odeblad et G. Lindström publient en 1955 [62] les premiers résultats de ces études sur la RMN et les mesures de temps de relaxation des tissus biologiques. Ces résultats ont conduit à l'utilisation de la RMN en médecine et sont à la base de la technique d'IRM. Dans un article paru en 1971 [63], R. Damadian reporte pour la première fois que les tumeurs peuvent être différenciées des tissus normaux en utilisant l'IRM.

Cette technique d'imagerie anatomique est, contrairement au scanner X, non irradiante. D'un grand intérêt pour la radioprotection du patient et du fait de sa très bonne résolution spatiale [64], elle prend place peu à peu dans le couplage avec la TEP [65]. En Europe, le premier TEP/IRM (PET/MRI en anglais), développé par Philips, a été installé en 2010 à l'Hôpital Universitaire de Genève (HUG) en Suisse [66]. C'est le second au niveau mondial puisque le tout premier TEP/IRM a été installé en 2009 à l'Hôpital Mount Sinai de New York aux Etats-Unis [67].

1.2.2 La thérapie

Les premières notions de thérapie des cancers par les rayonnements ionisants apparaissent suite aux observations reportées par P. Curie et H. Becquerel en 1901 sur l'effet des rayonnements sur la peau. Suite à cela, les rayons X et la radioactivité du radium sont utilisés pour le traitement de cancers. Le traitement par rayons X est toujours d'actualité puisque la majorité des traitements de radiothérapie sont réalisés grâce à des accélérateurs linéaires d'électrons qui produisent des photons X par rayonnement de freinage. Dans ce cas, il n'y a pas présence de source radioactive.

On peut citer deux techniques de traitement utilisant des radionucléides.

La curiethérapie est une technique de thérapie interne visant à placer une ou des source(s) radioactive(s) scellée(s) à proximité ou directement dans la zone à traiter.

La seconde technique est la thérapie ciblée. C'est une branche de la médecine nucléaire. Elle nécessite d'ingérer ou d'injecter des traceurs radioactifs dans le but de tuer les cellules malades en se servant des propriétés du rayonnement émis (électrons ou particules α). Les effets biologiques apportés aux cellules seront différents selon le rayonnement émis par le radionucléide.

1.2.2.1 L'efficacité biologique relative et l'effet oxygène

Parmi les paramètres permettant de discriminer sur le pouvoir thérapeutique de différentes particules émises par des radionucléides, on trouve l'efficacité biologique relative (EBR) et l'effet oxygène. L'effet thérapeutique d'un rayonnement est lié à son transfert d'énergie linéique (TEL) (ou Linear Energy Transfer LET, en anglais), exprimé en $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. Le TEL est similaire au pouvoir d'arrêt d'une particule dans un milieu à l'exception qu'il ne prend pas en compte les pertes d'énergie radiatives, comme le rayonnement de freinage.

L'Efficacité Biologique Relative (EBR) L'EBR est définie comme le ratio des doses nécessaires à deux types de rayonnements pour causer les mêmes effets biologiques. Le rayonnement de comparaison habituellement utilisé est un faisceau de photons X généré par un flux d'électrons accéléré avec une tension de 250 kV [68]. L'EBR correspond alors au ratio de la dose délivrée par ce faisceau de photons X pour causer un certain effet biologique sur la dose nécessaire à apporter par le rayonnement testé pour produire le même effet biologique.

$$EBR = \frac{\text{Dose photons X (250 keV)}}{\text{Dose rayonnement testé}} \quad (1.1)$$

L'EBR diffère selon le type de cellules touchées.

La figure 1.8, issue de la publication de Barendsen et al., 1972 [69], montre l'EBR pour 50 % de survie cellulaire (courbe 1) et 1 % de survie cellulaire (courbe

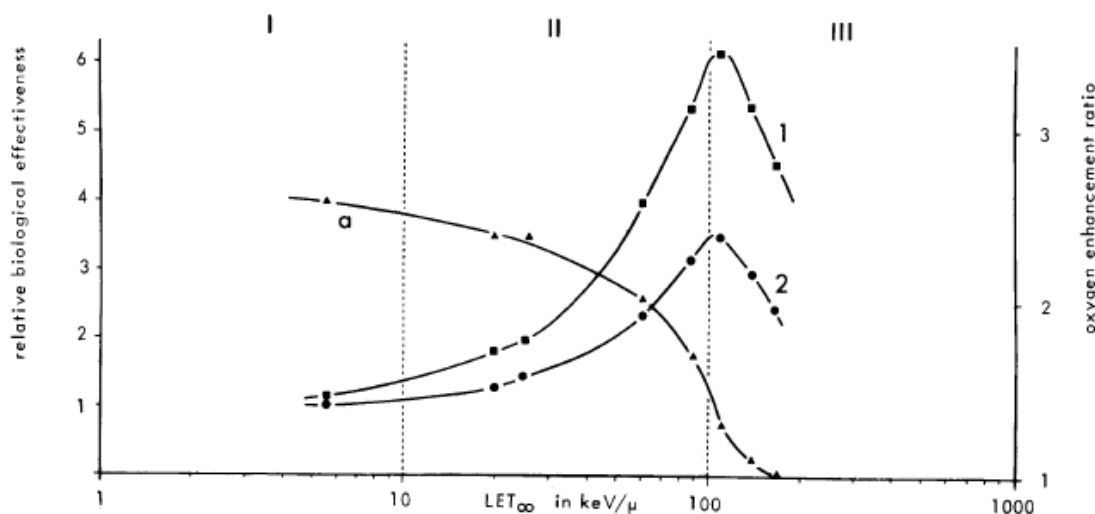


FIGURE 1.8 – Relation entre l'efficacité biologique relative pour 50 % de survie (courbe 1) et 1 % de survie cellulaire (courbe 2) ainsi que pour l'effet oxygène (courbe a), en fonction du transfert linéique d'énergie en $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$, dans le cas de deutons et de particules α . Valeurs publiées en 1972 par Barendsen et al. [69].

2), ainsi que l'effet oxygène (courbe a) en fonction du transfert d'énergie linéique de deutons et de particules α interagissant avec les tissus de reins humains.

Plus le TEL augmente, plus la capacité du rayonnement à produire des effets biologiques sur les cellules augmente. L'efficacité biologique relative augmente avec le TEL jusqu'à atteindre un maximum autour de $100 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. Pour rappel, le pouvoir d'arrêt des particules α émises par le Ra-223 est de $81 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. Celui de l'iode-131, émetteur β^- , est autour de $0.3 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. La figure 1.8 montre que la dose à injecter lors de l'utilisation d'émetteurs β^- est quasi-identique à celle utilisée pour une irradiation par un faisceau de photons X d'énergie 250 keV, pour obtenir des effets biologiques identiques. La dose à injecter en α est, elle, beaucoup plus faible que la dose nécessaire en β^- pour un même effet biologique. Il est à noter que l'EBR décroît à partir d'un TEL supérieur à $100 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. Ce phénomène est appelé "overkill effect" puisqu'à partir de cette valeur de TEL la densité d'ionisation dans une cellule devient beaucoup plus grande que ce qui est nécessaire pour la détruire. Alors, une quantité de rayonnement qui pourrait être utilisée pour détruire d'autres cellules est perdue.

L'effet oxygène La présence ou l'absence d'oxygène dans une cellule influence l'effet biologique obtenu par les rayonnements ionisants. Moins la cellule est oxygénée, plus il est difficile de la détruire. L'effet oxygène (ou oxygen enhancement ratio (OER)) est défini comme le rapport entre la dose de rayonnement nécessaire pour provoquer un certain effet biologique lors que la cellule est en hypoxie et la dose de rayonnement nécessaire pour produire ce même effet lorsque la cellule est

normalement oxygénée [68].

La courbe a, représentée en figure 1.8, montre que pour les particules α de TEL proche de $100 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$, l'OER est proche de 1. Le pouvoir de destruction des cellules tumorales est alors quasi-identique que la cellule soit normalement oxygénée ou non. Cependant, pour les particules de TEL faible (quelques $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$) l'OER est supérieur à 1, ce qui signifie que plus la cellule ciblée est en hypoxie, plus elle sera difficile à détruire. La dose à apporter devra être 2 à 3 fois plus élevée que celle nécessaire lorsque la cellule est normalement oxygénée.

Les deux effets décrits ci-dessus montrent que les doses nécessaires à injecter au patient pour détruire des cellules sont plus faibles lors de l'utilisation de radionucléides émetteurs de particules à fort TEL, comme les particules α et les électrons Auger, par rapport à celles utilisées pour des rayonnements à faible TEL, comme les photons γ et les émetteurs β^- .

1.2.2.2 La thérapie ciblée

La thérapie ciblée ou radiothérapie interne vectorisée est une branche de la médecine nucléaire qui consiste à administrer un médicament contenant un noyau radioactif. Ce noyau est attaché à un vecteur capable de cibler les cellules d'intérêt et est destiné à les détruire par le rayonnement émis (particules α ou électrons). Plusieurs vecteurs peuvent être utilisés selon les cellules cibles comme une molécule, un peptide, un anticorps. Le temps mis par ces vecteurs pour atteindre la cible est différent selon leur taille (l'anticorps sera plus lent que la molécule). La période radioactive du radionucléide attaché à ce vecteur doit donc être adaptée de manière à ce que le maximum de désintégrations s'effectue sur le site ciblé et non au long de son trajet. De plus, la puissance et la portée du rayonnement issu de la désintégration du radionucléide doivent être adaptées à la taille des cibles (cellules isolées, clusters millimétriques).

Les caractéristiques des particules utilisées en thérapie ciblée Les électrons issus de la désintégration β^- sont utilisés depuis de nombreuses années pour traiter les tumeurs millimétriques, notamment avec l'iode-131. D'autres émetteurs β^- sont utilisés en routines cliniques comme l'yttrium-90, le samarium-153, le lutécium-177, le strontium-89 et le phosphore-32 [70]. Certains émetteurs ont aussi été identifiés comme d'intérêt pour la thérapie β^- , comme le rhénium-186g [71] et l'holmium-166 [72] auxquels nous nous sommes intéressés au cours de ce travail de thèse. Les électrons issus de la désintégration β^- vont déposer leur énergie sur une distance élevée, entraînant un transfert d'énergie linéique (TEL) faible ($0.3 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ dans le cas de l'I-131).

Cependant, ce rayonnement β^- peut être avantageusement utilisé en appliquant la technique dite des feux croisés, schématisée en figure 1.9. Dans ce cas, un rayonnement donné va déposer de l'énergie dans de nombreuses cellules. La somme de toutes les contributions sur une cellule peut alors être suffisante pour dépasser

le seuil de dose au delà duquel les mécanismes déterministes vont avoir lieu et amener à la destruction de la cellule.

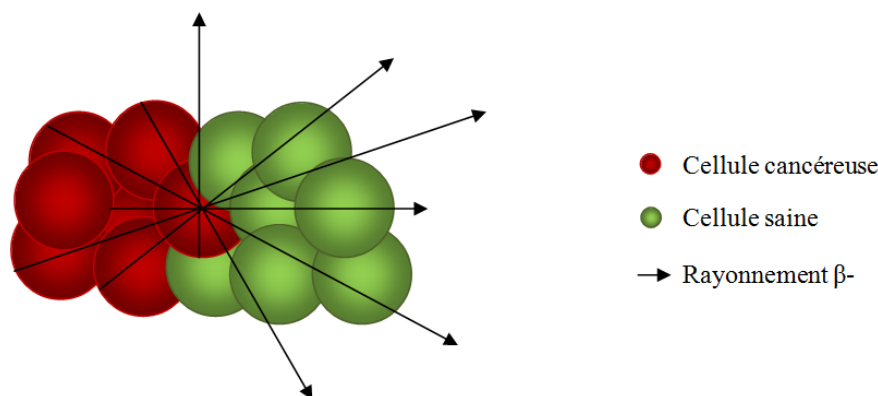


FIGURE 1.9 – Schéma de la technique des feux croisés.

Cependant, pour des cellules malades isolées, le parcours des électrons issus de la décroissance β^- est peu adapté. Des émetteurs α sont alors utilisés pour le traitement. La figure 1.10 et la table 1.2 comparent le parcours et le pouvoir d'arrêt des électrons issus de la désintégration β^- de l'iode-131 [73] avec celui des particules α émises par le radium-223 [74]. Les particules α déposent localement plus d'énergie que les électrons β^- : $81 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ pour les particules α émises par le Ra-223 contre $0.3 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ pour les électrons émis par l'iode-131 (voir table 1.2). Cette énergie sera déposée par les particules α sur un parcours beaucoup plus faible que les β^- (de l'ordre de plusieurs dizaines de μm contre le millimètre), permettant de mieux cibler les cellules malades et de mieux préserver les cellules saines environnantes. D'autres émetteurs α sont étudiés pour une utilisation en thérapie ciblée comme l'astate-211 [75], l'uranium-230, le thorium-226 [76], l'actinium-225 et le bismuth-213 [77].

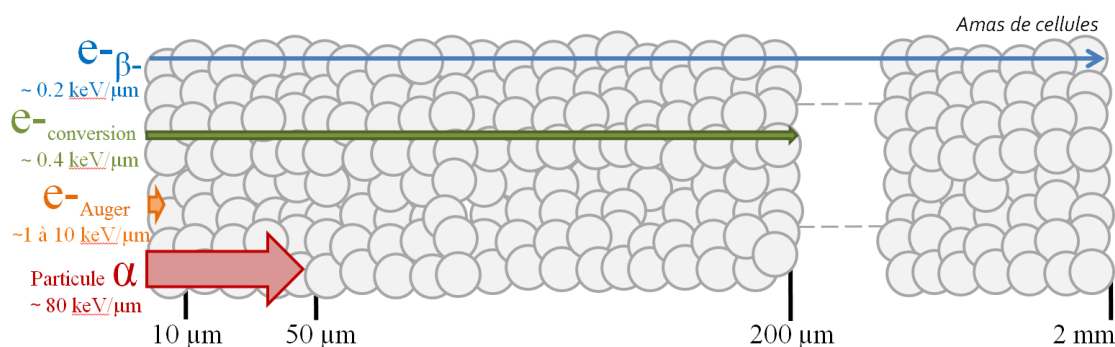


FIGURE 1.10 – Parcours et pouvoir d'arrêt des particules dans les tissus.

En thérapie ciblée, de nouvelles perspectives sont aussi offertes par l'utilisation d'émetteurs d'électrons Auger [78] et d'électrons de conversion [79]. Ces électrons sont émis à une énergie fixe, ils ne présentent pas de spectre en énergie comme

radionucléide	Émission	Énergie de la particule émise (MeV)	Parcours dans l'eau (mm)	Pouvoir d'arrêt dans l'eau keV. μm^{-1}
I-131	β^-	0.19 (moy.)	0.5	0.3
		0.61 (max.)	2.3	0.2
Ra-223	α	5.7	0.05	81
Sn-117m	Électrons de conversion	0.127	0.2	0.4
		0.129	0.2	0.4
		0.157	0.3	0.3
	Électrons	0.003	< 0.002	5.6
	Auger	0.021	0.009	1.3

TABLE 1.2 – Comparaison des caractéristiques des émissions β^- et α les plus probables de l'iode-131 et du radium-223, respectivement, ainsi que des électrons émis par l'étain-117m.

l'émission β^- . L'étain-117m [79], auquel nous nous sommes intéressés durant cette thèse, est d'intérêt pour la thérapie de cancers et de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose (dépôt d'une plaque sur la paroi des artères) [80] [81]. Il émet des électrons de conversion à 127 keV, 129 keV et 157 keV (voir table 1.2). Le parcours de ces électrons dans l'eau est en moyenne de 0.23 mm, soit 2 à 10 fois moins élevé que dans le cas de l'iode-131, pour un dépôt d'énergie de 0.3 keV. μm^{-1} . Il est aussi émetteur d'électrons Auger avec des énergies de 3 keV et 21 keV correspondant à une énergie déposée de 5.6 et 1.3 keV. μm^{-1} , respectivement, sur un parcours maximal de 9 μm de l'ordre du diamètre du noyau cellulaire [82]. Le Tb-155 est aussi un émetteur d'électrons Auger auquel nous nous sommes intéressé au cours de ce travail de thèse.

1.2.3 Le theranostic et la médecine personnalisée

Le terme "theranostic", dont le concept a émergé il y a plus de 60 ans [83], définit la combinaison d'un médicament injecté à but thérapeutique avec un test diagnostic. Le test diagnostic, effectué en amont du traitement, permet d'orienter le traitement et de suivre et contrôler la réponse du patient au radiopharmaceutique (vecteur + radionucléide) injecté. Par exemple, dans le cas du cancer du sein, différents gènes peuvent être exprimés [84]. Grâce à un test, on peut sélectionner les patientes dont les cellules malades sont correctement ciblées par le vecteur. Le rapport effet thérapeutique/toxicité pourra ainsi être amélioré en évitant les traitements inutiles pour les patientes ne répondant pas au test diagnostic. La dose injectée pourra aussi être modulée en fonction de la réponse de la patiente au radiopharmaceutique.

Une paire de radionucléides, ayant des propriétés chimiques proches, peut être utilisée dans ce type d'approche. Des traceurs marqués au Ga-68, radionucléide

obtenu par décroissance du Ge-68 ($T_{1/2} = 270$ jours) [85] par un système de générateur Ge-68/Ga-68, sont utilisés dans quelques centres de médecine nucléaire pour le diagnostic avant le traitement personnalisé au Lu-177 ou Y-90 utilisant le même vecteur [86], [87]. La personnalisation du traitement est réalisable avec la possibilité d'un suivi dosimétrique du patient par TEP/CT au Ga-68 avant et après le traitement afin d'adapter la dose à injecter. La paire Tc-99m/Re-186g est aussi identifiée comme d'intérêt dans ce concept de theranostic [88].

Pour obtenir une meilleure idée de la distribution biologique du traceur dans l'organisme, des paires de radioisotopes peuvent être utilisées comme la paire I-123/I-131 [83] [89], mais aussi les paires émergentes Sc-44/Sc-47 [90] et Cu-64/Cu-67 [91].

Enfin, un radionucléide à la fois émetteur de positons ou de photons γ utilisable pour le diagnostic et à la fois émetteur d'électrons pour la thérapie, peut être utilisé pour cette approche de médecine personnalisée. C'est le cas du Cu-64, à la fois utilisable en TEP et émetteur β^- [92]. Dans ce cas, l'élément est injecté à faible dose, de l'ordre de quelques mCi, pour suivre la réponse du patient pour le test diagnostic. Le traitement peut ensuite être réalisé à plus forte dose. La dose habituellement injectée pour les émetteurs β^- est de plusieurs dizaines de mCi [93].

1.3 La production de radionucléides pour les applications médicales

1.3.1 Les réactions nucléaires mises en jeu pour la production de radionucléides

On a vu dans les paragraphes précédents que suivant l'application médicale et le vecteur utilisé, le radioisotope doit être adapté. Ces isotopes peuvent être créés à l'aide d'accélérateurs de particules ou de réacteurs, par le biais de réactions nucléaires.

1.3.1.1 La description du phénomène de réaction nucléaire

Lors d'une réaction nucléaire, un projectile entre en collision avec un noyau cible, constitué de Z protons et N neutrons. A partir de cela, plusieurs processus de réactions peuvent avoir lieu [94], [95]. Ces processus sont schématisés en figure 1.11, extraite de la thèse de Benck S. [94].

La possibilité d'avoir l'un ou l'autre processus dépend de l'énergie du projectile ainsi que du paramètre d'impact de la collision.

Le phénomène de diffusion élastique peut avoir lieu. Dans ce cas on retrouve, après la réaction, une particule identique au projectile, et le noyau cible est dans le même état que son état initial.

1.3. La production de radionucléides pour les applications médicales 27

Il peut y avoir des réactions directes. Dans ce cas, le projectile excite les premiers états d'énergie discrets du noyau, par différents mécanismes d'interaction (diffusion inélastique, échange de charges, pick-up, knock-out, stripping). Suite à la collision, le système émet des particules avec des hautes énergies d'émission et essentiellement dans la direction du projectile.

Lorsque l'énergie cinétique du projectile dépasse la dizaine de MeV, les réactions de pré-équilibre peuvent être présentes. Dans ce cas, alors que le système tend à répartir son énergie équitablement entre les nucléons suite à la collision, des particules sont émises. Elles peuvent être émises sur une large gamme en énergie et dans toutes les directions, bien que l'émission dans la direction du projectile soit privilégiée. Le système passe donc par des états intermédiaires complexes avant d'atteindre l'équilibre. Une fois que le noyau est à l'équilibre, il perd toute information concernant le processus qui l'a créé. Il ne connaît plus la direction d'arrivée du projectile. Les particules émises le sont de manière isotrope dans le référentiel du centre de masse.

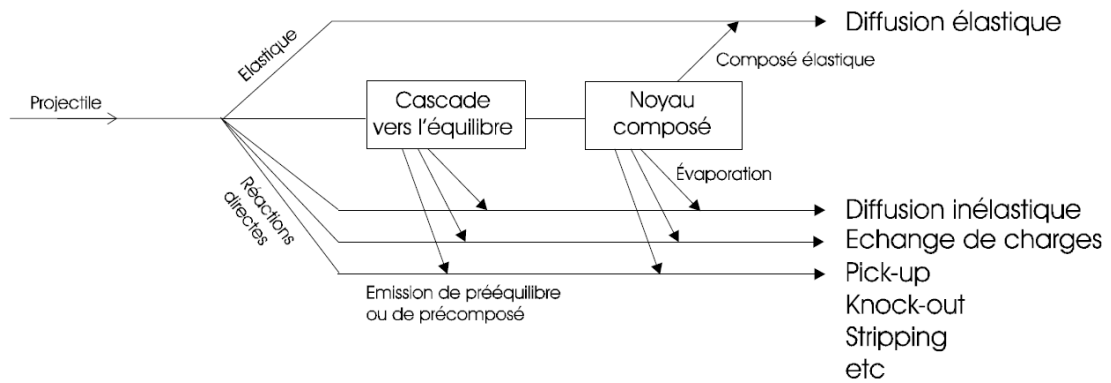


FIGURE 1.11 – Schéma extrait de la thèse de Benck S. [94] pour la représentation des processus de diffusion élastique, de réaction directe et de pré-équilibre lors d'une réaction nucléaire. Pour les noyaux lourds, il faut ajouter au noyau composé la possibilité de fissionner.

Différentes réactions nucléaires sont possibles lors d'une collision entre un projectile et un noyau. La probabilité qu'une réaction nucléaire prenne place et qu'un certain radionucléide soit créé, est régie par une grandeur physique appelée section efficace, de symbole σ . Cette grandeur physique, dépendante du noyau cible et de l'énergie cinétique du projectile incident, est exprimée en unité de surface (m^2). Au cours de la seconde guerre mondiale et des recherches sur la bombe atomique, des physiciens américains ont adopté le barn [96] comme unité correspondant à 10^{-28} m^2 , soit approximativement la surface d'un noyau d'uranium. Cette unité est couramment utilisée en physique nucléaire et en physique des particules pour exprimer les sections efficaces, mais n'est pas incluse dans le Système International d'unités (SI) [97].

1.3.1.2 L'énergie seuil d'une réaction

Afin d'optimiser la production d'un radionucléide, il faut dans un premier temps identifier toutes les réactions nucléaires pouvant l'engendrer, en respectant les lois de conservation des charges et de la masse.

La conservation de l'énergie permet de définir pour chaque réaction nucléaire une chaleur de réaction Q associée. Cette valeur permet de déterminer l'énergie seuil E_{seuil} , c'est-à-dire l'énergie minimale nécessaire pour que la réaction ait lieu. Pour une réaction du type $A + a \rightarrow B + b$, l'énergie seuil est définie selon la relation 1.2 suivante.

$$E_{seuil} \approx -\frac{m_A + m_a}{m_A} \times Q \quad (1.2)$$

Avec,

m_A , la masse atomique du noyau cible A

m_a , la masse atomique du projectile a

Q , la chaleur de la réaction définie par l'équation 1.3 suivante.

$$Q = M_A + M_a - (M_B + M_b) \quad (1.3)$$

Avec,

M_A l'énergie de masse du noyau cible A

M_a l'énergie de masse du projectile a

M_B l'énergie de masse du noyau produit B

M_b l'énergie de masse de l'éjectile b

Pour un même noyau cible A et un même projectile a, l'énergie seuil varie par rapport à la masse du noyau et de l'éjectile produits. Ainsi, chaque radionucléide produit dans la cible aura une énergie seuil différente.

Dans le cas de la production de radionucléides pour les applications médicales, le radionucléide d'intérêt doit être produit avec la plus grande pureté possible. Il faut alors tenter de minimiser voire d'éviter la production d'autres radionucléides durant l'irradiation. Il est possible de jouer sur l'énergie du projectile en tenant compte des énergies seuils des différentes réactions. Cependant, ceci conduit souvent à limiter l'énergie des particules incidentes pour la production du radionucléide. Il faut être capable d'estimer l'activité pouvant être produite pour une certaine gamme en énergie. Cette estimation n'est possible qu'en connaissant la section efficace de production en fonction de l'énergie cinétique des particules incidentes.

1.3.2 Les informations données par les sections efficaces de production

Le nombre de noyaux produits est proportionnel à la section efficace de production. La connaissance de la section efficace de production de chaque radionucléide produit dans une cible, après l'interaction d'un faisceau de particule, permet d'estimer leurs proportions respectives en terme d'activité.

Nous nous intéressons ici à l'exemple de la production de l'astate-211 et de l'astate-210 après l'irradiation d'une cible de bismuth-209 par des particules α . Dans ce cas, l'At-211 est l'élément d'intérêt puisqu'il est actuellement utilisé en essai pré-clinique pour la thérapie α ciblée [75], [98], [99]. La production de l'At-210 doit être évitée puisque ce radioélément produit, par décroissance, le Po-210 émetteur α de période radioactive 138.376 jours. L'énergie seuil de la réaction Bi-209(α ,2n) pour la production de l'At-211 est de 20.7 MeV. Celle pour la production de l'At-210 par la réaction Bi-209(α ,3n) est de 28.6 MeV. Les informations liées à l'énergie seuil permettent d'affirmer que l'At-211 peut être produit sans la présence de l'At-210, en utilisant un faisceau de particules α d'énergie inférieure à 28.6 MeV. Cependant, il n'est pas possible d'estimer la production d'astate-211 dans cette gamme en énergie et d'identifier les conditions d'irradiation optimales (intensité, temps d'irradiation) sans connaître la section efficace de production.

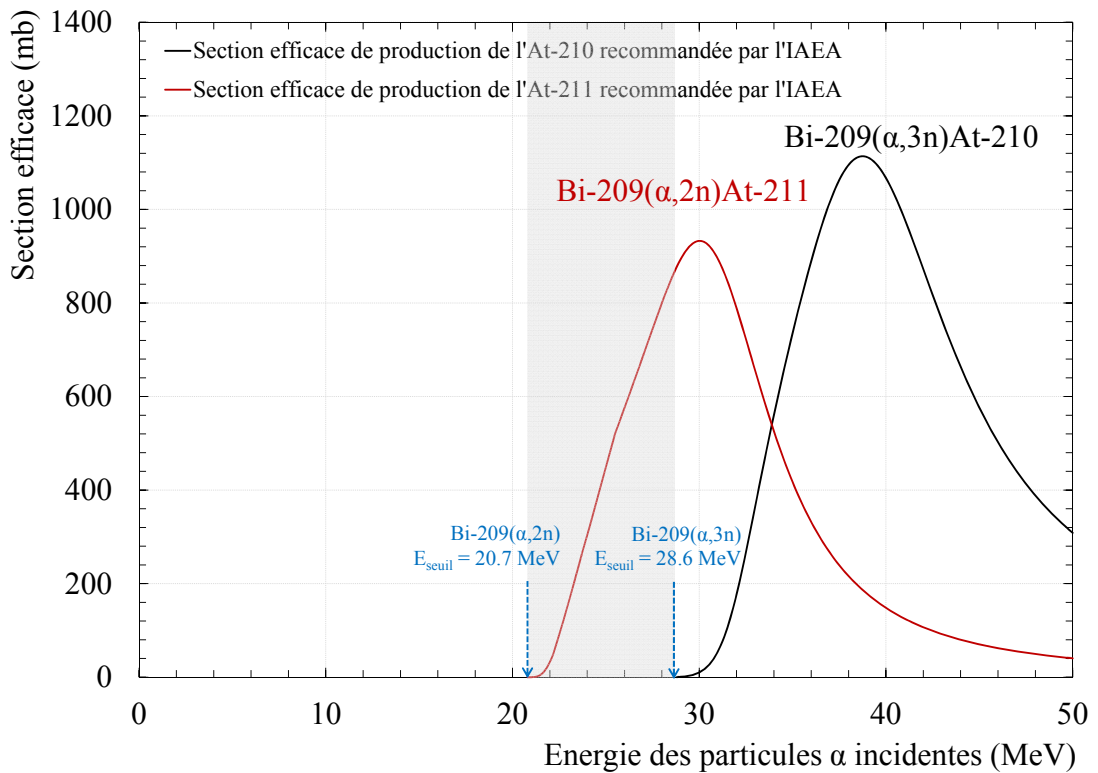


FIGURE 1.12 – Comparaison des sections efficaces de production de l'At-210 et de l'At-211 par irradiation d'une cible de Bi-209 par des particules α .

La figure 1.12 montre les sections efficaces de production de l'At-210 et l'At-211 par les réactions Bi-209(α ,xn). Celle liée à la production de l'At-211 augmente jusqu'à environ 850 mb à 28.6 MeV, énergie seuil de la réaction Bi-209(α ,3n)At-210. Cette valeur est proche du maximum de 900 mb atteint pour une énergie cinétique des particules α incidentes de 30 MeV.

Ces données de section efficace pour la production de l'At-211 permettent de montrer que des valeurs élevées sont atteintes sur la gamme en énergie 20.7-28.6 MeV. Elles permettent ensuite de calculer une valeur de taux de production qui renseignera sur l'activité pouvant être produite sur cette même gamme en énergie.

La connaissance de la section efficace de production liée au contaminant en fonction de l'énergie, ici l'At-210, permet d'estimer la quantité produite. Ainsi, si une énergie supérieure au seuil de la réaction le produisant est utilisée dans le but d'augmenter la production du radionucléide d'intérêt, il est possible de fixer le niveau acceptable du contaminant après discussion avec les autorités compétentes.

L'astate-211 est actuellement produit au GIP ARRONAX par dégradation du faisceau d'alpha de 68 MeV, délivré par le cyclotron, jusqu'à une énergie légèrement inférieure à l'énergie seuil de production de l'astate-210 [100].



FIGURE 1.13 – Le cyclotron ARRONAX en casemate CC.

1.3.3 Le cyclotron ARRONAX

ARRONAX est un acronyme pour Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et en Oncologie à Nantes Atlantique X. Le X est un clin d'œil au professeur Aronnax imaginé par l'écrivain nantais Jules Verne dans son roman "Vingt mille lieux sous les mers". Cet accélérateur, de type cyclotron (voir figure 1.13), situé à Saint-Herblain (44), a été inauguré le 7 novembre 2008. Il a atteint sa pleine puissance le 25 octobre 2010 et est fonctionnel depuis 2011 [101]. Ce cyclotron a trois missions principales : la production de radionucléides innovants pour la médecine ;

1.3. La production de radionucléides pour les applications médicales 31

la recherche en radiolyse, radiochimie, radiobiologie et physique ; la formation des étudiants [100]. Les résultats obtenus durant ce travail de thèse sont issus d'expériences mises en place auprès de cette installation.

1.3.3.1 Le fonctionnement du cyclotron

Le physicien américain Ernest Orlando Lawrence (1901-1958) invente, entre 1928 et 1930, le cyclotron, un nouvel accélérateur de particules [102]. Il reçoit le prix Nobel en 1939 "pour l'invention et le développement du cyclotron, et pour les résultats obtenus avec lui, spécialement sur les éléments radioactifs artificiels" (traduit de [103]).

Schématiquement, un cyclotron peut être vu comme composé d'une chambre à vide en forme de disque qui contient deux électrodes semi-circulaires ayant la forme de la lettre D. Ces deux électrodes appelées "dees" se font face comme schématisé en figure 1.14.

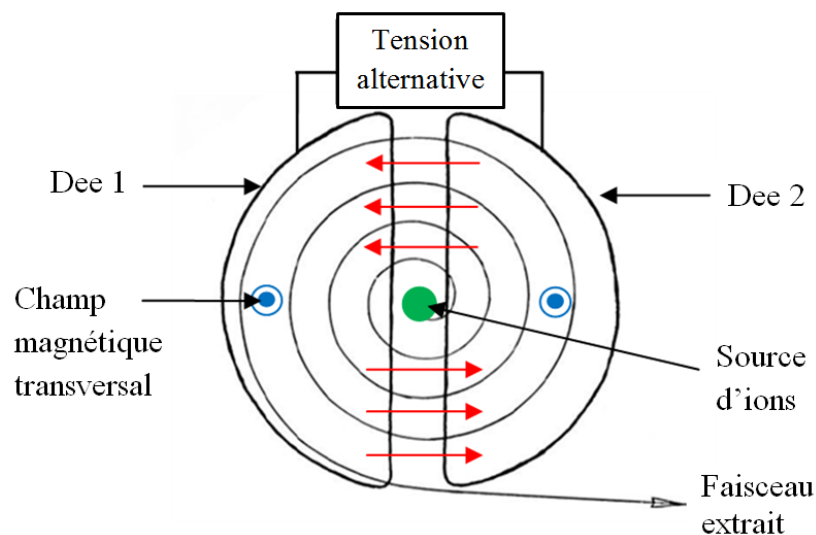


FIGURE 1.14 – Schéma de fonctionnement d'un cyclotron.

Les particules (protons, deutons, particules α ou ions lourds) issues de la source d'ions sont injectées au centre du cyclotron et sont accélérées par une tension alternative appliquée entre les "dees". Grâce à des aimants, la trajectoire des ions est courbée, permettant de la faire repasser dans les zones accélératrices. Afin que les particules atteignent l'énergie souhaitée, il faut qu'elles passent plusieurs fois dans la zone accélératrice. L'énergie des particules augmente à chaque passage dans la zone accélératrice mais le champ magnétique des aimants reste le même. Au fur et à mesure que les particules gagnent de l'énergie, la trajectoire s'élargit. Les particules décrivent une trajectoire en spirale. Une fois la bonne énergie atteinte, les particules accélérées doivent être extraites. Cela se fait différemment selon le type de particule accélérée.

Les ions permettant la production de protons et de deutons sont chargés négativement (H^- , D^-), au cyclotron ARRONAX. Ils sont dotés d'un électron supplémentaire dans la source d'ions. Ils vont perdre leurs électrons en passant par une feuille de carbone appelée "stripper" ou éplucheur. La perte de leurs électrons conduit au changement de la charge de l'ion, qui se traduit par un changement du sens de la force exercée par le champ magnétique sur celui-ci. Ce changement de trajectoire permet l'extraction des protons ou des deutons vers les lignes faisceaux. Les ions permettant la production de particules α et de protons de plus basse énergie (He^{2+} , HH^+) seront déviés via un déflecteur électrostatique vers la sortie.

Pour les protons et les deutons, la profondeur d'insertion de l'éplucheur à l'intérieur de la machine peut être modifiée, engendrant une modification de l'énergie d'extraction des particules. Les protons et les deutons peuvent donc être extraits sur une large gamme en énergie (voir section 1.3.3.2). Les particules α , ou les protons issus de l'accélération d'ions HH^+ , sont extraits lorsqu'ils atteignent le rayon maximal de la machine où le déflecteur (fixe) est placé. Ces particules seront toujours extraites avec la même énergie. Lorsque les particules ont atteint l'énergie demandée elles sont envoyées sur une cible choisie en fonction du ou des radionucléide(s) à produire à travers un ensemble de lignes faisceaux.

1.3.3.2 Les caractéristiques du cyclotron ARRONAX

Comme mentionné dans la section 1.3.3.1 précédente, le cyclotron ARRONAX peut délivrer des protons, des deutons et des particules alpha par accélération d'ions H^- , HH^+ , D^- et He^{2+} . Il est possible d'extraire les faisceaux de protons et de deutons en "dual beam" c'est à dire sur deux lignes faisceaux opposées, donc dans deux casemates différentes, en même temps. Ceci est réalisable puisque deux strippers sont placés en opposition l'un de l'autre. Les principales caractéristiques du cyclotron, en terme d'énergie et d'intensité faisceau sont répertoriées dans la table 1.3.

Ion accéléré	Particule extraite	Energie(s) disponible(s) (MeV)	Intensité maximale (μA)	Dual beam
H^-	proton	30 à 70	375	oui
HH^+	proton	17.5	50	non
D^-	deuton	15 à 34	50	oui
He^{2+}	alpha	67.4	70	non

TABLE 1.3 – Principales caractéristiques des faisceaux du cyclotron ARRONAX.

La vue schématique de la répartition des lignes faisceaux à partir du cyclotron et des casemates, est visible en figure 1.15. Les faisceaux de protons peuvent être envoyés dans toutes les casemates via les lignes faisceaux. Les faisceaux de protons

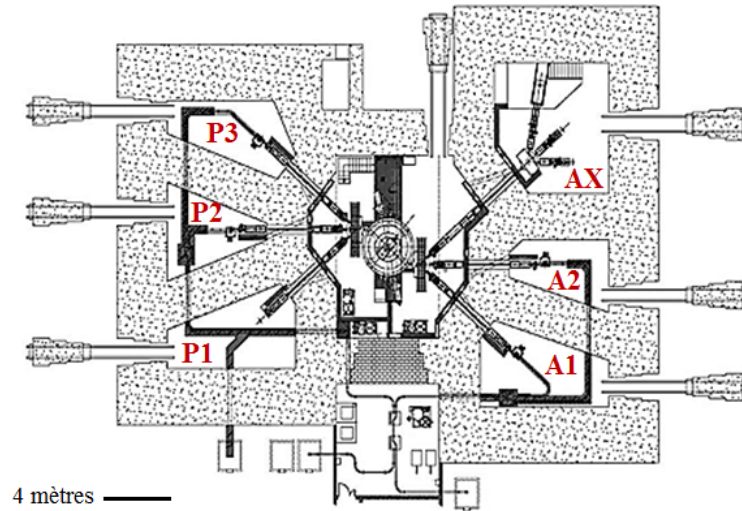


FIGURE 1.15 – Lignes faisceaux du cyclotron ARRONAX et ses casemates.

à plus basse énergie provenant de l'accélération des ions HH^+ ainsi que les faisceaux de particules α ne peuvent être transportés que dans les casemates A1, A2, et AX.

Six casemates entourent le cyclotron ARRONAX. Les casemates P2, P3, A1 et A2 sont consacrées à la production de radionucléides. Les lignes présentes dans ces casemates sont dotées d'un système de ciblerie qui permet de refroidir la cible et de la positionner correctement par rapport au faisceau. Puisque de hautes activités sont produites, ces casemates sont directement connectées, via un système pneumatique, à des cellules blindées. Ceci permet de récupérer les cibles irradiées sans intervention humaine dans la casemate.

La ligne faisceau arrivant en casemate P1 est directement connectée à un activateur neutronique développé en partenariat avec la société AAA [104] et impliquant le GIP ARRONAX, le laboratoire SUBATECH [105], la société Nano-H SAS [106], l'Université Claude Bernard Lyon 1 [107], l'INSA-MATEIS (CNRS) [108], en collaboration avec les Hospices Civils de Lyon [109].

La casemate AX comprend trois lignes de faisceau AX3, AX4 et AX5 pour des irradiations à basse intensité (quelques centaines de nanoampères au maximum), consacrées à la recherche en radiolyse, radiobiologie et physique.

C'est au sein de cette casemate que les expériences ayant permis la détermination des données expérimentales décrites dans la suite de ce manuscrit de thèse ont été réalisées.

Par ses caractéristiques (haute énergie, haute intensité et multi-particules), le cyclotron ARRONAX permet d'explorer des voies de production alternatives de radionucléides pour les applications médicales. Les taux de production obtenus sont compétitifs par rapport aux voies conventionnelles utilisant des protons de basse énergie. Les hautes intensités délivrées permettent également de pou-

voir compenser la production de radionucléides dont la section efficace est faible. Durant ce travail de thèse, des résultats de mesures de sections efficaces ont été obtenus pour montrer l'éventuel intérêt à utiliser des deutons et des particules α pour la production de radionucléides, sur la gamme d'énergie disponible à ARRONAX.

1.4 Le plan de ce travail de thèse

Mon travail de thèse, réalisé au laboratoire SUBATECH, est effectué en proche collaboration avec le GIP ARRONAX. Le but est d'étudier la production d'isotopes radioactifs d'intérêt médical. Cette étude consiste tout d'abord à identifier des radioisotopes dont l'utilisation est envisageable en médecine nucléaire, mais dont les données relatives à la production utilisant une cible donnée et un type de projectile donné, sont limitées ou inexistantes. Dans le but de pouvoir comparer les différentes voies de production pour définir celle permettant d'obtenir la plus grande activité avec la plus grande pureté, la connaissance de la section efficace de production du radioisotope d'intérêt est primordiale.

Suite à des irradiations, des données expérimentales ont été obtenues pour une sélection de radioisotopes émetteurs de photons γ (Tc-99m) et de positons (Sc-44g) pour le diagnostic ainsi que des radioisotopes émetteurs d'électrons (Re-186, Tb-155 et Sn-117m) et de particules α (Th-226, Ra-223 et Bi-213) pour des applications thérapeutiques.

Nous nous sommes intéressés aux voies de production alternatives en tirant partie des faisceaux de particules disponibles auprès du cyclotron ARRONAX. En fonction du radionucléide, des données de section efficace de production sont manquantes ou inconnues pour des réactions induites par des protons, deutons ou particules α . Durant ce travail, la production de radioisotopes en utilisant les trois types de projectiles délivrés par le cyclotron ARRONAX a été étudiée.

Il s'ajoute à ces mesures de sections efficaces expérimentales une comparaison systématique des données avec le code TALYS [110],[111], intégrant plusieurs modèles théoriques. Certains modèles théoriques sont inclus par défaut et permettent d'obtenir des données avec seulement quelques informations en entrée. Cependant, les modèles par défaut ne permettent pas toujours une bonne reproduction des données expérimentales. Durant ce travail de thèse, une combinaison de modèles a été déterminée afin d'obtenir des résultats plus pertinents pour nos applications et l'ensemble des données collectées.

Les notions nécessaires à la mesure de sections efficaces de production

Sommaire

2.1	La mesure des sections efficaces de production	36
2.1.1	La formule d'activation dans le cas de cibles minces	36
2.1.2	L'utilisation de cibles épaisses	37
2.1.3	La mesure du flux de particules	38
2.1.4	La technique des "stacked-foils"	38
2.1.5	Les réactions moniteurs	39
2.1.6	Les sections efficaces référencées par l'IAEA	40
2.1.7	L'incertitude sur la détermination de la valeur de section efficace	46
2.2	Les expériences au cyclotron ARRONAX	47
2.2.1	La préparation de l'expérience	47
2.2.2	Le dispositif expérimental	48
2.2.3	Les irradiations	50
2.3	La spectrométrie gamma	51
2.3.1	L'interaction γ /matière	51
2.3.2	Le principe de fonctionnement du détecteur à semi-conducteur	55
2.3.3	L'étalonnage du détecteur	58
2.3.4	Les exemples de spectres acquis lors du comptage d'une source γ	62
2.3.5	Les phénomènes entraînant une distorsion des spectres	63
2.4	L'analyse des résultats après l'irradiation des "stacks"	63
2.4.1	Le calcul d'activité	65
2.4.2	Le logiciel d'analyse Fitzpeaks	69
2.5	Les taux de production	71
2.5.1	Les étapes de calcul d'un taux de production en cible épaisse	72
2.5.2	L'interprétation d'une courbe de taux de production en cible épaisse	73
2.6	La notion d'activité spécifique	74
2.7	La comparaison avec les modèles théoriques	74

2.7.1	La présentation du code TALYS	75
2.7.2	Les modèles étudiés	76
2.7.3	Les modèles par défaut	77
2.7.4	Les modèles dits ajustés	77
2.8	Conclusion	79

Dans cette partie, l'ensemble des éléments théoriques et expérimentaux nécessaires à la mesure et à l'exploitation des sections efficaces de production sont développés. Le dispositif expérimental utilisé auprès du cyclotron ARRONAX pour les mesures sera présenté en détails ainsi que les outils nécessaires à l'analyse des données expérimentales. La notion de taux de production en cible épaisse sera explicitée. Enfin, lorsque aucune donnée expérimentale de section efficace n'est disponible, les codes théoriques permettent de l'estimer. Ce chapitre sera donc conclu par la présentation du code de simulation TALYS, utilisant des modèles théoriques pour la prédiction des sections efficaces.

2.1 La mesure des sections efficaces de production

2.1.1 La formule d'activation dans le cas de cibles minces

Après irradiation d'un matériau par un flux de particules, des noyaux radioactifs peuvent être créés. En connaissant la composition du matériau cible et l'épaisseur traversée par les particules, il est possible de quantifier ces noyaux radioactifs. En effet, l'activité produite est proportionnelle à la section efficace de production, grandeur dépendante de l'énergie du projectile. Dans le cas d'une cible mince, la perte d'énergie du projectile traversant la cible est faible par rapport à son énergie cinétique initiale. La section efficace de production variera peu sur ce petit intervalle en énergie. Elle peut alors être considérée comme constante.

La relation liant l'activité produite à la section efficace, aux paramètres d'irradiation et aux caractéristiques de la cible est décrite par la relation 2.1¹.

$$Act = \sigma \cdot \chi \cdot \phi \cdot \frac{N_A \cdot M}{A} \cdot (1 - \exp(-\lambda \cdot t_{irr})) \quad (2.1)$$

Avec,

- Act : l'activité du radioisotope produit (Bq), ramenée au temps de fin d'irradiation
- σ : la section efficace de production recherchée (cm²)
- χ : la pureté chimique et isotopique de la cible

1. La démonstration est disponible dans la thèse d'E. Garrido [112]

- ϕ : le flux de particules incidentes (particules.s⁻¹)
- N_A : la constante d'Avogadro (mol⁻¹)
- M : la densité surfacique de la cible irradiée (g.cm⁻²)
- A : la masse atomique de la cible (g.mol⁻¹)
- λ : la constante radioactive du radioisotope produit (s⁻¹)
- t_{irr} : la durée de l'irradiation (s)

L'activité du radioisotope produit est alors proportionnelle à la section efficace, au nombre de particules incidentes fourni par l'accélérateur, à la densité surfacique de la cible et à sa masse atomique. A partir de cette relation 2.1 et en connaissant les conditions d'irradiation, les caractéristiques de la cible et l'activité produite de l'élément d'intérêt, on peut en déduire la valeur de sa section efficace de production à l'énergie considérée.

L'activité du radioisotope d'intérêt peut être déterminée par plusieurs techniques de détection suivant le rayonnement émis : la spectrométrie α , β , γ , X et la scintillation liquide. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la détection par spectrométrie γ , en se limitant donc aux radionucléides émetteurs de photons γ .

2.1.2 L'utilisation de cibles épaisses

Dans le cas d'une cible épaisse, la relation 2.1 ne peut plus être appliquée puisque la perte d'énergie de la particule tout au long de la cible sera grande et non négligeable. Dans ce cas, il faut tenir compte de la dépendance en énergie de la section efficace et de la perte d'énergie linéique des particules incidentes sur l'épaisseur de matériau traversée. La relation est montrée en équation 2.2.

$$Act = \phi \cdot \chi \cdot \frac{N_A \cdot \rho}{A} \cdot (1 - \exp(-\lambda \cdot t_{irr})) \cdot \int_{E_{fin}}^{E_{in}} \frac{\sigma(E)}{\frac{dE}{dx}} dE \quad (2.2)$$

- ρ : la densité de la cible irradiée (g.cm⁻³)
- E_{in} : l'énergie du projectile à l'entrée de la cible (MeV)
- E_{fin} : l'énergie du projectile à la sortie de la cible (MeV)
- $\sigma(E)$: la section efficace de production du radioisotope d'intérêt à l'énergie E (cm²)
- $\frac{dE}{dx}$: la perte d'énergie linéique du projectile dans la cible (MeV.cm⁻¹), dépendante de E.

Cette relation 2.2 est utilisée pour définir des rendements de production (voir partie 2.5). Dans ce cas, l'objectif est de maximiser la production par l'utilisation de cibles épaisses.

Dans le cas d'une cible mince (équation 2.1) ou d'une cible épaisse (équation 2.2), l'équation est obtenue en supposant que la totalité du flux de particules produit par l'accélérateur est entrée en interaction avec la cible. Afin de pouvoir

utiliser ces relations, il faut s'assurer que la surface de la cible est plus grande que la taille du faisceau incident.

2.1.3 La mesure du flux de particules

Les relations présentées en équations 2.1 et 2.2 montrent que l'activité produite est proportionnelle au nombre de particules incidentes. Le dispositif de mesure de section efficace mis en place au cyclotron ARRONAX est doté d'un arrêt faisceau instrumenté placé dans l'air, à une distance d'environ 15 cm derrière la cible. Ce dispositif est assez large pour capter l'ensemble des particules ayant traversé la cible. L'arrêt faisceau est relié à une mesure de charges. Cependant, il n'est pas doté d'un anneau de garde ; il ne permet donc pas de comptabiliser les électrons secondaires pouvant s'échapper du cube lors de l'interaction des projectiles. Il permet néanmoins de s'assurer, durant l'irradiation, que l'intensité du faisceau reste stable.

De manière à obtenir une mesure de l'intensité traversant nos cibles, nous avons utilisé des feuilles dites moniteurs dans lesquelles est produit un radioisotope dont la section efficace de production est connue. Plusieurs réactions ont été référencées par l'Agence Internationale à l'Energie Atomique (AIEA) [113] (International Atomic Energy Agency (IAEA)). Ces valeurs de référence sont déduites à partir de données expérimentales, par un collègue d'experts du domaine rattachés à l'IAEA.

2.1.4 La technique des "stacked-foils"

Il est possible d'avoir accès à la section efficace de production d'un radionucléide, expérimentalement, en utilisant la méthode dite des "stacked-foils" pouvant être traduite par feuilles empilées. Cette technique consiste à empiler des feuilles minces, d'épaisseur de l'ordre de la dizaine de micromètres selon un motif "cible - moniteur - dégradeur", comme schématisé en figure 2.1.

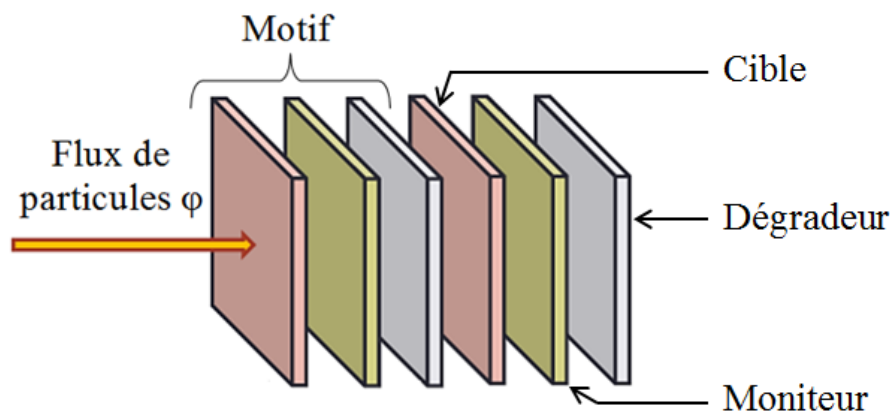


FIGURE 2.1 – Vue schématique de la technique des "stacked-foils".

La feuille cible permet de produire l'élément pour lequel la section efficace de production est recherchée.

En plaçant une feuille moniteur derrière chaque feuille cible, on s'assure que la feuille moniteur permettant d'obtenir une valeur d'intensité, a vu le même flux de particules que la feuille cible qui la précède. La feuille moniteur permet ainsi d'obtenir des informations sur le flux de particules via la production d'un isotope radioactif pour lequel la section efficace de production a des valeurs de référence.

De plus, la feuille moniteur permet de capter les éventuels noyaux de recul provenant de la feuille cible. Elle a aussi un rôle de "catcher". Dans ce cas, l'activité du radionucléide recherché correspond à la somme de l'activité obtenue dans la feuille cible et dans la feuille moniteur en tant que noyaux de recul.

Enfin, la feuille "dégradeur" a pour rôle de changer l'énergie des particules incidentes pour permettre l'irradiation d'une nouvelle feuille cible, avec des particules de plus basse énergie.

Cette technique permet d'obtenir, au cours d'une seule irradiation, plusieurs mesures et ainsi d'accéder à la distribution en énergie de la section efficace recherchée.

2.1.5 Les réactions moniteurs

Comme mentionné précédemment, le moniteur permet de s'affranchir de la valeur de flux qui peut varier au cours de l'irradiation et dont la mesure est difficile lors de nos expériences faute de dispositif de mesure adéquat. Il permet aussi d'avoir une information sur le flux tout au long du stack, ce qui n'est pas réalisable avec une mesure à l'aide d'une cage de Faraday placée en aval. Dans ce dernier cas, il faut faire l'hypothèse que le flux ne varie pas tout au long du stack, malgré la dispersion angulaire du faisceau.

Connaissant la valeur de la section efficace de production σ' d'un radioisotope produit dans la feuille moniteur (valeur référencée) et mesurant l'activité de celui-ci (Act') et celle de l'élément recherché Act , il est possible de remonter à la valeur de la section efficace recherchée σ du radioisotope produit dans la feuille cible placée en amont de la feuille moniteur. Dans ce cas, le flux de particules passant au travers des deux feuilles minces successives (cible et moniteur) est considéré comme identique.

En reprenant la relation 2.1 pour le radioisotope produit dans la feuille cible (σ) et pour le radioisotope produit dans la feuille moniteur de section efficace de production référencée σ' , et en posant $\phi = \phi'$, la relation 2.3 est obtenue².

$$\frac{Act.A}{\chi.\sigma.N_A.M.(1 - \exp(-\lambda.t_{irr}))} = \frac{Act'.A'}{\chi'.\sigma'.N_A.M'.(1 - \exp(-\lambda'.t_{irr}))} \quad (2.3)$$

Il est alors possible de déduire la section efficace σ recherchée, via le calcul relatif présenté en relation 2.4.

2. Les paramètres dotés du symbole typographique prime, sont liés au moniteur

$$\sigma = \sigma' \cdot \frac{\chi' \cdot Act \cdot A \cdot M' \cdot (1 - \exp(-\lambda' \cdot t_{irr}))}{\chi \cdot Act' \cdot A' \cdot M \cdot (1 - \exp(-\lambda \cdot t_{irr}))} \quad (2.4)$$

Le choix du moniteur doit obéir à deux règles principales :

1. sa composition doit être différente de l'élément étudié pour éviter tout risque de pollution de la cible vers le moniteur, ce qui empêcherait la mesure d'éventuels noyaux de reculs et conduirait à une mauvaise estimation du flux de particules.
2. les valeurs de la section efficace d'une ou plusieurs réactions engendrées par le projectile utilisé, dans la feuille moniteur, doivent être connues et validées.

Travailler à partir d'un calcul relatif présente un inconvénient qui est celui de l'évolution possible, au cours du temps, des grandeurs utilisées et notamment des valeurs de sections efficaces recommandées. Le même problème est valable pour les constantes radioactives, les rapports d'embranchement liés aux émissions γ etc. Conscients de ce problème, nous avons décidé de renseigner dans ce manuscrit les valeurs moyennes en énergie traversant les feuilles cibles et les feuilles moniteurs pour lesquelles nos données ont été obtenues, afin que ces dernières puissent être corrigées le cas échéant.

2.1.6 Les sections efficaces référencées par l'IAEA

L'Agence Internationale de l'Énergie Atomique [113] est une organisation des Nations Unies pour l'utilisation pacifique des technologies nucléaires. Parmi les différentes thématiques abordées par l'IAEA, la section données nucléaires [114] permet l'accès à des données sur les réactions nucléaires comme : des données évaluées (ENDF), des données expérimentales (EXFOR) [115], une carte des radionucléides interactive incluant les constantes physiques connues pour chaque radionucléide, des données relatives à l'activation neutronique etc. Depuis plusieurs années ont été définis des projets appelés "Projets de Recherche Coordonnés" ("Coordinated Research Projects" (CRP)) autour de différentes thématiques d'intérêts pour l'IAEA. Actuellement, et pour la période 2012-2016, un CRP se focalise sur le recueil de données nucléaires d'intérêt pour les réactions moniteurs induites par des particules chargées et la production d'isotopes médicaux³ [116]. Depuis 2007, des sections efficaces expérimentales liées à différentes réactions ont été recueillies par l'IAEA. Ces données sont analysées par un groupe d'experts par lecture d'articles afin d'estimer la qualité des données expérimentales publiées. Celles présentant des informations incomplètes ou imprécises sont écartées de l'étude. Les données retenues sont utilisées pour réaliser un ajustement dont les valeurs serviront de

3. CRP on Nuclear Data for Charged-particle Monitor Reactions and Medical Isotope Production

valeurs recommandées ou de références. C'est à partir de celles-ci que nous calculons la section efficace recherchée par le calcul relatif donné en équation 2.4. Les réactions moniteurs ayant des valeurs recommandées sont celles correspondant à l'interaction de particules légères chargées (p, d, He-3, particules α) avec le titane, le nickel, le fer, l'aluminium et le cuivre. La diversité des cibles permet la production de différents radionucléides, avec des périodes radioactives variées sur des gammes en énergie différentes. Ceci permet d'adapter le moniteur aux conditions expérimentales. Ces réactions sont définies sur une gamme en énergie plus ou moins large, selon l'énergie seuil de la réaction et les données expérimentales disponibles pour réaliser l'ajustement. Dans nos expériences, la réaction moniteur est choisie en fonction de la durée de vie du radionucléide, qui doit être assez longue pour permettre plusieurs comptages afin de valider la valeur d'activité obtenue. Elle est aussi choisie en fonction de la gamme en énergie sur laquelle la section efficace de référence est définie, qui doit être adaptée à la gamme en énergie sur laquelle nous souhaitons obtenir des données de sections efficaces pour le radionucléide produit dans la feuille cible.

Jusqu'en 2016, le but de ce CRP est d'étendre le nombre de réactions moniteurs en collectant des valeurs de sections efficaces additionnelles pour certaines réactions identifiées comme candidates.

2.1.6.1 Les réactions induites par des protons

Pour les expériences stacked-foils utilisant des protons, le matériau utilisé pour les cibles moniteurs a été adapté en fonction de l'intervalle en énergie. En effet, comme montré en figure 2.2 et figure 2.3, les sections efficaces ne sont pas toutes référencées jusqu'à 70 MeV, énergie maximale disponible avec le cyclotron ARRONAX.

- la réaction $\text{Ti-nat}(p,x)\text{V-48}$ a été utilisée jusqu'à 20 MeV (voir figure 2.2 (a))
- la réaction $\text{Ni-nat}(p,x)\text{Ni-57}$ entre 20 MeV et 46 MeV (voir figure 2.2 (b))
- la réaction $\text{Cu-nat}(p,x)\text{Zn-62}$ entre 46 MeV et 60 MeV (voir figure 2.3 (a))
- la réaction $\text{Cu-nat}(p,x)\text{Zn-65}$ entre 60 MeV et 70 MeV (voir figure 2.3 (b))

Dans le rapport de CRP [116], les réactions pour lesquelles des données supplémentaires sont nécessaires pour améliorer la section efficace dite de référence, mais aussi pour élargir la liste des réactions moniteurs, sont détaillées. De nouvelles données sont demandées pour la mesure de la section efficace de référence des réactions $\text{Cu-nat}(p,x)\text{Zn-62}$, Zn-63 et Zn-65 . Ce CRP prévoit aussi d'inclure la réaction $\text{Cu-nat}(p,x)\text{Co-58}$ particulièrement pour des énergies supérieures à 50 MeV ainsi que la réaction $\text{Mo-nat}(p,x)\text{Tc-96m}+g$. Dans le cadre de ce CRP, des mesures de sections efficaces liées aux réactions $\text{Cu-nat}(p,x)\text{Zn-62,65}$ et $\text{Cu-nat}(p,x)\text{Co-58}$ ont été réalisées durant cette thèse, dont les résultats sont présentés en annexe A.

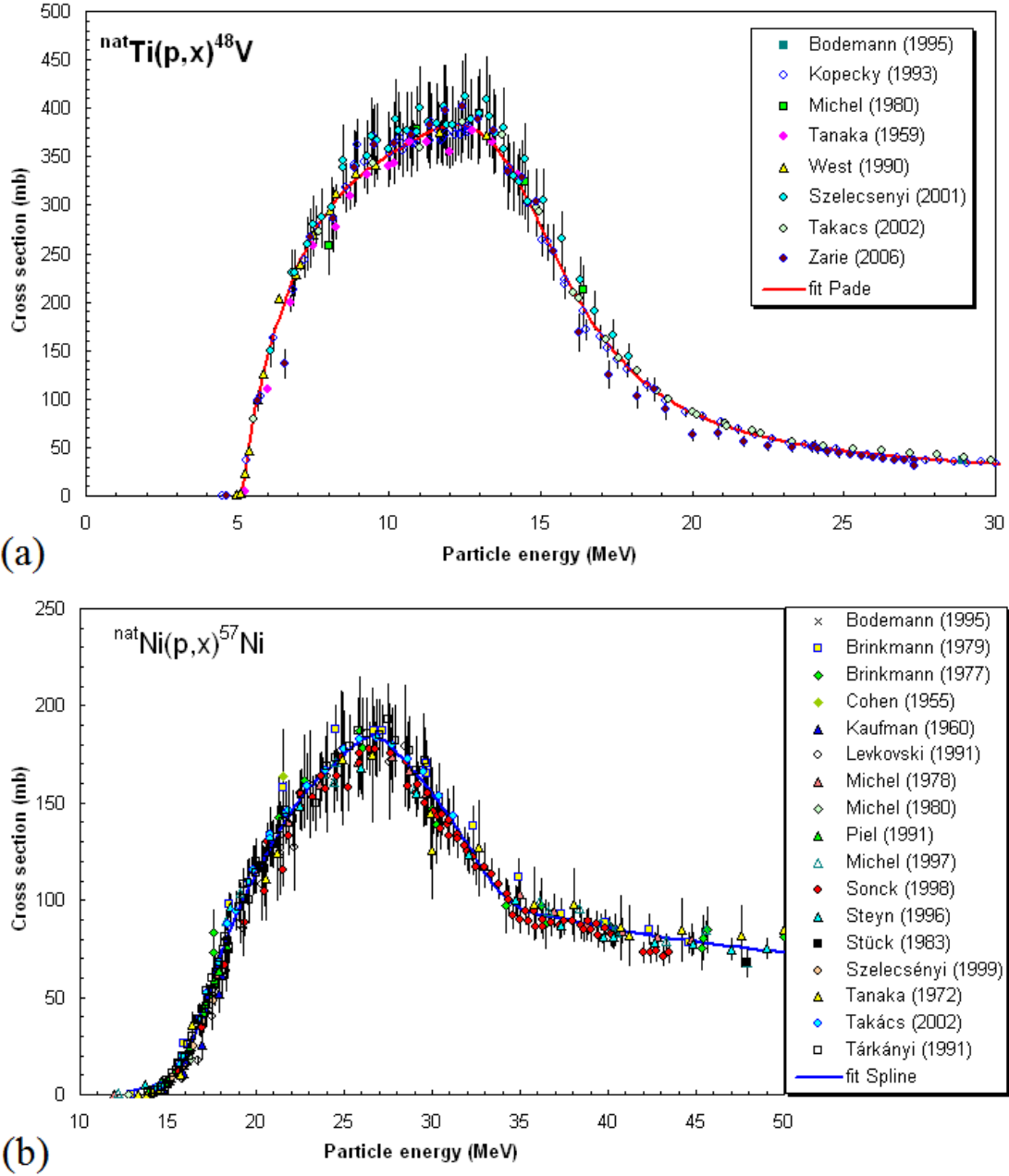


FIGURE 2.2 – Sections efficaces recommandées par l'IAEA dans le cas de protons utilisés comme projectiles sur du titane (a) et du nickel (b) d'abondances naturelles [114].

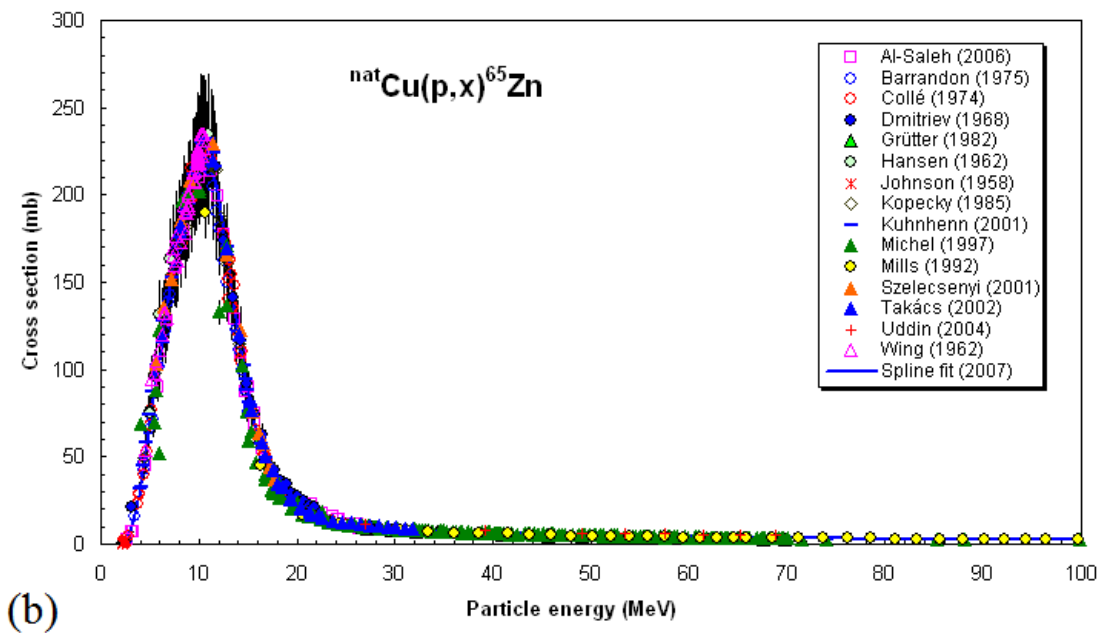
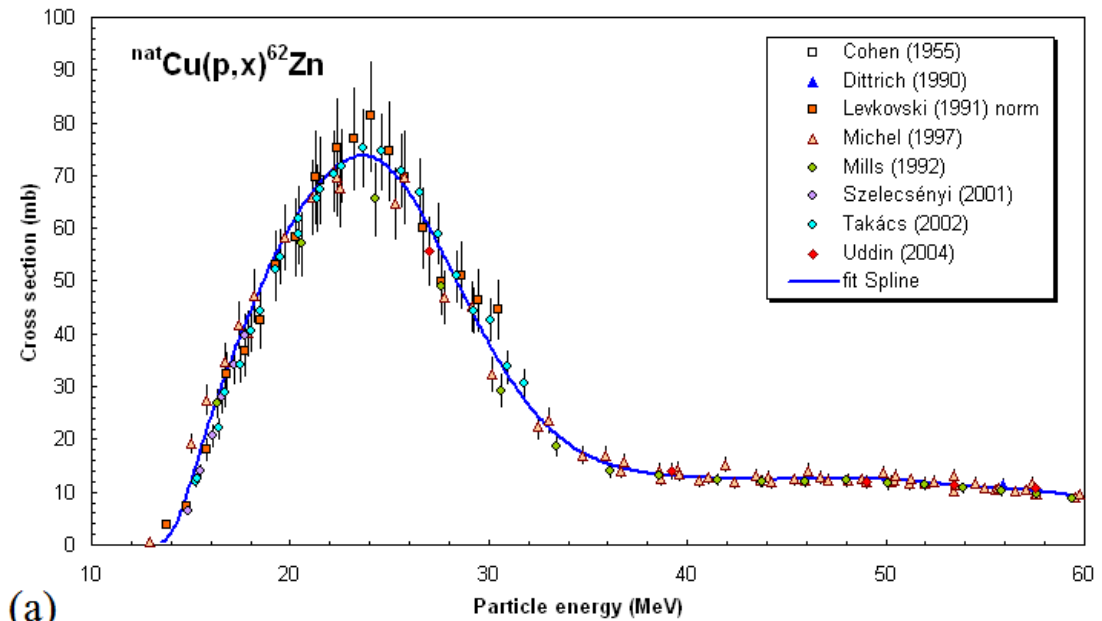


FIGURE 2.3 – Sections efficaces recommandées par l'IAEA dans le cas de protons utilisés comme projectiles sur du cuivre naturel [114].

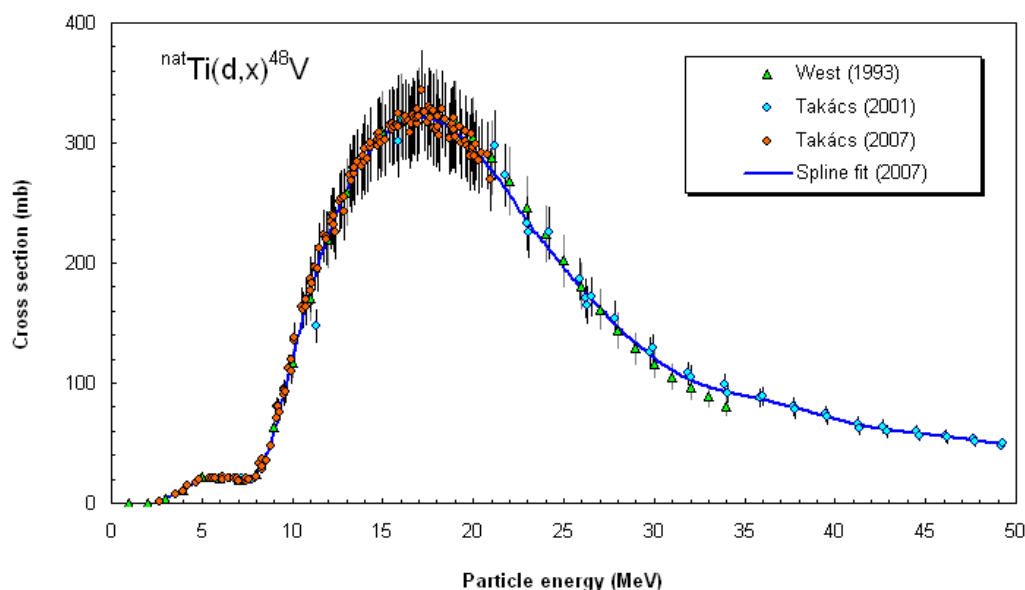


FIGURE 2.4 – Section efficace de production du V-48 recommandée par l'IAEA dans le cas de deutons utilisés comme projectiles sur du titane naturel [114].

2.1.6.2 Les réactions induites par des deutons

Lorsque la section efficace de production recherchée fait appel à des deutons comme projectiles, la réaction moniteur utilisée durant ce travail de thèse est la réaction $\text{Ti-nat}(d,x)\text{V-48}$. La section efficace de référence pour cette réaction, montrée en figure 2.4, est décrite sur l'intervalle en énergie allant de 2 MeV à 49 MeV. Au cyclotron ARRONAX, les deutons peuvent être délivrés avec une énergie cinétique maximale de 34 MeV. La réaction $\text{Ti-nat}(d,x)\text{V-48}$ permet alors d'obtenir des informations sur le flux de particules pour toute la gamme en énergie qu'il est possible d'étudier avec cet accélérateur. De plus, le V-48 a une période de 15.9735 (5) jours [52] qui permet de procéder à plusieurs mesures d'activité afin de s'assurer de la valeur obtenue. Enfin, il émet des γ de hautes énergies facilement mesurables par spectrométrie γ .

L'utilisation de la réaction $\text{Ni-nat}(d,x)\text{Cu-61}$ est également possible sur la gamme en énergie étudiée mais est contraignante puisque la durée de vie du Cu-61 est courte ($T_{1/2} = 3.333$ (5) heures [52]).

L'aluminium peut aussi être utilisé comme moniteur pour tirer avantage de la section efficace recommandée du Na-24 ($T_{1/2} = 14.9590$ (12) heures [52]) et celle de son isotope à longue période radioactive, le Na-22 ($T_{1/2} = 2.6019$ (4) ans [52]). Le rapport du CRP [116] demande à ce que de nouvelles mesures soient obtenues pour les réactions sur l'aluminium produisant le Na-22 et le Na-24, afin d'affiner les valeurs de leur section efficace de référence.

De nouvelles réactions moniteurs d'intérêt ont été identifiées comme $\text{Cu-nat}(d,x)$ Zn-62,63,65, $\text{Ni-nat}(d,x)$ Co-56,57 et $\text{Ti-nat}(d,x)$ Sc-46 dont des données expérimen-

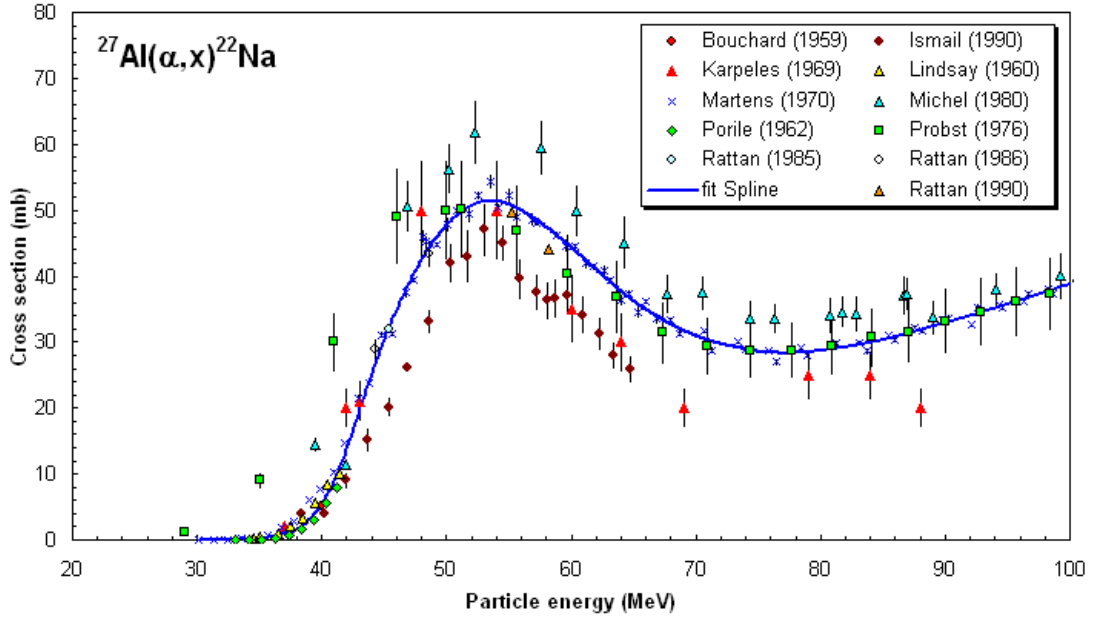


FIGURE 2.5 – Section efficace de production du Na-22 recommandée par l'IAEA, parla réaction $\text{Al-nat}(\alpha, x)$ [114].

tales sont nécessaires pour établir leur section efficace de référence sur une large gamme en énergie. En annexe B, sont montrées les données obtenues durant ce travail de thèse pour les réactions $\text{Ni-nat}(\text{d}, x)\text{Co-56}$ et $\text{Ti-nat}(\text{d}, x)\text{Sc-46}$.

Les données expérimentales obtenues durant cette thèse pour les réactions $\text{Ti-nat}(\text{d}, x)$ ont été publiées en juin 2015 [117].

2.1.6.3 Les réactions induites par des particules α

Plusieurs réactions sont référencées aussi dans le cas de particules α comme projectiles. Pour nos expériences, trois matériaux cibles ont été sélectionnés. Pour les plus hautes énergies, entre 50 et 70 MeV, seule l'utilisation de l'aluminium est possible afin de tirer avantage des sections efficaces de production de référence du Na-24 et du Na-22. Le Na-22 présente l'avantage d'avoir une longue période radioactive ($T_{1/2} = 2.6019(4)$ ans [52]), permettant plusieurs mesures de son activité à plusieurs semaines d'intervalle. La section efficace de référence de la réaction $\text{Al-27}(\alpha, x)\text{Na-22}$ a donc été utilisée sur la gamme d'énergie allant de 50 à 70 MeV (voir figure 2.5). De nouvelles valeurs expérimentales sont requises par le CRP de l'IAEA pour confirmer et si nécessaire, affiner, les sections efficaces de référence liées aux réactions $\text{Al-27}(\alpha, x)\text{Na-22}$ et $\text{Al-27}(\alpha, x)\text{Na-24}$. Quelques nouvelles données expérimentales liées à la réaction $\text{Al-27}(\alpha, x)\text{Na-24}$ sont présentées en annexe C.

Pour des énergies inférieures à 50 MeV, la section efficace de référence liée à la réaction $\text{Cu-nat}(\alpha, x)\text{Ga-67}$ est utilisée (voir figure 2.6). Dans nos conditions

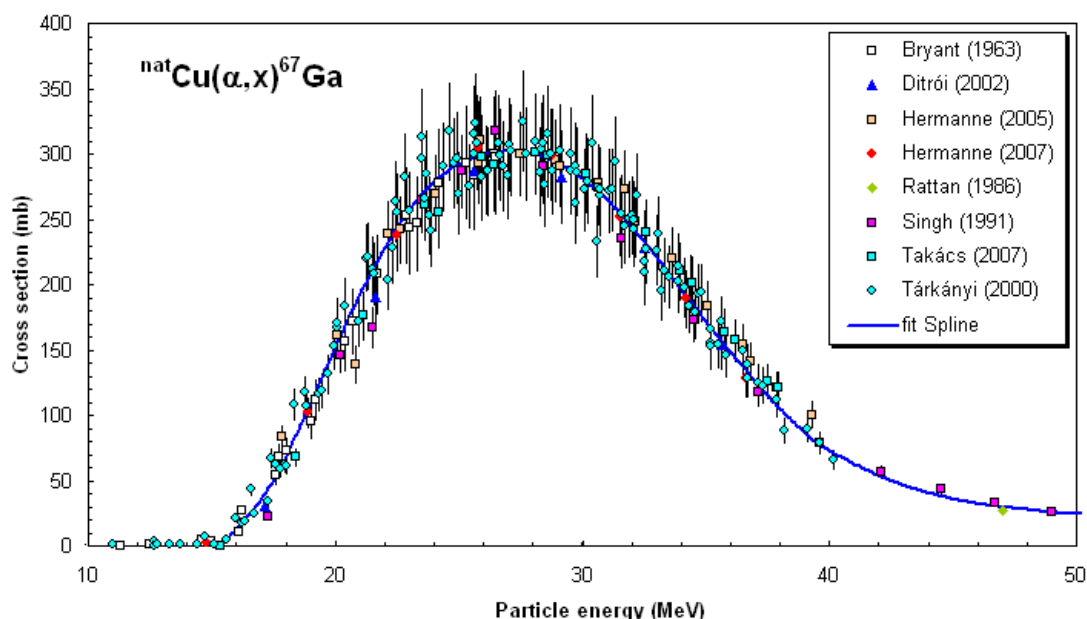


FIGURE 2.6 – Section efficace de production du Ga-67 recommandée par l'IAEA, par la réaction Cu-nat(α ,x) [114].

d'irradiations et pour ces énergies, le Ga-67 est produit en assez grande quantité et est facilement détectable par spectrométrie γ . Des données de sections efficaces liées aux réactions Cu-nat(α ,x)Ga-66, Zn-65 et Cu-64 sont montrées en annexe D.

2.1.7 L'incertitude sur la détermination de la valeur de section efficace

Les paramètres composant la relation 2.4 sont indépendants. Il est alors possible de déterminer l'incertitude sur la section efficace σ en utilisant la relation 2.5, suivante, basée sur la norme AFNOR NF ENV 13005 :1999-08 [118].

$$\left(\frac{\Delta\sigma}{\sigma}\right)^2 = \left(\frac{\Delta\sigma'}{\sigma'}\right)^2 + \left(\frac{\Delta Act}{Act}\right)^2 + \left(\frac{\Delta Act'}{Act'}\right)^2 + \left(\frac{\Delta M}{M}\right)^2 + \left(\frac{\Delta M'}{M'}\right)^2 \quad (2.5)$$

Les composantes contribuant majoritairement à l'incertitude sur la section efficace recherchée, $\Delta\sigma$, sont celles sur les valeurs d'activités du radionucléide d'intérêt produit dans la cible, ΔAct , et du radionucléide de référence produit dans la cible moniteur, $\Delta Act'$, la densité surfacique des feuilles cibles, ΔM , et des feuilles moniteurs, $\Delta M'$, ainsi que l'incertitude sur la section efficace de référence, $\Delta\sigma'$. Les valeurs de sections efficaces de référence sont fournies par l'IAEA [113] suite à un ajustement, sans incertitude associée. Pour palier cela, l'incertitude appliquée à la section efficace de référence correspond à l'incertitude relative de la valeur expérimentale la plus proche, ayant été utilisée pour réaliser l'ajustement (en général

de l'ordre de 12 %). L'incertitude sur la durée de l'irradiation t_{irr} est négligeable puisqu'un compteur mesure les 30 à 60 minutes d'irradiation habituelles, à la seconde près. L'incertitude sur la masse atomique est considérée comme négligeable. L'incertitude sur la période radioactive est prise en compte dans le calcul de l'incertitude sur l'activité du radionucléide. Les feuilles nous ont été fournies par GoodFellow [119] avec une pureté allant de 99 % à 99.97 %, selon les matériaux. L'erreur sur la pureté représente une contribution très faible dans le bilan final des erreurs et n'a pas été prise en compte dans le calcul d'incertitude.

2.2 Les expériences au cyclotron ARRONAX

2.2.1 La préparation de l'expérience

2.2.1.1 L'estimation des pertes d'énergie

Afin de caractériser les pertes d'énergie dans l'ensemble de feuilles minces réalisé, et appelé "stack" par la suite, le logiciel SRIM (the Stopping and Range of Ions in Matter) [120] est employé. Il s'appuie sur la formule de Bethe-Bloch [121]. Une simulation est réalisée préalablement à l'expérience. Elle permet de déterminer la structure du stack, en nature et en épaisseur de matériaux, pour atteindre les valeurs de sections efficaces aux énergies voulues. Une fois l'irradiation réalisée, le dispositif expérimental est simulé avec SRIM en incluant l'épaisseur d'air mesurée entre la sortie faisceau et la cible ainsi que l'épaisseur précise des feuilles composant le stack.

Les valeurs de l'énergie d'entrée et de l'énergie de sortie du projectile pour chaque feuille mince composant le stack sont retenues. Avec ces données, la valeur moyenne de l'énergie $(E_{sortie} + E_{entrée})/2$ est prise comme valeur d'énergie pour le calcul de la section efficace de production. L'incertitude sur cette énergie est ensuite calculée par propagation des erreurs, erreurs tenant compte de l'incertitude sur l'énergie initiale des particules délivrées par le cyclotron (0.25 MeV pour les deutons, 0.5 MeV pour les protons et 0.61 MeV pour les particules α [122]) et de la dispersion en énergie tout au long du stack. Notre choix est de limiter l'incertitude sur l'énergie de la particule incidente en fin de stack à 2 MeV, et donc de choisir le nombre de motifs composant le stack, en conséquence. L'irradiation de plusieurs stacks, à plusieurs semaines d'intervalle, permet aussi de faire chevaucher les points expérimentaux afin de vérifier que nos expériences sont sous contrôle.

2.2.1.2 La mesure des épaisseurs des cibles

Les cibles irradiées lors des expériences stacked-foils proviennent, pour la plupart, du fournisseur GoodFellow [119] et ont une surface de 25 mm par 25 mm. Ce fournisseur propose un large catalogue de matériaux de haute pureté (> 99 %) sous différentes formes : feuilles, fils, pépites, poudres ... Les épaisseurs des feuilles

minces disponibles sont données avec une tolérance de $\pm 15\%$ pour les cibles de 10 à 50 μm d'épaisseur et de $\pm 10\%$ pour celles d'épaisseurs supérieures. Dans le but de minimiser l'incertitude sur le calcul de section efficace, il est nécessaire d'obtenir une mesure précise de l'épaisseur de ces cibles, dont la densité surfacique ($M = \rho \cdot e$) dépend. Avant l'irradiation, chaque cible composant le stack est pesée et sa masse est obtenue avec une précision de 10^{-5} grammes. Chaque cible est aussi scannée afin de déterminer précisément sa surface. Connaissant la résolution du scanner ainsi que la masse de la cible scannée, l'épaisseur de chaque cible est obtenue avec l'erreur associée [123], en les considérant comme homogènes. Une vérification de cette hypothèse a été réalisée en découpant des feuilles minces sous forme de disques de 0.6 mm de diamètre. La pesée de disques obtenus à partir d'une même feuille montre des masses identiques, de 1 à 4 % près, pour quatre matériaux différents (voir annexe F). Les disques sont obtenus à partir d'un emporte-pièce, ce qui justifie les écarts obtenus et valide l'homogénéité des cibles.

2.2.2 Le dispositif expérimental

2.2.2.1 L'encapsulation

Les cibles sont placées dans une capsule dédiée, présentée en figure 2.7. Les matériaux sont placés dans l'ordre défini après simulation des pertes d'énergie. La capsule qui contient le stack à irradier a un diamètre de 55 mm et possède une ouverture de 20 mm. Elle se ferme en utilisant six vis métalliques (voir figure 2.7 et 2.8 (a)). Les capsules utilisées permettent d'accueillir des cibles de 25 mm * 25 mm (625 mm²) (voir figure 2.8 (b)).



FIGURE 2.7 – Vue intérieure (à gauche) et extérieure (à droite) de la capsule utilisée pour l'irradiation du stack.

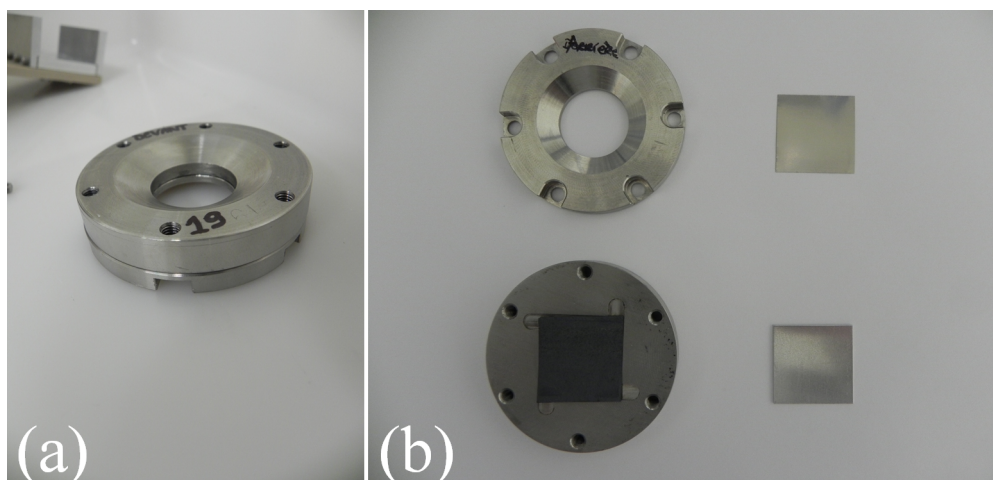


FIGURE 2.8 – Capsule fermée à gauche (a) et feuilles minces de 25 mm * 25 mm (625 mm²) prêtes à être placées dans la capsule, à droite (b).

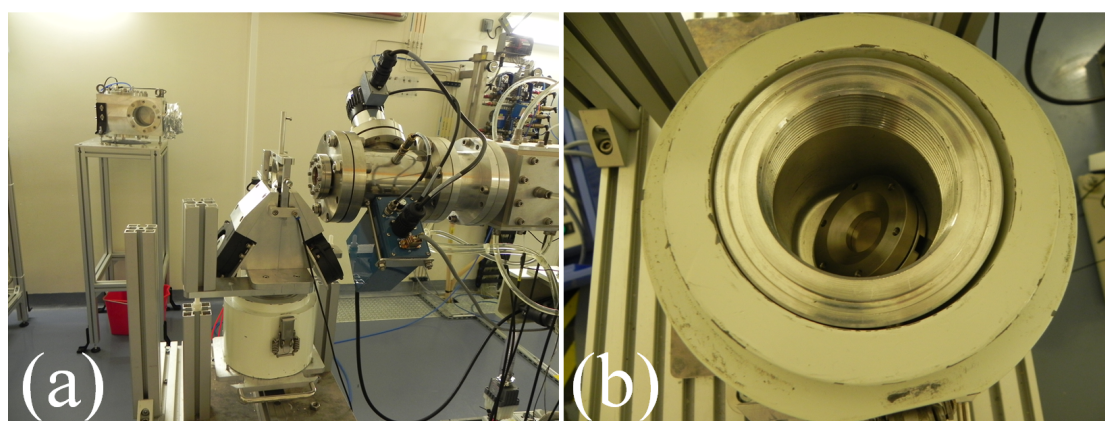


FIGURE 2.9 – Dispositif expérimental Nice-III, à gauche (a) et pot en plomb contenant la cible irradiée, à droite (b).

2.2.2.2 Le dispositif dédié à l'irradiation

Les expériences de mesure de sections efficaces de production sont réalisées au cyclotron ARRONAX, dans la casemate AX dédiée à la recherche en physique, radiolyse et radiobiologie. La capsule contenant les cibles à irradier est placée sur un dispositif appelé Nice-III. Ce dispositif est placé dans l'air à environ 7 cm de la sortie de la ligne AX-III (voir figure 2.9). La ligne faisceau est sous vide pour permettre le transport des particules accélérées. Une feuille de 75 μm de kapton® ferme la ligne pour faire la barrière entre le vide présent dans la ligne et l'air présent dans la casemate. Le dispositif Nice-III est doté d'un emplacement pour un pot en plomb, en dessous la cible (voir figure 2.9 (a) et (b)). Via un système automatisé, la cible tombe dans le pot en plomb à l'issue de l'irradiation limitant ainsi l'exposition aux rayonnements ionisants des expérimentateurs.

2.2.3 Les irradiations

Une cible en alumine est dans un premier temps placée sur le dispositif Nice-III, à la place de la capsule contenant le stack. L'alumine (ou oxyde d'aluminium), de formule chimique Al_2O_3 , a la propriété d'émettre de la lumière par fluorescence sous irradiation. En plaçant une caméra dans la casemate avec le renvoi du signal en salle de commande, cette cible permet de visualiser la forme du faisceau la traversant. Le Groupe Accélérateur (GA) du GIP ARRONAX règle le faisceau de manière à lui donner une forme homogène avec un diamètre ne dépassant pas 10 mm, comme montré en figure 2.10. Le diamètre de 10 mm est celui du collimateur placé avant la feuille de kapton fermant la ligne faisceau. Un système de mesures permet également de s'assurer que les pertes de courant sont minimales tout au long de la ligne faisceau. Le diamètre de l'ouverture des capsules (20 mm) a été choisi afin de s'assurer que l'intégralité du faisceau arrive sur le stack.

Une fois le faisceau réglé, l'alumine est remplacée par la capsule contenant le stack, et l'irradiation peut commencer. En fonction de l'activité nécessaire à la détection en spectrométrie gamma, les cibles sont irradiées avec une intensité faisceau allant de 50 nA à 200 nA sur une durée de 30 à 60 minutes.



FIGURE 2.10 – Cible en oxyde d'aluminium placée sur le dispositif Nice-III, en cours d'irradiation pour le réglage du faisceau.

Les irradiations pour les expériences stacked-foils ont lieu l'après-midi. A la fin de l'irradiation, la capsule est placée dans le pot en plomb et y reste pour décroissance jusqu'au matin suivant l'irradiation. Ce temps de décroissance, d'environ 14 heures, permet de laisser décroître les radionucléides de période très courte mais conduit à perdre des informations sur leur production. La capsule est ensuite démontée (voir figure 2.11) et chaque feuille mince est placée une par une dans une boîte de Pétri étiquetée.

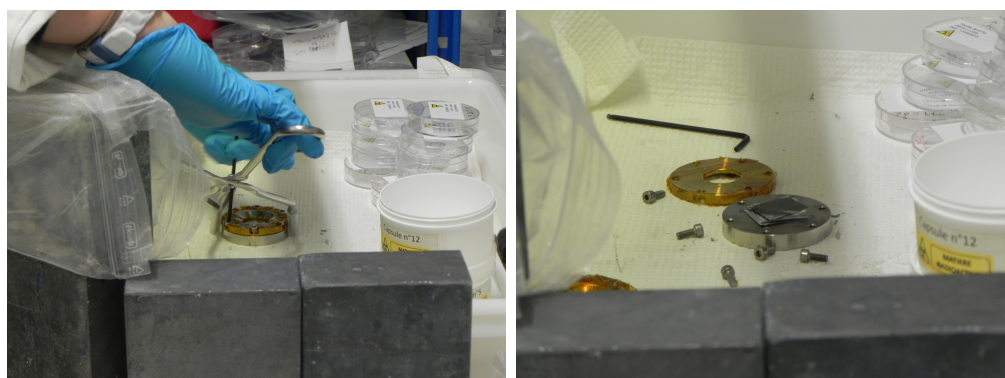


FIGURE 2.11 – Le démontage de la capsule après irradiation.

Le but est maintenant de déterminer l'activité des radionucléides produits dans chaque feuille mince composant le stack. Nous nous sommes focalisés uniquement sur les radionucléides émetteurs de photons γ , ayant une énergie et une intensité détectable par notre dispositif de spectrométrie γ .

2.3 La spectrométrie gamma

2.3.1 L'interaction γ /matière

La majorité des isotopes radioactifs émettent des photons γ lors de leur décroissance. Les γ émis ont une énergie et une intensité propre à chaque radionucléide et peuvent être détectés grâce à leur interaction avec la matière. L'activité d'un radionucléide émetteur d'un ou plusieurs photons γ , produit dans chaque feuille mince, peut alors être déterminée par spectrométrie gamma. Dans notre cas, un détecteur au germanium de haute pureté a été utilisé.

Les photons γ interagissent selon trois processus d'interaction principaux :

- L'effet photoélectrique
- La diffusion Compton
- La création de paires électron/positon

2.3.1.1 L'effet photoélectrique

L'effet photoélectrique a été présenté pour la première fois en 1887 par H.R. Hertz [124] et formalisé par A. Einstein en 1905 (prix Nobel de 1921) [125]. Comme schématisé en figure 2.12 (a), l'effet photoélectrique se manifeste lorsqu'un photon est absorbé par un électron du cortège (1) auquel il confère toute son énergie. L'électron est alors éjecté (2) avec une énergie cinétique correspondant à l'énergie du photon incident moins l'énergie de liaison de cet électron [126]. La place vacante est alors comblée par un électron d'une couche supérieure (3) et le surplus d'énergie est convertie en émission X ou Auger. La figure 2.13, dans le cas du germanium [127], montre la section efficace de l'effet photoélectrique en fonction de

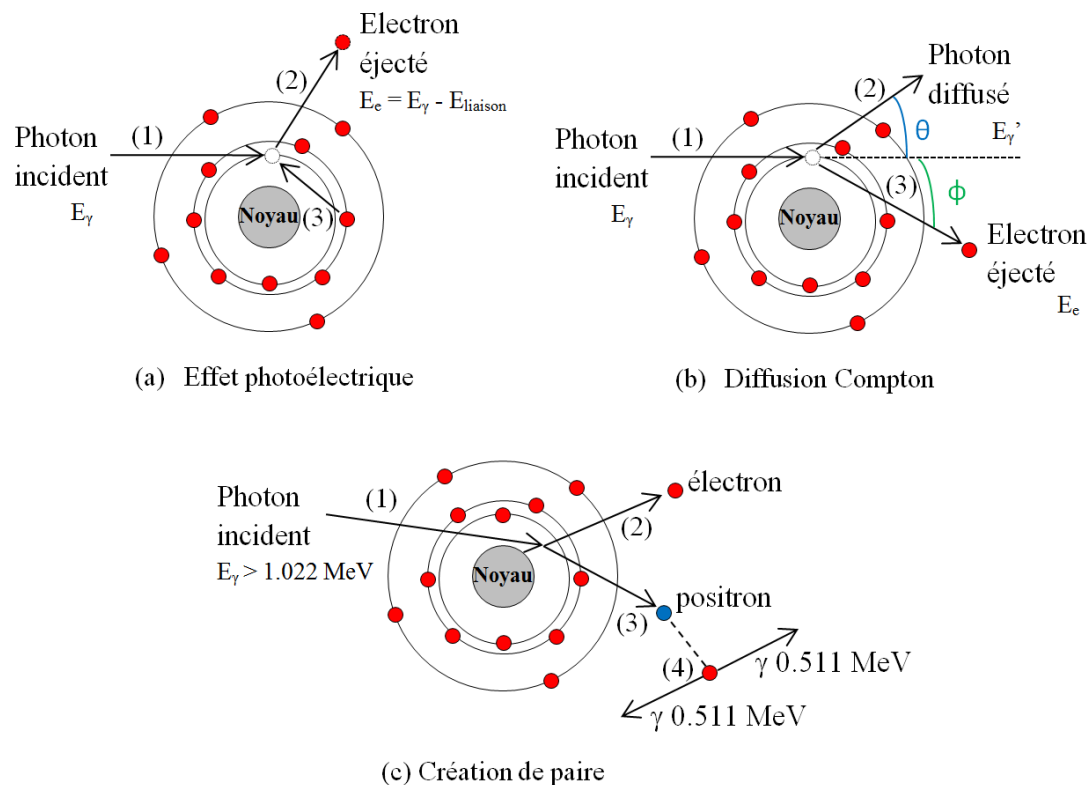


FIGURE 2.12 – Schéma de l'effet photoélectrique (a), la diffusion Compton (b) et la création de paires (c).

l'énergie du γ incident. Sur cette figure, les énergies de liaison des électrons de la couche K et des couches L1, L2 et L3 sont visibles puisque les valeurs de sections efficaces sont plus élevées à ces énergies. La section efficace d'interaction par effet photoélectrique est d'autant plus grande que le Z du matériau est grand puisque cette interaction dépend de la densité du nuage électronique.

2.3.1.2 La diffusion Compton

L'observation de la diffusion Compton a été reportée en 1923 [128] par le physicien Arthur H. Compton. Il a reçu le prix Nobel de physique de 1927 pour cette découverte [129]. Lors d'une diffusion Compton [126] (schématisée en figure 2.12 (b)), un photon d'énergie E_γ interagit avec un électron du cortège électronique (1). Cette interaction conduit à la diffusion du photon gamma incident d'un angle θ et une nouvelle énergie E_γ' inférieure à E_γ (2), et au recul de l'électron avec une énergie cinétique E_e et un angle ϕ (3). La probabilité qu'un photon d'interagir par effet Compton est proportionnelle au nombre d'électrons disponibles, donc au numéro atomique Z de l'élément cible. L'évolution de la section efficace de diffusion Compton dans le germanium est présentée sur la figure 2.14.

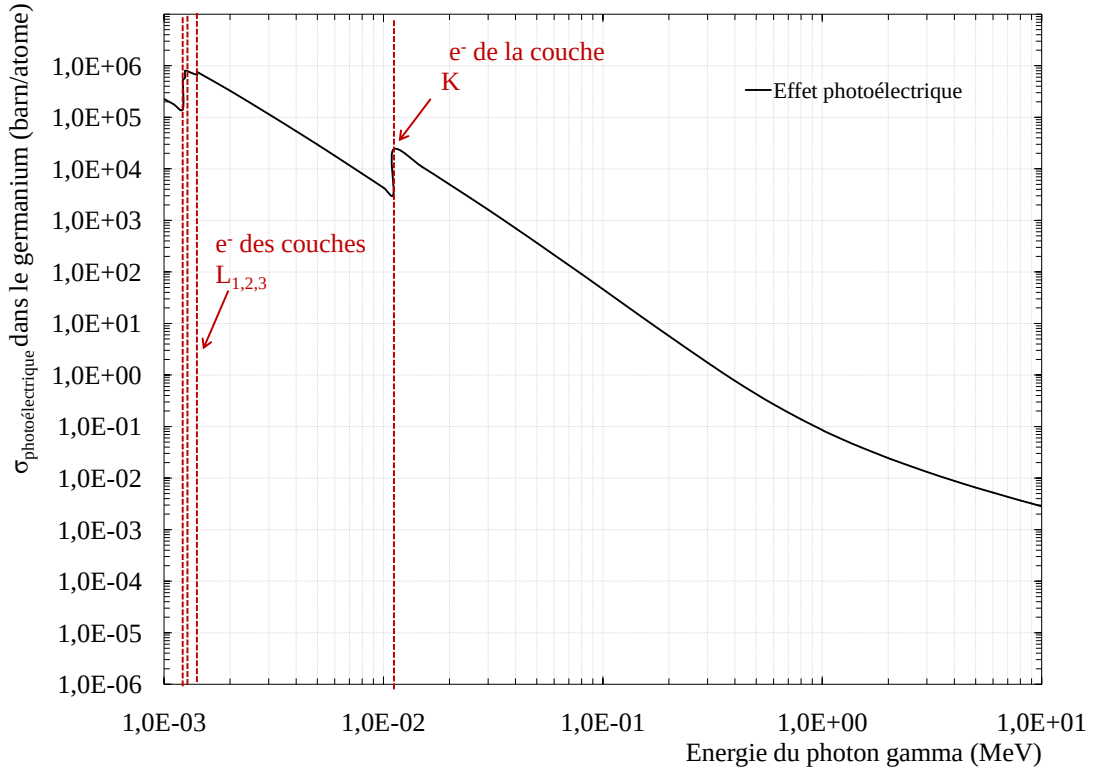


FIGURE 2.13 – Section efficace de l'effet photoélectrique dans le cas de l'interaction avec le germanium. Mise en évidence des énergies de liaison des électrons des couches K, L1, L2 et L3 du germanium.

2.3.1.3 La création de paires e^-/e^+ dans le champ coulombien du noyau

La création de paires a été observée pour la première fois par Patrick M.S. Blackett, qui lui vaudra de recevoir le prix Nobel de physique en 1948 [130]. Cette interaction, schématisée en figure 2.12 (c), entraîne la transformation d'un photon incident d'énergie E_γ en une paire électron-positon. En appliquant la loi de conservation de l'énergie, la création de cette paire n'est possible que si le photon incident a une énergie cinétique initiale $E_\gamma > 2 * 0.511 \text{ MeV}$ ⁴. Ce photon, arrivant à proximité du noyau de l'atome (1), va se transformer en un électron (2) et un positon (3). Le positon va ensuite rencontrer un électron, conduisant à leur annihilation et à l'émission de deux γ d'énergie 0.511 MeV, émis en coïncidence (4). Cette interaction est d'autant plus probable que le numéro atomique Z de l'élément cible est grand et E_γ est grand (voir figure 2.14).

4. 511 keV étant l'énergie de masse d'un électron, en appliquant la relation $E = m.c^2$.

2.3.1.4 La section efficace des processus d'interaction des γ avec la matière

La probabilité qu'un photon d'interagir avec la matière peut être décrite en terme de section efficace d'interaction. La figure 2.14 [127] représente la section efficace des processus d'interaction des photons γ dans le germanium, pour des énergies incidentes allant de 1 keV à 1 GeV. Cette figure montre que, dans le germanium, l'effet photoélectrique est prépondérant pour des photons d'énergie incidente inférieure à 150 keV. Entre 150 keV et 8.5 MeV, la diffusion Compton devient le processus d'interaction le plus probable puis, pour des énergies supérieures, la création de paires dans le champ coulombien du noyau est le processus prépondérant. En sommant ces effets, la section efficace totale est obtenue et permet de montrer que les trois processus précédemment décrits sont bien les principaux acteurs de l'interaction γ /matière puisque la diffusion élastique et la création de paire à proximité des électrons ne représente qu'une contribution négligeable.

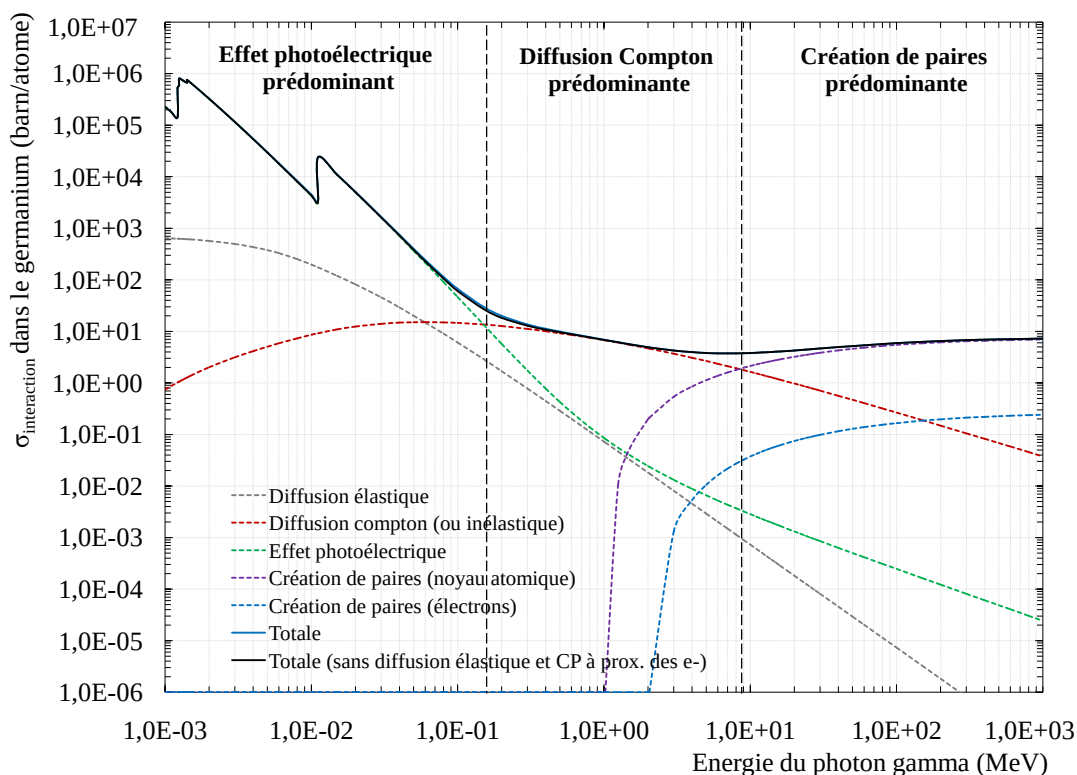


FIGURE 2.14 – Section efficace des processus d'interaction des γ dans le germanium.

Ces processus d'interaction régissent le fonctionnement des spectromètres γ . En effet, c'est l'interaction des photons avec la matière et notamment leur dépôt d'énergie dans le matériau sensible du détecteur, qu'il soit total ou partiel, qui est à l'origine de leur détection. La section suivante présente le principe de fonctionnement du détecteur à semi-conducteur Germanium de haute pureté (HP Ge),

utilisé tout au long de cette thèse pour mesurer les activités liées aux radionucléides produits dans les différents matériaux composant les stacks.

2.3.2 Le principe de fonctionnement du détecteur à semi-conducteur

2.3.2.1 La théorie des bandes

Les matériaux peuvent être classés en fonction de leur propriétés électriques comme isolants, conducteurs ou semi-conducteurs. Ces propriétés sont régies par des bandes d'énergie peuplées d'électrons et/ou de trous. Dans le cas de l'isolant, schématisé en figure 2.15 (a), la bande de conduction est vide et la bande de valence est remplie d'électrons. Cette configuration est obtenue pour des matériaux dont l'énergie E_{gap} , ou largeur de la bande interdite, est grande (de 4 à 12 eV [131]). De ce fait, l'énergie apportée à température ambiante (300 K) par agitation thermique n'est pas suffisante pour atteindre l'énergie E_{gap} nécessaire pour casser la liaison électronique et libérer des électrons dans la bande de conduction. Aucun courant électrique n'est généré par un matériau isolant.

Dans le cas d'un matériau conducteur (i.e. cuivre, or ..), il n'existe pas d'énergie de gap (voir figure 2.15 (c)). La bande de conduction et la bande de valence se chevauchent. A température ambiante, la bande de conduction est alors partiellement remplie d'électrons, libres de se déplacer. La conduction du matériau est donc élevée.

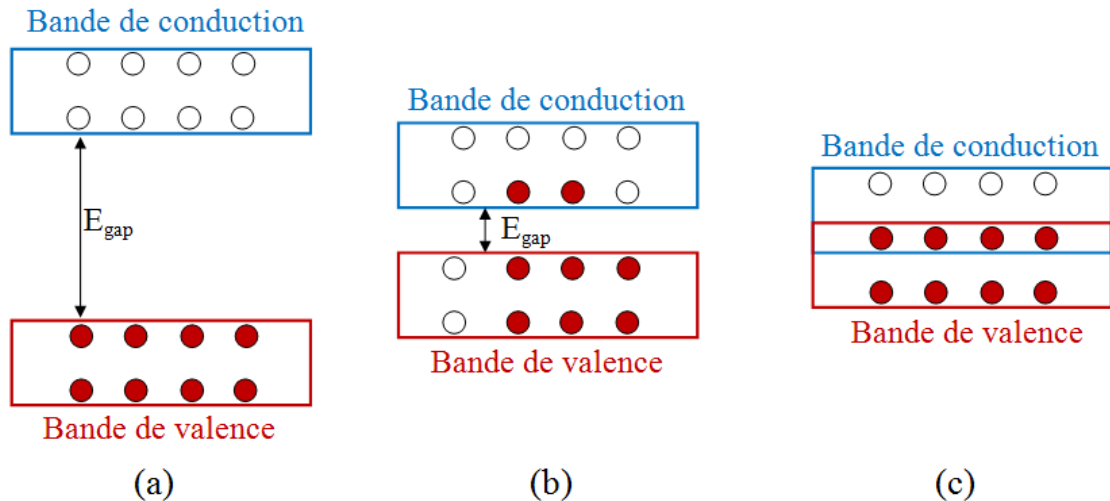


FIGURE 2.15 – Structure en bandes d'énergie d'un matériau isolant (a), semi-conducteur (b) et conducteur (c).

Une situation intermédiaire entre l'isolant et le conducteur est possible par l'utilisation d'un matériau dit semi-conducteur. Puisque E_{gap} est faible (entre 0 et 4 eV [131]) et bien inférieure à celle d'un isolant, quelques électrons sont capables de

se retrouver dans la bande de conduction par agitation thermique, à 300 K (26.85 °C). La bande de conduction est alors légèrement peuplée d'électrons et la bande de valence est légèrement dépeuplée, ce qui conduit à une conduction faible. A 0 K (-273.15 °C), le semi-conducteur devient un isolant puisque l'apport d'énergie thermique est trop faible pour que les électrons franchissent le gap. En utilisant une température intermédiaire, l'agitation thermique est réduite. L'azote liquide est bien adapté puisqu'il permet le refroidissement du matériau semi-conducteur à une température de 77 K (-196.15 °C) [132].

2.3.2.2 Les caractéristiques du détecteur HP Ge

La table 2.1 regroupe quelques caractéristiques liées au germanium et au silicium pour une utilisation en détection de rayonnements ionisants.

	Germanium (Ge)	Silicium (Si)
Numéro atomique Z [126]	32	14
Masse atomique A (g.mol ⁻¹) [126]	72.6	28.1
Densité (g.cm ⁻³) [120]	5.35	2.32
Energie de gap à 300 K (extrait de [131]) (eV)	0.67	1.12
Energie de gap à 77 K (extrait de [131]) (eV)	0.74	1.16
Concentration de porteurs intrinsèques à 300 K (porteurs.cm ⁻³) [126]	2.5 10 ¹³	1.5 10 ¹⁰

TABLE 2.1 – Quelques propriétés physiques du germanium et du silicium.

Selon ces propriétés physiques, le choix du germanium s'explique par sa plus grande densité et par le fait que l'effet photoélectrique est plus probable lorsque Z est grand. Sa section efficace est 60 fois plus grande dans le germanium comparé au silicium [126], ce qui lui confère une bien meilleure efficacité de détection. Cependant, le germanium doit être refroidi en raison de sa faible énergie de gap afin de diminuer la concentration de porteurs intrinsèques. La table 2.1 montre que celle-ci est égale à 2.5 10¹³ porteurs par cm³, à 300 K. La concentration de porteurs intrinsèques est proportionnelle à $T^{3/2}\exp(-E_g/2kT)$. A 77 K, cette concentration intrinsèque est très largement diminuée puisqu'elle atteint 3 10⁻⁵ porteurs.cm⁻³.

Le passage de photons γ dans le matériau semi-conducteur va provoquer la création de paires électron-trou. Une haute tension est appliquée au matériau détecteur. Les charges créées sont attirées par une électrode positive, sur laquelle elles sont collectées. Elles induisent alors un courant mesurable, proportionnelle à l'énergie déposée par le photon dans le cristal.

La société Canberra [133] conçoit, fabrique et commercialise des équipements et systèmes pour détecter et mesurer la radioactivité. Pour la détection des γ dans la gamme d'énergie de ceux émis lors de la décroissance d'un radionucléide, elle propose des détecteurs composés des matériaux semi-conducteurs germanium (Ge) ou silicium (Si). Le détecteur utilisé lors des mesures d'activités contenues dans les

feuilles constituant les stacks est un détecteur germanium à haute pureté coaxial de la société Canberra [133] (voir figure 2.16), de type n et d'efficacité relative supérieure à 20 % à 1.33 MeV. Il est adapté à la détection de photons γ émis à des énergies comprises entre 40 keV et 10 MeV. Comme spécifié précédemment, les énergies des photons γ émis lors de la décroissance d'un radionucléide sont généralement comprises entre quelques dizaines de keV et quelques MeV. Ce détecteur est donc bien adapté à ces mesures. Son cristal de germanium est refroidi à l'azote liquide. Il est placé dans une chambre à vide pour l'isoler thermiquement et permettre une bonne résolution en énergie.

La figure 2.16 montre le blindage entourant le détecteur. Le blindage est constitué de plomb afin de diminuer le bruit de fond provenant de la radioactivité naturelle ambiante. Le cuivre qui tapisse l'intérieur du château de plomb permet d'atténuer les rayons X du plomb excités par les γ émis par la source lors des comptages.

Les sources issues de nos expériences sont placées en comptage à 19 cm du détecteur et sont entourées de briques de plomb, visibles sur la figure 2.16, afin de protéger les utilisateurs de la salle métrologie des radiations.

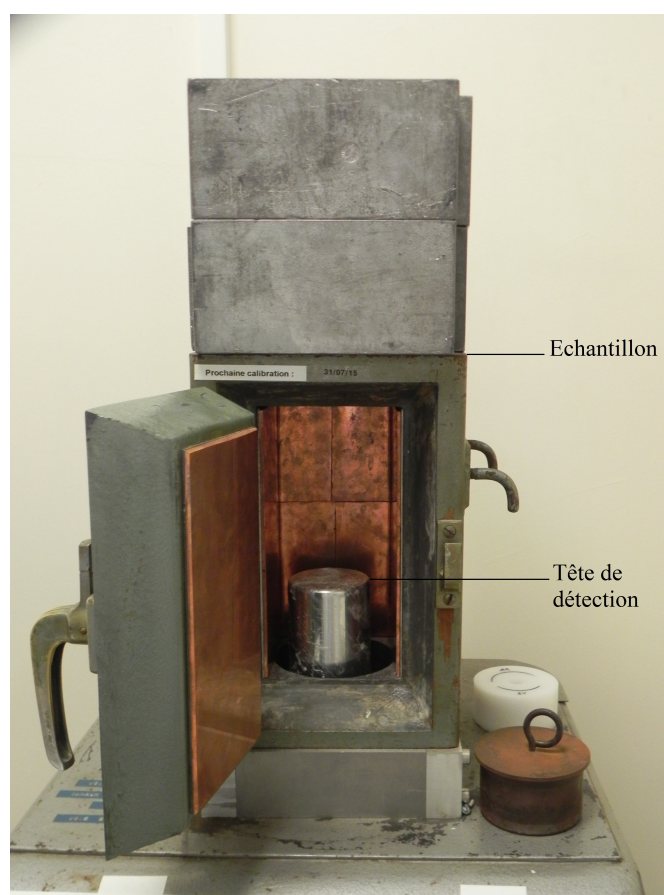


FIGURE 2.16 – Détecteur à semi-conducteur Germanium de haute pureté coaxial.

2.3.2.3 L'acquisition du signal

Le détecteur est relié à une chaîne d'acquisition composée d'un pré-amplificateur et d'un amplificateur permettant de mettre en forme et d'amplifier le signal émis par le détecteur. Puis un convertisseur analogique-numérique transforme le signal continu obtenu après l'amplificateur en un nombre, proportionnel à l'énergie déposée dans le germanium. L'analyseur multi-canaux va ensuite classer et ranger ces nombres dans des canaux, à chaque canal correspondant à une petite gamme en énergie déposée. Un histogramme est créé par un logiciel d'acquisition (dans notre cas LVis [134]) dont l'abscisse correspond au numéro de canal directement lié à l'énergie déposée par le photon et l'ordonnée au nombre de fois où cette énergie a été détectée appelé nombre de coups. Ce nombre de coups est proportionnel à l'activité de la source émettant ces photons.

2.3.3 L'étalonnage du détecteur

Il est nécessaire d'étalonner le détecteur en énergie pour relier les canaux à une énergie d'émission, et en efficacité de détection pour la géométrie de comptage, afin de connaître l'activité de la source. L'efficacité de détection est directement liée à la section efficace d'interaction des photons avec la matière, montrée en figure 2.14. Elle est donc dépendante de l'énergie des photons détectés.

Le détecteur appelé "Recherche" a été étalonné, en énergie et en efficacité, cinq fois durant cette thèse avec une source de géométrie similaire à celle des cibles minces irradiées durant les expériences stacked-foils. Un suivi métrologique hebdomadaire est réalisé par le groupe Recherche et Développement du GIP AR-RONAX afin de s'assurer du bon fonctionnement de l'appareil de mesure et de détecter toute dérive. Les cinq mesures additionnelles réalisées durant cette thèse permettent de contrôler la reproductibilité des étalonnages en énergie et efficacité, pour la géométrie spécifique utilisée pour les expériences stacked-foils.

2.3.3.1 L'étalonnage en énergie

L'étalonnage en énergie permet de réaliser l'identification des noyaux émetteurs de photons γ présents dans la source radioactive. Comme vu précédemment, l'énergie déposée dans le germanium est convertie en numéro de canal par la chaîne d'acquisition. Chaque numéro de canal est proportionnel à l'énergie déposée par un photon γ . Connaissant l'énergie des photons γ émis par une source radioactive, il est possible de faire la correspondance entre un numéro de canal et l'énergie du photon. Le Laboratoire Étalons d'Activité (LEA) de la Compagnie pour l'Étude et la Réalisation de Combustibles Atomiques (CERCA), filiale du groupe AREVA NP, une co-entreprise d'AREVA [135], réalise des étalons de radioactivités et sources pour l'industrie, la recherche et la santé. La source utilisée pour les étalonnages du spectromètre "Recherche" est une source d'euprécium-152 de période radioactive $T_{1/2} = 13.537 (6)$ ans, d'activité certifiée 3.437 kBq au

26/11/2008 à 12h GMT. L'euporium-152 émet des γ détectables entre 121 et 1408 keV [52], listés en table 2.2 avec leur intensité d'émission. Ces énergies couvrent la zone d'intérêt pour les travaux présentés dans ce manuscrit de thèse.

La source est placée pour une dizaine d'heures à 19 cm de distance du détecteur. Cette distance est nécessaire afin de réduire le temps mort lors du comptage des cibles irradiées constituant les stacks et ainsi diminuer l'incertitude sur la valeur d'activité.

E_γ	I_γ	ΔI_γ
121.782	28.58	(6)
244.697	7.583	(19)
344.279	26.5	(4)
411.116	2.234	(4)
778.904	12.942	(19)
867.373	4.245	(19)
964.079	14.605	(21)
1085.869	10.207	(21)
1112.069	13.644	(21)
1299.14	1.623	(8)
1408.006	21.005	(24)

TABLE 2.2 – *Energie et intensité des photons γ de l'Euporium-152 utilisés pour l'étalonnage en énergie et en efficacité du détecteur "Recherche".*

En figure 2.17 est montré le résultat des cinq étalonnages en énergie réalisés durant cette thèse. La relation entre l'énergie et le nombre de canaux suit une relation linéaire $E = A \cdot \text{numéro de canal} + B$. Les coefficients A et B déterminés après les cinq comptages réalisés sont listés en table 2.3. La linéarité entre le numéro de canal et l'énergie est visible sur la figure 2.17, ainsi que la bonne reproductibilité des résultats à des temps séparés de plusieurs mois.

Date de l'acquisition du spectre	A	B
22/10/2012	0.12673	0.42055
15/02/2013	0.12679	0.37873
07/11/2013	0.12672	0.42840
04/11/2014	0.12677	0.38489
26/01/2015	0.12677	0.37267
Moyenne	0.12676	0.39705
Écart-type	0.00003	0.02556

TABLE 2.3 – *Coefficients A et B calculés pour l'étalonnage en énergie.*

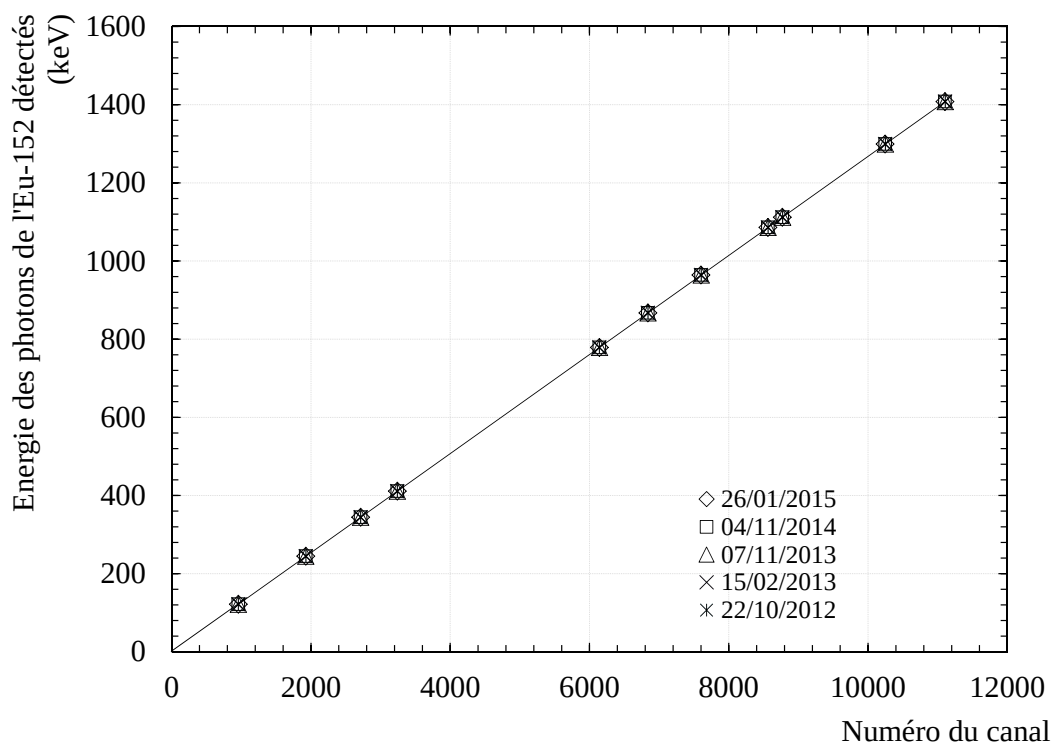


FIGURE 2.17 – Reproductibilité de l'étalonnage en énergie du détecteur "recherche" depuis octobre 2012.

2.3.3.2 L'étalonnage en efficacité

L'efficacité absolue d'un détecteur représente le rapport entre le nombre de coups détectés dans le(s) pic(s) d'absorption totale et le nombre de photons γ réellement émis par la source. Pour un détecteur donné et une énergie γ donnée, l'efficacité de détection est dépendante de la géométrie de la source, de la géométrie du détecteur et de la distance séparant la source du détecteur. L'efficacité de détection, pour une géométrie donnée, est définie par la relation 2.6 suivante.

$$\varepsilon(E) = \frac{N}{I(E).t.Act} \quad (2.6)$$

Avec :

- $\varepsilon(E)$, l'efficacité absolue, dépendante de l'énergie du photon γ détecté.
- N , le nombre de coups dans le pic d'absorption totale.
- $I(E)$, le rapport d'embranchement du photon γ ayant donné lieu au nombre de coups N .
- t , le temps de comptage de la source pour réaliser l'étalonnage (s).
- Act , l'activité de la source au moment du comptage (Bq).

La figure 2.18 montre le résultat de ce calcul pour une source d'euporium-152 placée à 19 cm du détecteur. Comme pour l'étalonnage en énergie, l'efficacité du détecteur est vérifiée chaque semaine et, pour nos expériences stacked-foils,

a été re-mesurée cinq fois au cours de cette thèse, à plusieurs mois d'intervalles. Cette figure, ainsi que les valeurs numériques associées répertoriées en table 2.4, montrent la bonne reproductibilité des valeurs au cours de ces trois années.

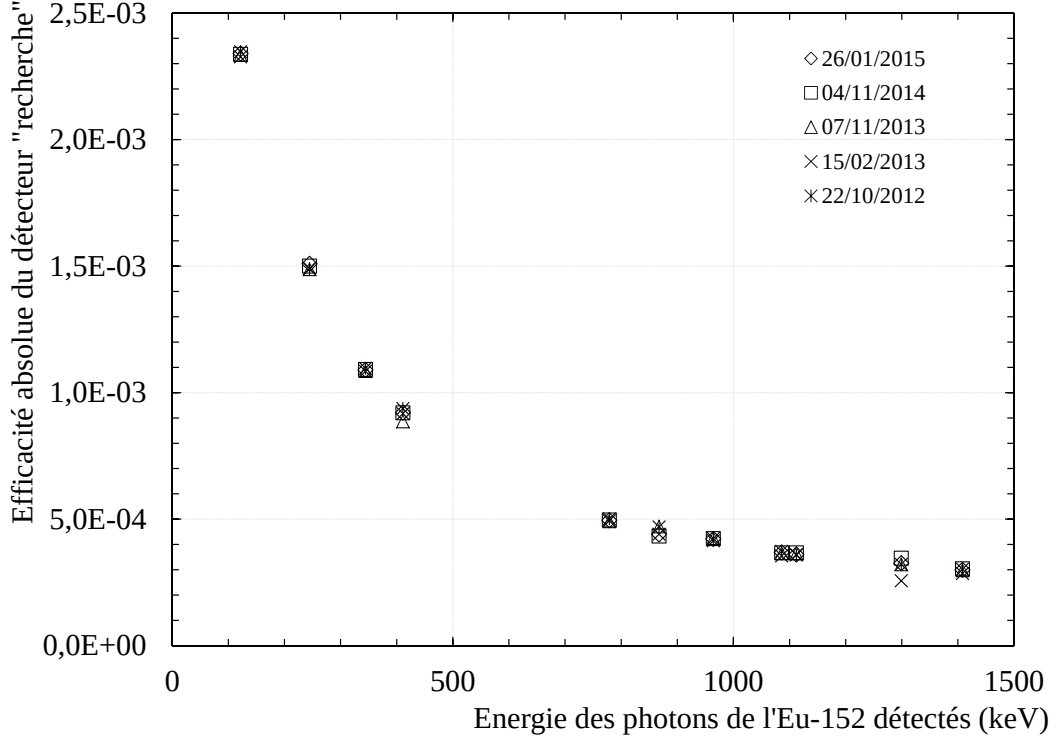


FIGURE 2.18 – *Reproductibilité de l'étalonnage en efficacité du détecteur "recherche" depuis octobre 2012 (les erreurs, $< 5\%$, ne sont pas représentées).*

E γ (keV)	Efficacité absolue				
	22/10/2012	15/02/2013	07/11/2013	04/11/2014	26/01/2015
122	2,3470E-03	2,3267E-03	2,3347E-03	2,3367E-03	2,3397E-03
245	1,4889E-03	1,4915E-03	1,4874E-03	1,5000E-03	1,5090E-03
344	1,0959E-03	1,0844E-03	1,0854E-03	1,0916E-03	1,0896E-03
411	9,3706E-04	9,1725E-04	8,8653E-04	9,2021E-04	9,2102E-04
779	5,0105E-04	4,9412E-04	4,9136E-04	4,9701E-04	4,9561E-04
867	4,6915E-04	4,4073E-04	4,7142E-04	4,3343E-04	4,3984E-04
964	4,2358E-04	4,1476E-04	4,2514E-04	4,2328E-04	4,2219E-04
1086	3,7286E-04	3,5473E-04	3,6558E-04	3,6695E-04	3,6901E-04
1112	3,5865E-04	3,6047E-04	3,6519E-04	3,6720E-04	3,6029E-04
1299	3,2174E-04	2,5664E-04	3,2150E-04	3,4586E-04	3,2643E-04
1408	3,0248E-04	2,8554E-04	2,9788E-04	3,0435E-04	2,9971E-04

TABLE 2.4 – *Valeurs d'efficacité absolue obtenues sur trois ans.*

2.3.4 Les exemples de spectres acquis lors du comptage d'une source γ

Comptage d'une source émettrice de photons γ d'énergie inférieure à 1022 keV A ces énergies, seuls les effets photoélectrique et Compton sont présents. Sur la figure 2.19 (a), on a tracé l'allure d'un spectre obtenu après comptage d'une source émettrice d'un γ d'énergie inférieure à 1022 keV. Le pic d'absorption totale correspond aux γ qui ont déposé toute leur énergie dans le germanium, par effet photoélectrique ou par effet Compton. C'est ce pic qui va permettre d'identifier le radionucléide émetteur de photons à l'énergie E_γ et d'y comptabiliser le nombre de coups afin de remonter à l'activité de ce radionucléide. Le front Compton correspond aux énergies accessibles par le photon diffusé lors d'une interaction par effet Compton, et son amplitude dépend de l'énergie du photon.

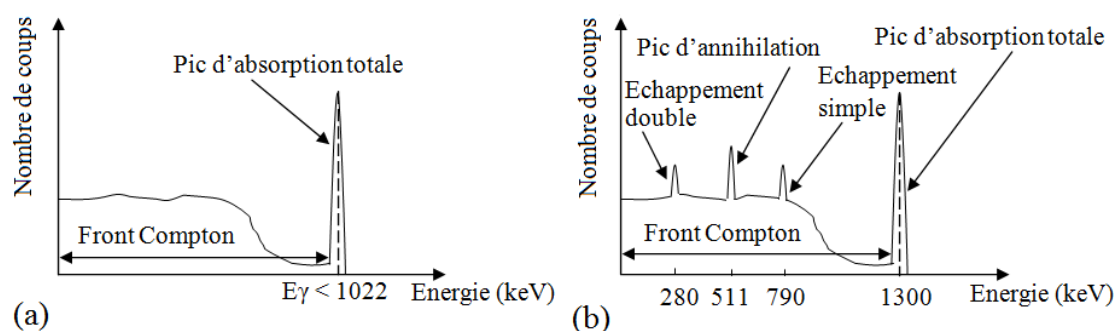


FIGURE 2.19 – Schéma de spectres obtenus en spectrométrie gamma dans le cas de la détection d'un photon d'énergie inférieure à 1022 keV (a) et supérieure à 1022 keV (b).

Comptage d'une source émettrice de photons γ d'énergie supérieure à 1022 keV A ces énergies, le phénomène d'interaction par création de paires intervient. Sur la figure 2.19 (b), le photon émis a une énergie supérieure à 1022 keV. Dans ce cas, on retrouve le pic d'absorption totale et le front Compton liés aux effets photoélectrique et Compton. A partir de 1022 keV s'y ajoute les mécanismes associés à la création de paire. Le positon émis va rencontrer un électron du milieu et la paire e^-/e^+ créée va s'annihiler en deux photons de 511 keV. Si un de ces photons dépose son énergie à l'extérieur du germanium alors, l'énergie détectée sera égale à E_γ incident - 511 keV et correspond au pic d'échappement simple. Dans le cas où les deux γ émis en coïncidence avec une énergie de 511 keV s'échappent sans être détectés, l'énergie détectée sera égale à E_γ incident - 1022 keV et correspond au pic de double échappement.

Une partie de l'activité ne se retrouve donc pas dans le pic d'énergie caractéristique. Certains pics parasites seront créés dans le spectre, qu'il faut savoir identifier.

2.3.5 Les phénomènes entraînant une distorsion des spectres

Les pics sommes Si plusieurs photons γ déposent leur énergie simultanément, la somme des énergies déposées sera interprétée par le détecteur comme un dépôt provenant d'un seul photon dont l'énergie est égale à la somme des énergies déposées. Ce phénomène engendre alors une perte de statistique dans les pics réels et fait apparaître un pic supplémentaire ne correspondant à aucun isotope présent dans notre échantillon. Au cours de nos mesures, une grande distance (19 cm) entre le détecteur et la cible a été utilisée afin de réduire cet effet. Ainsi, dans l'exemple d'un spectre acquis après l'irradiation d'une cible de Cd-nat par des particules α , la décroissance de l'In-111 produit engendre deux pics dans le spectre à des énergies de 171 keV et 245 keV. Ces pics comportent chacun un nombre de coups proche de $2 \cdot 10^6$. Le pic formé à une énergie de 416 keV associé à la somme des énergies des γ émis par l'In-111, contient un nombre de coups de $6 \cdot 10^3$. La perte de statistique pour l'estimation de l'activité de l'In-111 est alors de 0.3 % et constitue une contribution faible dans le bilan final des erreurs.

Le temps mort Si un second photon interagit avec le détecteur, avant que le temps minimal nécessaire au traitement de l'information du premier photon soit écoulé, alors il ne sera pas comptabilisé. Il faut alors adapter le flux de particules arrivant sur le détecteur. Le temps mort est l'intervalle de temps minimal nécessaire entre deux événements successifs pour qu'ils soient comptabilisés par la chaîne d'acquisition.

Le temps mort et la présence de pics sommes peuvent être limités en travaillant avec des sources d'activité réduite ou en éloignant la source du détecteur.

2.4 L'analyse des résultats après l'irradiation des "stacks"

Suite aux irradiations, l'activité de chaque radionucléide produit dans les feuilles cibles, moniteurs et "catchers" est mesurée. Pour ce faire, des comptages par spectrométrie γ des feuilles irradiées lors des expériences stacked-foils sont réalisés dans la même géométrie et à la même distance du détecteur que ceux réalisés pour les étalonnages en énergie et en efficacité.

Les premiers comptages ont lieu le lendemain de l'irradiation, soit après environ 14 heures de décroissance. Pour chaque feuille, un premier spectre est acquis sur une durée d'une heure. Ceci permet d'avoir suffisamment de statistique pour la détermination de l'activité des radionucléides à vie courte. Des comptages de 24 heures sont ensuite réalisés après décroissance des radionucléides à vie courte afin d'obtenir plus de statistiques pour les isotopes à vie longue et réduire l'incertitude sur la détermination de leur activité.

La figure 2.20 (a) montre l'exemple d'un spectre acquis le lendemain de l'irradiation d'une cible de Ca-44CO_3 par un faisceau de deutons de 34 MeV. Le comptage a été réalisé sur une durée de 4000 s. La figure 2.20 (b) montre l'exemple d'un spectre acquis quatre jours après l'irradiation d'une cible de thorium-232 par un faisceau de deutons de 34 MeV. Le comptage a été réalisé sur une durée de 46 heures. Ces deux figures permettent notamment de mettre en évidence la différence dans la complexité d'extraction des données en fonction du type de cible irradiée.

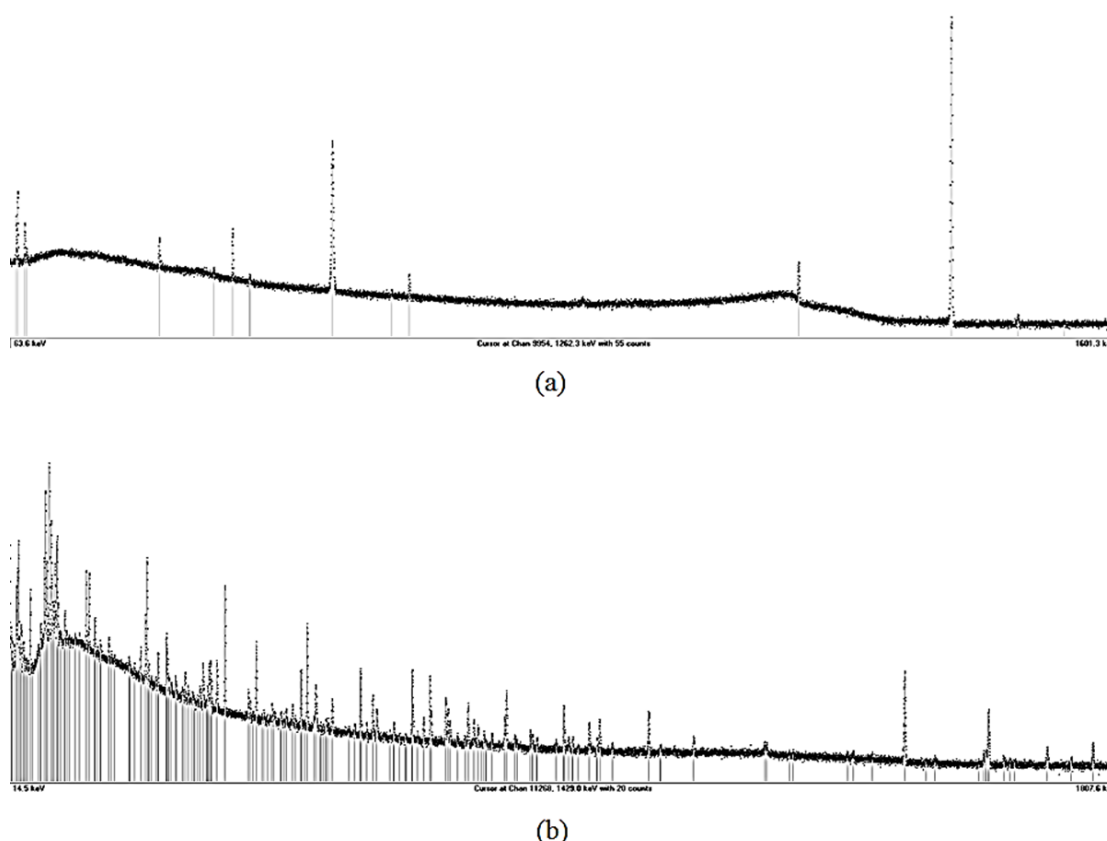


FIGURE 2.20 – (a) Spectre acquis le lendemain de l'irradiation d'une cible de Ca-44CO_3 par un faisceau de deutons de 34 MeV. (b) Spectre acquis quatre jours après l'irradiation d'une cible de thorium-232 par des deutons de 34 MeV.

Les étapes de détermination de l'activité d'un radionucléide dans un spectre obtenu par spectrométrie γ suivent le logigramme présenté en figure 2.21.

Lors de l'acquisition d'un spectre, des pics facilement identifiables apparaissent dans le spectre, correspondant aux différents γ émis par les radionucléides présents dans la source (1). Ces pics sont ajustés (2) par une fonction adaptée (fonction gaussienne, additionnée d'une fonction exponentielle si nécessaire). Le nombre de coups est obtenu par intégration de l'aire sous le pic formé (3) et préalablement identifié. Le tracé d'une ligne le long de la base de l'ajustement permet de déduire le nombre de coups provenant du bruit de fond (4). Ensuite, en utilisant l'étalonnage

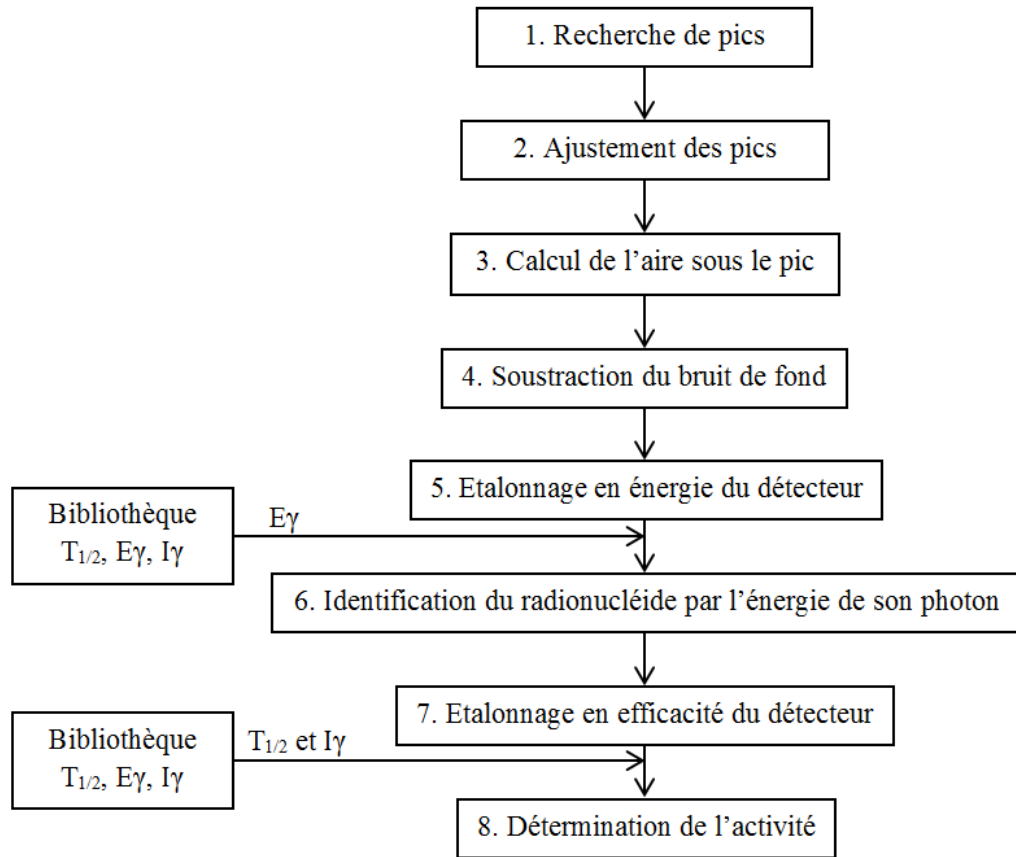


FIGURE 2.21 – Etapes permettant de déduire l'activité d'un radionucléide par spectrométrie γ .

en énergie (5), on relie chaque canal à une valeur d'énergie ce qui nous informe sur la valeur d'énergie correspondant au maximum du pic précédemment identifié et ajusté. Une bibliothèque contenant l'énergie des γ émis par un radionucléide, créée à partir des données nucléaires [52], [136], permet l'identification de celui-ci dans le spectre (6). Une fois le radionucléide identifié, l'étalonnage en efficacité est appliqué (7) au spectre pour lier un nombre de coups à une valeur d'activité. Connaissant l'intensité de l'émission γ et la période radioactive du radionucléide d'intérêt, son activité peut être déterminée (8).

2.4.1 Le calcul d'activité

L'activité issue d'un spectre γ est obtenue par la relation 2.7, suivante.

$$N_{coups} = \int_{t_0}^{t_0+t_{mesure}} \varepsilon(E) \cdot I_{\gamma}(E) \cdot Act_{source}(t) \cdot dt \quad (2.7)$$

Où

$$Act_{source}(t) = Act_{source} \cdot e^{-\lambda \cdot t} \quad (2.8)$$

Avec

- N_{coups} , le nombre de coups dans le pic.
- $\varepsilon(E)$, l'efficacité de détection à l'énergie $E\gamma$.
- $I_\gamma(E)$, le rapport d'embranchement du γ émis à l'énergie $E\gamma$.
- t_0 , le temps de départ d'acquisition du spectre.
- t_{mesure} , le temps d'acquisition du spectre, durant lequel le détecteur a été actif.
- Act_{source} , l'activité de la source à la fin d'irradiation.
- λ , la constante radioactive du radionucléide recherché correspondant à $\ln(2)/T_{1/2}$

En couplant la relation 2.7 avec la relation 2.8, on obtient la relation 2.9 suivante :

$$N_{coups} = \int_{t_0}^{t_0+t_{mesure}} \varepsilon(E).I_\gamma(E).Act_{source}.e^{-\lambda.t}.dt \quad (2.9)$$

$\varepsilon(E)$, $I_\gamma(E)$, Act_{source} sont indépendants de t_{mesure} , alors l'équation 2.9 devient l'équation 2.10, suivante :

$$N_{coups} = \varepsilon(E).I_\gamma(E).Act_{source} \cdot \int_{t_0}^{t_0+t_{mesure}} e^{-\lambda.t}.dt \quad (2.10)$$

En résolvant l'intégrale, on obtient la relation 2.11 :

$$N_{coups} = \varepsilon(E).I_\gamma(E).Act_{source}(t_0) \cdot \frac{1}{\lambda} \cdot (1 - e^{-\lambda.t_{mesure}}) \quad (2.11)$$

Avec $Act_{source}(t_0)$, l'activité de la source au départ de l'acquisition du spectre. Alors, $Act_{source}(t_0)$ est exprimé par la relation 2.12 :

$$Act_{source}(t_0) = \frac{N_{coups} \cdot \lambda}{\varepsilon(E).I_\gamma(E) \cdot (1 - e^{-\lambda.t_{mesure}})} \quad (2.12)$$

Une fois que la valeur $Act_{source}(t_0)$ est connue, il faut corriger l'activité par la décroissance ayant eu lieu entre la fin de l'irradiation (t_{eob}) et le début de la mesure (t_0). Suite à cette correction, la valeur d'activité obtenue correspond à l'activité du radionucléide produit à la fin de l'irradiation, notée Act_{source} dans l'équation 2.13 suivante.

$$Act_{source} = Act_{source}(t_0) \cdot e^{\lambda \cdot (t_0 - t_{eob})} \quad (2.13)$$

Avec

- t_0 , le moment correspondant au départ du spectre analysé.
- t_{eob} , le moment de la fin de l'irradiation.

La correction de la décroissance durant le tir est, elle, directement prise en compte dans le calcul de la section efficace de production, détaillé en équation 2.2.

2.4.1.1 Le cas particulier d'un radionucléide émettant plusieurs photons γ

Si un radionucléide émet plusieurs photons γ alors plusieurs pics présents dans le spectre correspondront au même radionucléide. La librairie construite pour ce radionucléide contient alors plusieurs lignes afin de spécifier $E\gamma_1$ et $I\gamma_1$, $E\gamma_2$ et $I\gamma_2$, etc. Dans ce cas, la relation 2.12 est appliquée pour chaque pic. Afin de tirer avantage des différents γ émis, une moyenne pondérée des différentes valeurs d'activités obtenues est réalisée. La moyenne pondérée est définie comme suit [126], en relation 2.14.

$$\bar{Act} = \frac{\sum Act_i / \delta Act_i^2}{\sum 1 / \delta Act_i^2} \quad (2.14)$$

Avec, Act_i l'activité calculée à partir du pic correspond au gamma émis à l'énergie i et δAct_i^2 l'incertitude absolue sur Act_i . L'erreur sur cette moyenne pondérée [126] est définie par l'équation 2.15.

$$\delta^2(\bar{Act}) = \frac{1}{\sum 1 / \delta Act_i^2} \quad (2.15)$$

2.4.1.2 Le cas particulier de radionucléides émettant des γ de même énergie

Dans certains cas, deux radionucléides produits dans la même cible émettent des photons γ à des énergies identiques puisqu'ils décroissent sur le même noyau fils. C'est le cas du V-48 et du Sc-48 produit lors de l'interaction de protons, deutons ou particules α sur une cible de titane naturel. Dans ce cas, le pic à l'énergie $E\gamma$ va contenir les γ issus de la décroissance du V-48 et du Sc-48. Si on ne tient pas compte de cette double alimentation alors l'activité du V-48, servant de valeur moniteur, sera surestimée. Ceci entraînera donc une mauvaise évaluation des sections efficaces. Trois solutions s'offrent à nous pour éviter ce problème.

La première est d'utiliser les trois raies γ du V-48 en déduisant l'activité du Sc-48 (déconvolution des deux contributions). L'activité du Sc-48 peut en effet être connue puisque deux raies γ détectables sur quatre ne sont pas alimentés par le V-48 (voir table 2.5).

La seconde est d'utiliser une/des raie(s) γ non commune(s) aux deux radionucléides. Dans le cas énoncé précédemment, le V-48 émet un photon γ à 944.1 keV (7.76 (9) %) qui n'est pas commun au Sc-48 (voir table 2.5).

De même, le Sc-48 émet deux photons γ à 175.4 keV (7.48 (9) %) et 1037.6 keV (97.6 (5) %) non commun au V-48. Il est alors possible d'utiliser ces émissions pour déduire leur activité. Cependant, le γ émis par le V-48 qui est non commun au Sc-48 est émis à une énergie pour laquelle l'efficacité de détection n'est pas optimale

et avec un rapport d'embranchement faible de 7.76 %. A temps de comptage égal, l'incertitude sur la détermination de l'activité sera alors plus élevée que s'il avait été possible d'utiliser les émissions γ du V-48 à 983.5 keV et 1312.1 keV, communes au Sc-48, ayant de hautes intensités d'émission de 99.98 (20) % et 97.5 (8) %, respectivement. Une détermination précise de l'activité en V-48 est nécessaire puisqu'il est utilisé comme moniteur lors des expériences stacked-foils mettant en jeu des deutons comme projectiles.

Radioisotope	Période radioactive [52]	E_γ (keV) [52]	I_γ (%) [52]
V-48	15.9735 (5) jours	944.104	7.76 (9)
		983.517	99.98 (20)
		1312.096	97.5 (8)
Sc-48	43.67 (9) heures	175.361	7.48 (9)
		983.517	100.1 (3)
		1037.599	97.6 (5)
		1312.096	100.1 (5)

TABLE 2.5 – Périodes radioactive et photons γ associés à la décroissance du V-48 et du Sc-48.

La dernière solution pour obtenir une valeur correcte d'activité du V-48, avec une incertitude limitée, est de jouer sur les périodes radioactives du V-48 et du Sc-48. Le V-48 a une durée de vie de 15.9735 (5) jours [52]. Le Sc-48 a une durée de vie radioactive de 43.67 (9) heures [52], soit 8.8 fois plus courte que celle de V-48. Il est alors possible d'attendre la décroissance de Sc-48. C'est cette solution que nous avons choisie pour la détermination de l'activité en V-48.

Typiquement, un minimum de 20 jours de décroissance est laissé après la fin d'irradiation d'un stack afin de déterminer l'activité du V-48 dans les feuilles de titane. Les activités de ces feuilles sont mesurées par le détecteur sur une durée de 24 heures de comptage.

2.4.1.3 Le cas particulier de la filiation radioactive

Un radionucléide A détectable par spectrométrie gamma peut décroître sur un autre radionucléide B, lui aussi détectable par spectrométrie gamma. Il s'en suit alors deux situations. Soit B est directement produit par interaction du faisceau de particules sur la cible et à l'activité correspondant à sa production directe s'ajoute celle provenant de la décroissance de A. Soit B n'est pas ou peu produit directement et son activité détectée par spectrométrie γ vient seulement de l'alimentation par la décroissance de A. Si A et B ont des périodes radioactives permettant de les détecter tous les deux, avec une faible incertitude sur le nombre de coups, il est

possible de déduire la production directe de chaque radionucléide, en résolvant les équations de Bateman pour la filiation à N corps (voir annexe E). C'est le cas de la décroissance du Sc-44m ($T_{1/2} = 58.6$ (1) heures [52]) sur son état fondamental, Sc-44g ($T_{1/2} = 3.927$ (8) heures [52]). Pour d'autres éléments, la période radioactive de A est tellement faible (de l'ordre de la seconde ou de la minute) que seul B est détecté⁵. C'est le cas du Sn-109 ($T_{1/2} = 18.0$ (2) min [52]) qui décroît sur l'In-109 ($T_{1/2} = 4.2$ (1) heures [52]), produit lors de l'interaction de particules α sur une cible de cadmium naturel. Dans ce cas, l'activité initiale de A ne peut être connue expérimentalement et le spectre γ acquis permet seulement d'accéder à l'activité de B produite à laquelle s'ajoute la décroissance de A. Il s'en suit alors une activité et une section efficace de production de B dite "cumulée".

2.4.1.4 L'identification des pics

L'identification de chaque pic présent dans un spectre est importante. Elle permet de s'assurer que l'ensemble de la manipulation a bien été appréhendé et que les données sont cohérentes entre elles. Au cours de cette thèse, ce travail d'identification a notamment permis d'extraire des données liées aux radionucléides produits dans les feuilles moniteurs et à la fission du thorium.

2.4.2 Le logiciel d'analyse Fitzpeaks

L'extraction des valeurs d'activités est facilitée par l'utilisation du logiciel d'analyse Fitzpeaks [137]. Fitzpeaks [137] est un logiciel d'analyse des données spectrales issues de détecteurs γ [138]. Les principaux algorithmes utilisés pour identifier, ajuster les pics et effectuer l'analyse quantitative sont basés sur les méthodes décrivant le programme SAMPO80 [139]. Dans notre cas, le détecteur est relié au logiciel d'acquisition LVis d'Ortec [134], fournissant des spectres au format .lvm ou .chn dont le .chn est exploitable par le logiciel Fitzpeaks. Fitzpeaks récupère dans un premier temps les informations du spectre qui ont été enregistrées lors de l'acquisition comme la description de l'échantillon, la taille de l'échantillon, l'heure et la date de collecte du spectre, le temps de décroissance, etc. Si ces informations ne sont pas fournies lors de l'acquisition, il est possible de les renseigner dans le logiciel Fitzpeaks en aval.

Le spectre est étalonné en énergie. Pour cela, le logiciel applique [138] la fonction de premier ordre $E = A \cdot \text{Numéro de canal} + B$, dont les coefficients A et B sont montrés en table 2.3.

L'étalonnage en efficacité montré en figure 2.22 est réalisé par l'ajustement des données présentées en figure 2.18, par une fonction dépendante de l'énergie suivant la relation générale exposée en équation 2.16.

5. Dans notre cas, environ 14 heures de décroissance sont laissés entre la fin de l'irradiation et les premiers comptages par spectrométrie γ

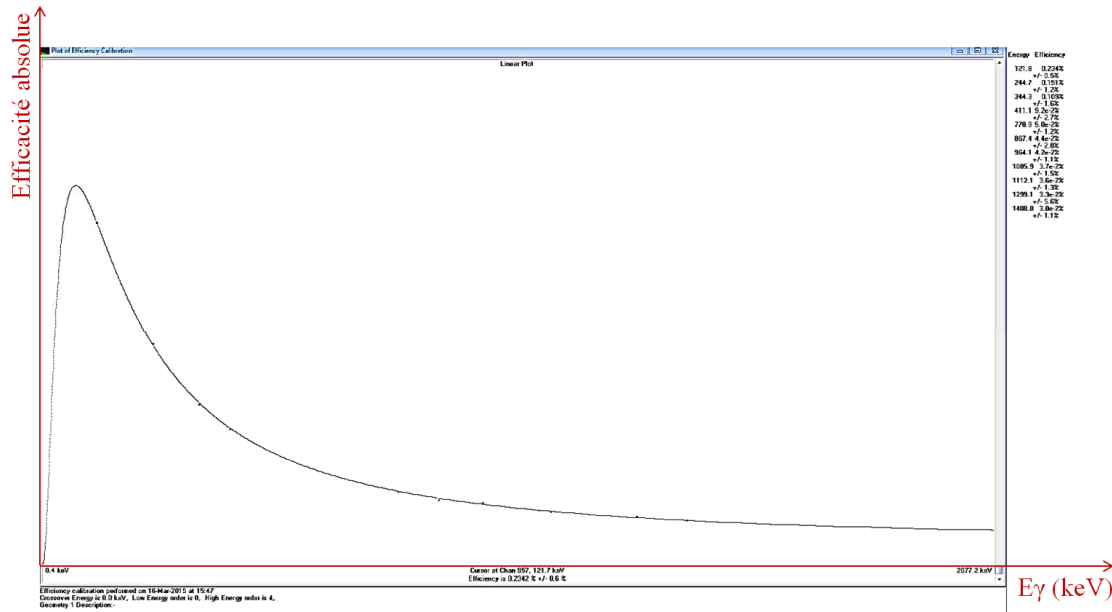


FIGURE 2.22 – Ajustement réalisé par le logiciel Fitzpeaks pour l'étalonnage en efficacité.

$$\varepsilon(E) = \exp[c_1 + \ln(E) * c_2 + \ln(E)^2 * c_3 \dots] \quad (2.16)$$

Après développement de l'équation 2.16, l'équation 2.17 peut être déduite.

$$\varepsilon(E) = C_1 * E^{c_2} * E^{2*c_3} \dots \quad (2.17)$$

Ce type d'expression est aussi mentionnée dans l'article de A. Svec publié en 2008 [140], proposant une expression analytique pour l'ajustement des courbes d'efficacité pour les spectromètres γ .

Après avoir appliqué l'étalonnage en énergie et l'étalonnage en efficacité au spectre obtenu, le logiciel Fitzpeaks peut initier le calcul d'activité. Les valeurs d'activités qui nous intéressent sont celles ramenées au temps de fin d'irradiation t_{EOB} . La date et l'heure de fin d'irradiation sont renseignées dans le logiciel Fitzpeaks ainsi que t_0 , le moment de départ d'acquisition du spectre. Une bibliothèque est constituée par l'utilisateur et contient la période radioactive du radionucléide recherché, l'énergie et l'intensité du γ émis [52],[136]. Grâce à cette librairie, Fitzpeaks pourra identifier le pic correspondant à l'énergie du gamma émis par le radionucléide E_γ . L'intensité d'émission de ce gamma I_γ ainsi que le nombre de coups présents dans le pic N_{coups} , permettra de remonter à l'activité du radionucléide durant l'acquisition du spectre.

Les données issues du spectre sont ensuite ajustées par une fonction gaussienne couplée, si nécessaire, à une fonction exponentielle pour définir une ou les deux extrémités du pic, en utilisant une méthode des moindres carrés. Nous avons décidé

de contrôler manuellement chaque ajustement de manière à évaluer la qualité de celui-ci.

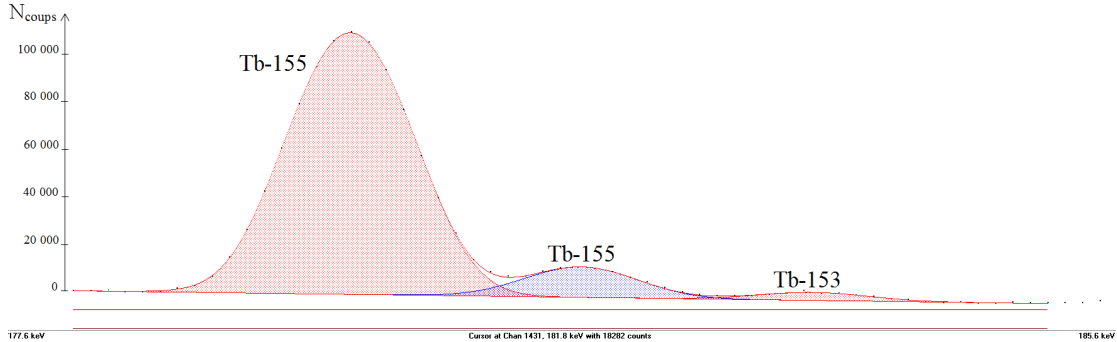


FIGURE 2.23 – Ajustement sur le nombre de coups obtenu suite à la décroissance du Tb-155 et Tb-153, réalisé par le logiciel Fitzpeaks.

L'aire de chaque pic est calculée par intégration de l'ajustement sur le nombre de coups et soustraction du bruit de fond défini par une ligne continue le long de la base du pic, comme montré en figure 2.23. Cette figure montre un ajustement réalisé sur deux pics correspondant aux émissions γ du Tb-155 à 180.1 keV (7.45 (5) %) et 181.7 keV (0.422 (5) %) [52] et du Tb-153 à 183.5 keV (0.94 (7) %) [52] après un comptage de 2.5 jours⁶. Ces ajustements sont facilités par des comptages suffisamment longs afin d'obtenir une bonne statistique pour les radionucléides ayant une durée de vie supérieure à 24 heures.

Dans le cas où un même radionucléide émet plusieurs γ , l'activité obtenue pour chaque γ est contrôlée manuellement. Après vérification de la bonne concordance des valeurs d'activités, il est fourni à Fitzpeaks une bibliothèque complète contenant les énergies et intensités de l'ensemble des γ émis par le radionucléide, pouvant être utilisés pour le calcul de la moyenne pondérée de l'activité. Le calcul est explicité par la relation 2.14.

Il est à noter que Fitzpeaks rejettera automatiquement le radionucléide si le temps entre la fin de l'irradiation et le départ du spectre est supérieur à 20 fois sa période.

Les valeurs d'activités obtenues permettent la détermination des valeurs de sections efficaces expérimentales, par la résolution de l'équation 2.4.

2.5 Les taux de production

A partir des données de sections efficaces, il est possible d'estimer le taux de production du radionucléide produit en terme d'activité par nombre de particules incidentes (Bq/ μ A.h). L'activité est d'autant plus grande que le nombre de noyaux

⁶. Tb-155 et Tb-153 ont des périodes radioactives de, respectivement, 5.32 (6) jours et 2.34 (1) jours

cibles est grand. Dans ce cas, une cible épaisse est utilisée. La section efficace doit alors être intégrée sur l'épaisseur de matériau cible traversée par le projectile, au cours de laquelle l'énergie du projectile évolue. Ce calcul aboutit au "taux de production en cible épaisse" (Thick Target Yield (TTY), internationalement) qui correspond à un taux de production intégré sur la gamme en énergie du projectile $[E_{min}; E_{max}]$.

Il est défini par l'équation 2.2 présentée en partie 2.1.2 et que l'on rappelle ci-dessous.

$$\text{Act (TTY)} = \Phi \cdot \chi \cdot \frac{N_a \cdot \rho}{A} (1 - \exp(-\lambda \cdot t_{irr})) \int_{E_{min}}^{E_{max}} \frac{\sigma(E)}{\frac{dE}{dx}} dE$$

Avec, dans le cas du calcul du taux de production,

- Φ , le flux de particules (particules.s⁻¹) pour une intensité de 1 μ A sur une heure
- t_{irr} , le temps d'irradiation fixé à une heure (s)

2.5.1 Les étapes de calcul d'un taux de production en cible épaisse

Pour calculer ce taux de production intégré, un programme a été développé durant la thèse de E. Garrido [112]. Ce programme réalise, dans un premier temps, un ajustement de la section efficace de production à partir de valeurs issues des bases de données expérimentales, ou de valeurs théoriques. L'ajustement est réalisé en utilisant la méthode des splines cubiques décrite en [141]. Les valeurs de perte d'énergie sont déterminées par le logiciel SRIM [120]. Un fichier d'entrée est renseigné en amont afin de fournir tous les paramètres décrits dans la relation 2.2, nécessaires au calcul. Le terme intégral composant l'équation 2.2 est déterminé par la méthode des trapèzes. Les valeurs des taux de production en cible épaisse données par ce programme ont été validées par comparaison aux données disponibles sur le site de l'IAEA [114] pour les réactions moniteurs.

Sur la figure 2.24 est présenté l'exemple de ce calcul de production en utilisant les valeurs de sections efficaces recommandées par l'IAEA pour la réaction $\text{Ti-nat}(d,x)\text{V-48}$, jusqu'à 50 MeV.

A partir de ces valeurs recommandées est réalisé un ajustement, représenté en ligne continue rouge sur la même figure. Sur cette gamme d'énergie, allant de l'énergie seuil (ici 0 MeV) à 49.1 MeV, le programme a calculé le taux de production en cible épaisse associé, représenté en ligne continue noire. Ce taux de production est comparé avec celui calculé et recommandé par l'IAEA, obtenu à partir des valeurs de section efficace recommandées du V-48. Nous observons un bon accord entre les valeurs calculées par l'IAEA et celle que nous avons obtenues,

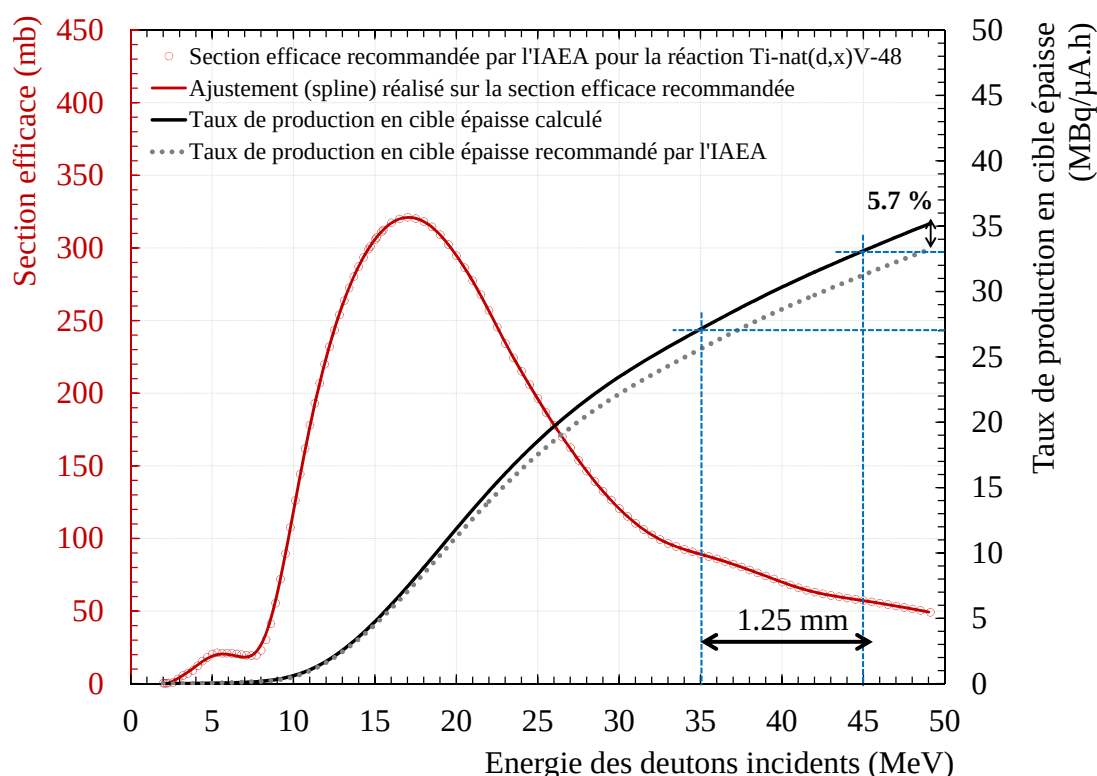


FIGURE 2.24 – Taux de production en cible épaisse pour la réaction $Ti\text{-}nat(d,x)V\text{-}48$. Comparaison entre le programme de calcul développé au cours de la thèse de E. Garrido [112] et les valeurs recommandées par l'IAEA.

avec écart maximal de 5.7 %. Cet écart peut provenir de l'ajustement des valeurs de sections efficaces, de la méthode d'intégration utilisée ainsi que des valeurs de perte d'énergie linéique.

2.5.2 L'interprétation d'une courbe de taux de production en cible épaisse

La figure 2.24 montre qu'une valeur de 33 MBq/μA.h est obtenue si une cible de Ti-nat est irradiée avec des deutons d'énergie incidente 45 MeV et que cette cible est assez épaisse pour qu'en sortie de cette cible, l'énergie cinétique des deutons soit équivalente ou inférieure au seuil de la réaction étudiée.

Dans cet exemple, les particules doivent être totalement arrêtées dans la cible pour pouvoir profiter de l'ensemble de la section efficace de production et obtenir cette valeur d'activité. Si des deutons arrivent avec une énergie de 45 MeV sur une cible de Ti-nat de 1.25 mm d'épaisseur, alors ils quitteront cette cible avec une énergie cinétique de 35 MeV, d'après les simulations réalisées avec le logiciel SRIM [120]. La valeur du taux de production à 45 MeV est de 33 MBq/μA.h et à 35 MeV elle est de 27 MBq/μA.h. Alors avec une énergie d'entrée de 45 MeV

et une épaisseur cible de 1.25 mm, l'activité produite en V-48 dans le Ti-nat sera égale à $33 - 27 = 6 \text{ MBq}/\mu\text{A.h}$.

2.6 La notion d'activité spécifique

L'activité spécifique est la mesure de l'activité du radionucléide d'intérêt par rapport à la masse des isotopes du même élément se trouvant dans l'échantillon. L'activité spécifique est généralement exprimée en terme d'activité par unité de masse : Ci/mol, Ci/g, Bq/mol, Bq/g ou encore MBq/nmol (voir équation 2.18).

$$\text{Activité spécifique} = \frac{Act_{\text{isotope d'intérêt}}}{m_{\text{isotopes du même élément}}} \quad (2.18)$$

Si les seuls atomes présents dans l'échantillon sont ceux du radionucléide d'intérêt alors l'activité spécifique est maximale. Cependant, il se peut qu'il y ait dans le produit final de petites quantités d'atomes du même élément ou d'élément ayant un comportement chimique analogue au radionucléide d'intérêt. Dans ce cas, la valeur de l'activité spécifique diminue.

L'activité spécifique d'un radionucléide pour le radiomarquage et pour le radiopharmaceutique est importante dans la détermination de son effet chimique et/ou biologique sur le système sur lequel il est amené à agir [142].

En effet, il y aura compétition pour l'accès aux sites de marquage des traceurs entre le radioisotope d'intérêt et les autres isotopes du même élément présent dans la solution. Ces éléments ne permettant pas d'obtenir les mêmes effets que ceux engendrés par le radioisotope d'intérêt, certains traceurs seront marqués mais inefficaces.

Dans le cas d'une activation neutronique et de réactions (n,γ) ou (n,xn) , l'élément constituant la cible est le même que l'élément du radionucléide d'intérêt obtenu. Par exemple, le rhénium-186 est obtenu en réacteur par irradiation de rhénium-185 par des neutrons via la réaction $\text{Re-185}(n,\gamma)$ [143],[144],[145],[146]. Le radionucléide produit n'est pas chimiquement dissociable de la cible et si aucune séparation en masse des éléments n'est réalisée, l'activité spécifique du produit résultant de cette irradiation sera faible. En cyclotron, il est possible d'atteindre de bien meilleures activités spécifiques puisque l'utilisation de particules chargées permet la production d'un radioisotope dont l'élément chimique est différent de celui composant la cible utilisée pour le produire.

2.7 La comparaison avec les modèles théoriques

Il existe encore des réactions pour lesquelles aucunes données relatives à la section efficace n'ont été mesurées expérimentalement. Il est possible de prédire le comportement de la section efficace de production d'un radionucléide par l'utilisation de codes utilisant des modèles théoriques.

2.7.1 La présentation du code TALYS

Durant ce travail de thèse, les valeurs expérimentales d'intérêt ont été systématiquement comparées avec les prédictions du code TALYS. TALYS est un programme pour la simulation de réactions nucléaires induites par des neutrons, protons, deutons, tritons, hélium-3, particules α ou photons γ sur une cible de numéro atomique Z allant de 3 (lithium) à 110 (darmstadtium) [110]. Il intègre de nombreux modèles théoriques permettant de prévoir le comportement de différentes observables, dont les valeurs de sections efficaces de production de radionucléides, en fonction de l'énergie de la particule incidente (qui peut aller de 1 keV à 1 GeV). On retrouve l'architecture de TALYS et les différents modèles qui le composent sur la figure 2.25. Les mécanismes nucléaires présentés dans le chapitre précédent en partie 1.3.1.1, y sont présents. Le code TALYS peut fonctionner avec peu de paramètres en fichier d'entrée puisque des modèles théoriques sont définis par défaut. Il suffit alors d'entrer le type de particule incidente, son énergie en MeV et l'élément chimique constituant la cible avec sa masse atomique A ⁷.

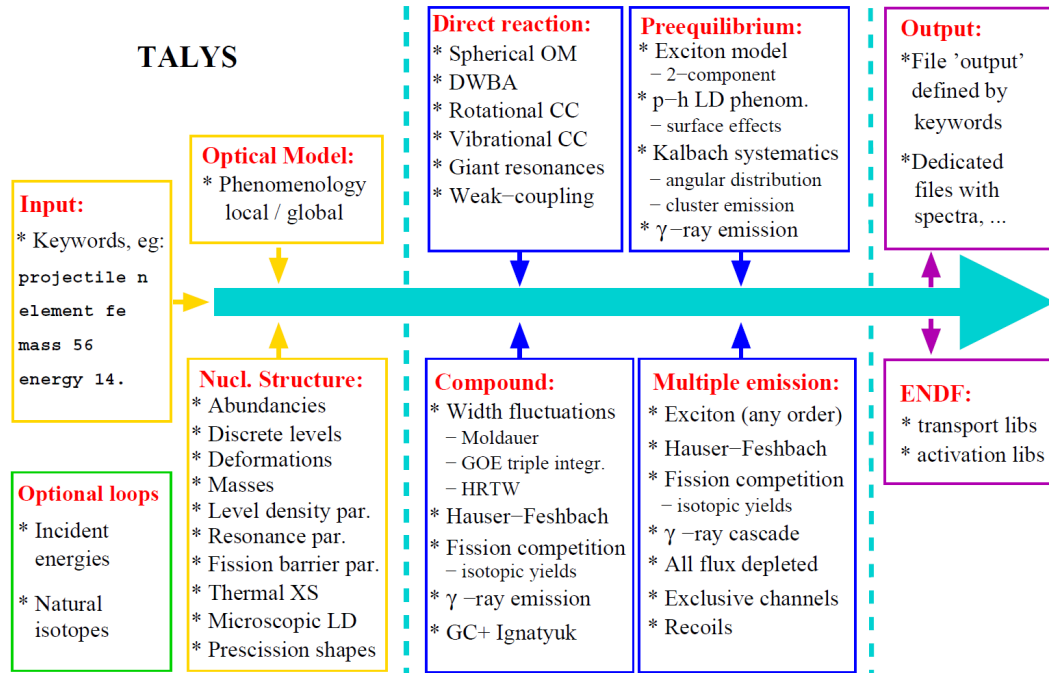


FIGURE 2.25 – Schéma de la structure de TALYS.

Il existe plusieurs versions de ce code, et il est toujours en phase de développement. Les résultats du code TALYS présentés dans la suite de ce manuscrit sont basés sur la dernière version, TALYS 1.6, disponible depuis décembre 2013 [111]. Le manuel d'utilisation du code TALYS [111] réfère et détaille tous les modèles

7. Si la cible est constituée d'un matériau d'abondance naturelle, la masse atomique est égale à 0.

inclus dans le code et précise quels sont les modèles utilisés par défaut lorsque aucun modèle théorique n'est spécifié dans le fichier d'entrée.

2.7.2 Les modèles étudiés

Le nombre de modèles théoriques inclus dans TALYS pour décrire les réactions nucléaires étant très large, notre étude s'est focalisée sur les modèles de potentiel optique pour la diffusion nucléon-noyau, les modèles de pré-équilibre qui apparaît lorsque l'énergie des particules incidentes est supérieure à 10 MeV et les modèles de densité de niveaux. Ces modèles ont une influence forte pour l'observable que l'on étudie (σ) et dans la gamme d'énergie où l'on travaille.

2.7.2.1 Le modèle optique

Le modèle optique [147] est une approche de la diffusion nucléon-noyau dans laquelle le nucléon incident interagit avec un potentiel complexe représentant son interaction avec l'ensemble des nucléons qui constituent le noyau cible : c'est la mécanique quantique qui décrit ce phénomène. Le projectile est décrit comme une fonction d'onde partiellement absorbée et partiellement réfractée par le potentiel représentant le noyau cible. Cela permet de déterminer la section efficace totale d'interaction du projectile avec le noyau. La difficulté du modèle optique consiste, pour une cible donnée et un projectile avec une énergie donnée, à connaître le potentiel complexe qui, introduit dans l'équation de Schrödinger, reproduit les observables expérimentales.

Dans le code TALYS, cinq modèles optiques sont disponibles pour les réactions induites par des deutons comme projectiles [148], [149], [150], [151], [152] et cinq modèles pour les réactions induites par des particules α [111], [153], [154]. Il n'y a qu'un seul modèle optique disponible dans le cas de simulations mettant en jeu des protons comme projectiles [155].

2.7.2.2 La densité de niveaux

Une particule peut occuper un certain nombre d'états à différentes énergies. Toutes les particules ont les mêmes niveaux d'énergie accessibles et plusieurs peuvent se trouver dans le même état sous réserve de respecter le principe d'exclusion de Pauli.

Le code TALYS contient trois modèles phénoménologiques et trois modèles microscopiques [156] pour décrire la densité de niveaux.

2.7.2.3 Le pré-équilibre

Dans notre domaine d'énergie, les réactions de pré-équilibre sont présentes. Dans ce cas, suite à la collision d'un projectile avec un noyau cible, le système

créé émet des particules avant de parvenir à une situation d'équilibre où l'énergie du système est répartie équitablement entre les nucléons. C'est la phase de pré-équilibre. Celle-ci apparaît lorsque l'énergie des projectiles est supérieure à la dizaine de MeV [147].

Quatre modèles sont inclus dans le code TALYS, dont trois sont basés sur le modèle de l'exciton [157], [158], [159] et un sur le "multi-step process" [160].

2.7.3 Les modèles par défaut

Le modèle optique théorique sera différent qu'il s'agisse d'un projectile proton, deuton ou α . Dans le cas du proton, un modèle unique est disponible dans le code dont les paramètres sont issus de l'article de A.J. Koning et J.P. Delaroche [155]. Pour les deutons, le modèle théorique utilisé par défaut concernant le modèle optique est celui publié par Watanabe [148], [161]. Lorsque des particules α sont utilisées comme projectiles, le modèle inclus par défaut est celui publié par McFadden et Satchler en 1966 [162].

Le modèle de pré-équilibre par défaut est le même quelque soit le projectile. C'est le modèle de l'exciton à deux composantes décrit dans l'étude récente de A.J. Koning et M.C. Duijvestijn [163].

Pour la densité de niveaux, le modèle inclus par défaut dans le code est le modèle du gaz de Fermi [164].

Les modèles inclus par défaut ont été choisis en fonction de leur capacité à reproduire au mieux l'ensemble des données disponibles pour toutes les gammes en énergie, masses et projectiles accessibles par TALYS. Dans cette thèse, nous nous concentrons sur les particules chargées, dans la gamme d'énergie 0-70 MeV.

2.7.4 Les modèles dits ajustés

Il existe souvent des différences notables entre les données expérimentales de sections efficaces, dans la gamme d'énergie dans laquelle nous travaillons, et les résultats issus du code TALYS en utilisant les modèles inclus par défaut. Il nous a semblé probable qu'un jeu de modèles différents à ceux inclus par défaut puisse permettre une meilleure description de nos observables. Dans cet objectif, une étude a été réalisée pour déterminer une combinaison de modèles théoriques, déjà inclus dans le code TALYS, décrivant les trois observables décrites aux paragraphes 2.7.2.1, 2.7.2.2 et 2.7.2.3, permettant une meilleure représentation des données de sections efficaces de production de noyaux par interaction de particules légères chargées sur la gamme 0-70 MeV. Différentes combinaisons de modèles théoriques ont été testées pour chaque type de projectile étudié durant cette thèse : protons, deutons et particules α [165] [166].

Dans le cas des deutons utilisés comme projectiles, le modèle optique décrit dans la publication de Han et al. [151], montre une meilleure reproduction des

données expérimentales. Pour les particules α , le modèle décrit par Demetriou et al. [154] donne les meilleurs résultats. Cette déduction a été faite suite à des simulations réalisées sur des matériaux de masse allant du titane au thorium pour les deutons et du titane au bismuth pour les particules α , en utilisant les données disponibles dans la littérature.

Pour les trois types de projectiles chargés utilisés durant cette thèse - protons, deutons, particules α - le même modèle de pré-équilibre et de densité de niveaux ont été identifiés comme permettant une meilleure représentation des données expérimentales. Il s'agit, dans le cas du modèle de pré-équilibre, du modèle de l'exciton avec une probabilité de collision basée sur un modèle optique, résumé dans le manuel de TALYS [111] et détaillé dans la référence [163]. Dans le cas du modèle de densité de niveaux, un des trois modèles microscopiques s'est révélé plus à même de prédire le comportement des sections efficaces mesurées : le modèle de densité microscopique issu des tables d'Hilaire, développé dans la référence [167].

Lors de la comparaison avec les données expérimentales, une simulation TALYS avec les modèles inclus par défaut a systématiquement été réalisée et sa représentation est appelé "TALYS 1.6 Default" dans les figures. Les résultats issus de la combinaison de modèles obtenue, permettant de mieux reproduire les données expérimentales que ceux définis par défaut dans la gamme 0-70 MeV pour des protons, deutons et particules α comme projectiles sont montrés sous la référence "TALYS 1.6 Adj." dans les figures présentées dans la suite de ce manuscrit.

La comparaison entre les résultats de TALYS 1.6 Adj. et TALYS 1.6 Default est montrée en figure 2.26 dans le cas de protons utilisés comme projectiles sur une cible de nickel naturel et de thorium naturel et en figure 2.27 dans le cas d'un faisceau de deutons envoyé sur une cible de nickel et de tungstène d'abondance naturelle. La figure 2.28 montre des résultats dans le cas de la réaction d'un faisceau de particules α avec du cuivre et du cadmium d'abondances naturelles.

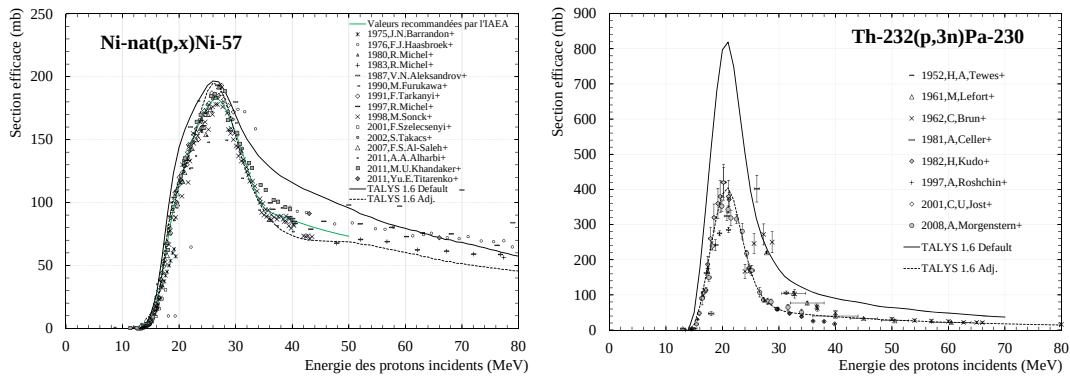


FIGURE 2.26 – Comparaison des résultats de TALYS 1.6 Adj. et TALYS 1.6 Default pour les sections efficaces liées aux réactions $\text{Ni-nat}(p,x)\text{Ni-57}$ (à gauche) et $\text{Th-232}(p,3n)\text{Pa-230}$ (à droite).

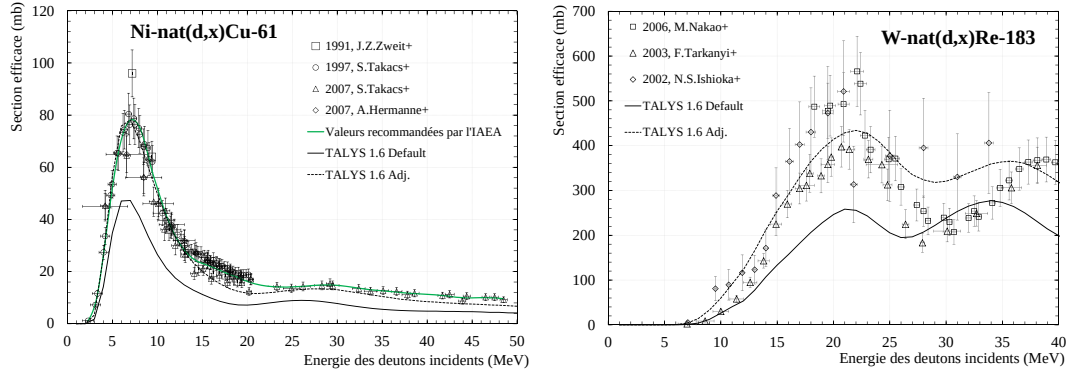


FIGURE 2.27 – Comparaison des résultats de TALYS 1.6 Adj. et TALYS 1.6 Default pour les sections efficaces liées aux réactions $\text{Ni-nat}(d,x)\text{Cu-61}$ (à gauche) et $\text{W-nat}(d,x)\text{Re-183}$ (à droite).

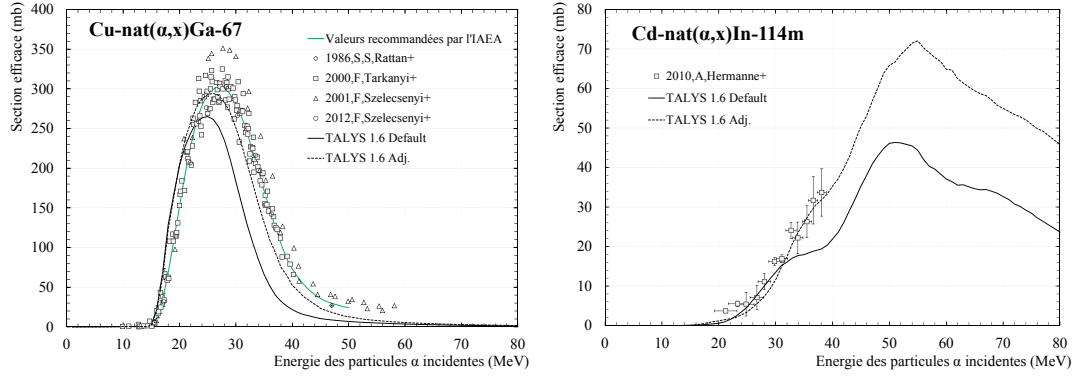


FIGURE 2.28 – Comparaison des résultats de TALYS 1.6 Adj. et TALYS 1.6 Default pour les sections efficaces liées aux réactions $\text{Cu-nat}(\alpha,x)\text{Ga-67}$ (à gauche) et $\text{Cd-nat}(\alpha,x)\text{In-114m}$ (à droite).

2.8 Conclusion

Dans ce chapitre, le dispositif expérimental mis en place au cyclotron ARRO-NAX pour la détermination de sections efficaces de production de radionucléides a été présenté. Les outils nécessaires à l'extraction et l'analyse des données expérimentales ont été explicités. Après la détermination d'une section efficace, le taux de production en cible épaisse (ou intégré) du radionucléide étudié est extrait. L'analyse se poursuit, par une comparaison des données avec les modèles théoriques inclus dans le code de simulation TALYS.

La maîtrise de l'ensemble de ces outils est indispensable à la détermination de valeur de sections efficaces expérimentales de qualité que ce soit pour le radionucléide d'intérêt ou pour quantifier les autres radionucléides provenant de réactions parasites. Elles permettent d'optimiser les paramètres d'irradiation et notamment de définir l'énergie des particules incidentes. Ceci dans le but de minimiser voire d'éviter la production de contaminants notamment vis à vis des isotopes du même

élément qui pourraient être produits et avoir une conséquence sur l'activité spécifique du produit final. Ces conditions peuvent également être adaptées à l'usage faite du radionucléide, comme exposé dans le chapitre 3.

Les émetteurs de positons

Sommaire

3.1	Les isotopes du scandium	82
3.2	L'utilisation du scandium-44 pour le diagnostic	84
3.3	La production du scandium-44	85
3.3.1	Avec un faisceau de protons	86
3.3.2	Avec un faisceau de deutons	86
3.4	L'étude expérimentale de la réaction Ca-44(d,2n)	89
3.4.1	Les caractéristiques de la cible	89
3.4.2	La préparation des cibles	89
3.4.3	La mise en place de l'expérience	91
3.5	Les sections efficaces de production	92
3.5.1	La section efficace de production du Sc-44m	92
3.5.2	La section efficace de production du Sc-44g	93
3.5.3	Les autres radionucléides produits dans la cible	93
3.6	Les taux de production du Sc-44	94
3.6.1	La production du scandium-44g	94
3.6.2	La production du scandium-44m	96
3.7	Les scénarios de production du Sc-44	96
3.7.1	La production de Sc-44g pour l'imagerie TEP conventionnelle utilisant des petites molécules vectrices	97
3.7.2	La production du Sc-44g pour l'imagerie à 3 γ	97
3.7.3	La production du générateur in-vivo Sc-44m/Sc-44g utilisant des anticorps comme vecteurs	99
3.8	Conclusion du chapitre 3	102

Les émetteurs de positons servent en médecine au diagnostic en utilisant la Tomographie par Émission de Positons (TEP) (voir partie 1.2.1.1). Cette technique d'imagerie a rapidement évolué depuis plusieurs années avec l'utilisation du fluor-18. Parmi les autres radionucléides d'intérêt, nous nous intéressons dans cette partie à la production du scandium-44. En plus d'être un émetteur de positons, il émet, lors de sa décroissance et dans un temps très court, un photon γ d'énergie 1157 keV avec un rapport d'embranchement de 99.9 % permettant son utilisation pour une technique d'imagerie innovante basée sur la détection de 3

Ca-40	Ca-42	Ca-43	Ca-44	Ca-46	Ca-48
96.94 %	0.647 %	0.135 %	2.09 %	0.004 %	0.187 %

TABLE 3.1 – Composition isotopique du calcium naturel.

photons γ , développée au laboratoire SUBATECH. Ce chapitre montre d'abord l'intérêt de certains isotopes du scandium en médecine puis se focalise sur l'utilisation du scandium-44 dans un but diagnostique. Parmi les différentes voies de production conduisant à la génération du scandium-44, celles utilisant une cible de carbonate de calcium sont étudiées dans ce chapitre et les premières données sur la production du Sc-44 à partir d'un faisceau de deutons, sont présentées. Enfin, différents scénarios pour la production du Sc-44 sont étudiés en fonction de l'utilisation que l'on souhaite avoir de cet isotope. Pour chaque scénario, la meilleure voie de production est déterminée.

Ces données ont été publiées dans le journal "Physics in Medicine and Biology" en juillet 2015 [168].

3.1 Les isotopes du scandium

Le scandium de numéro atomique 21 appartient au groupe des métaux de transition et compte 26 isotopes connus à ce jour [136] de la masse 36 à la masse 61. Parmi les isotopes du scandium, seul le scandium-45 est stable. Les données nucléaires liées aux isotopes radioactifs du scandium sont particulièrement intéressantes puisqu'ils peuvent être produits suite à l'irradiation du titane, matériel très utilisé dans les domaines du nucléaire et de l'aérospatial [169].

Le scandium est un élément pouvant être utilisé en médecine et particulièrement intéressant pour les applications théranostiques, présenté en partie 1.2.3. En effet, le scandium-47 est d'intérêt pour la thérapie alors que le scandium-43 et le scandium-44 peuvent être utilisés pour l'imagerie TEP. Le scandium-47 est un émetteur β^- à 100 % de période radioactive 3.3492 (6) jours [52] qui décroît sur le Ti-47 (stable). Associé à cette décroissance, un unique γ intense (68 %) d'énergie 159 keV est émis (voir figure 3.1), détectable par Tomographie d'Emission Mono-Photonique (TEMP/SPECT). Ce radioisotope du scandium peut être produit en réacteur [90].

Le scandium-43, avec une période radioactive d'environ 4 heures (voir figure 3.2), est un émetteur β^+ d'intérêt pour la Tomographie par Émission de Positons (TEP). En utilisant une cible de calcium enrichi en Ca-43, la production du Sc-43 devient coûteuse puisque le calcium-43 n'est présent qu'à hauteur de 0.1 % dans le calcium naturel (voir table 3.1). Le Sc-43 peut aussi être obtenu par l'irradiation d'une cible de Ca-40 ou calcium naturel par des particules α .

Le scandium-44 dans son état fondamental, noté Sc-44g ($T_{1/2} = 3.97$ (4) h [52]) est un émetteur CE/ β^+ à 100 % qui décroît sur le Ca-44 (stable) en émettant

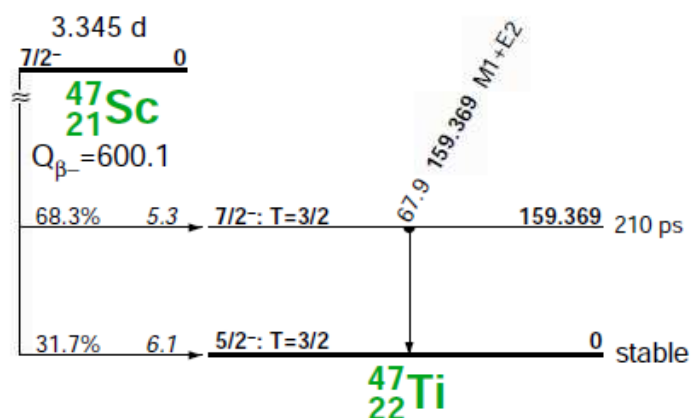


FIGURE 3.1 – Schéma de décroissance du scandium-47.

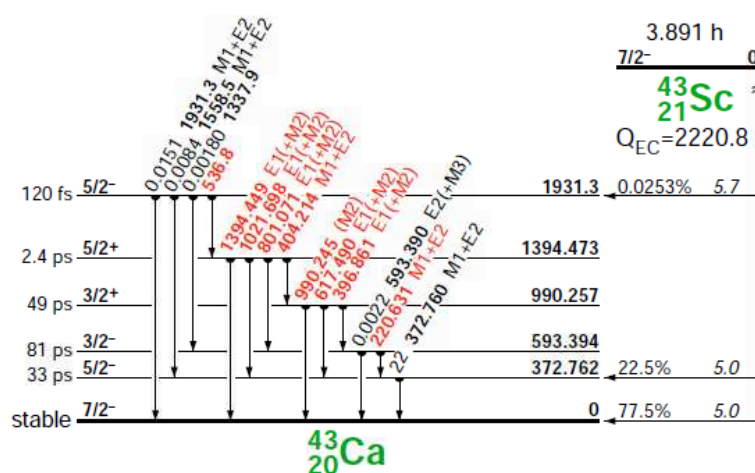


FIGURE 3.2 – Schéma de décroissance du scandium-43.

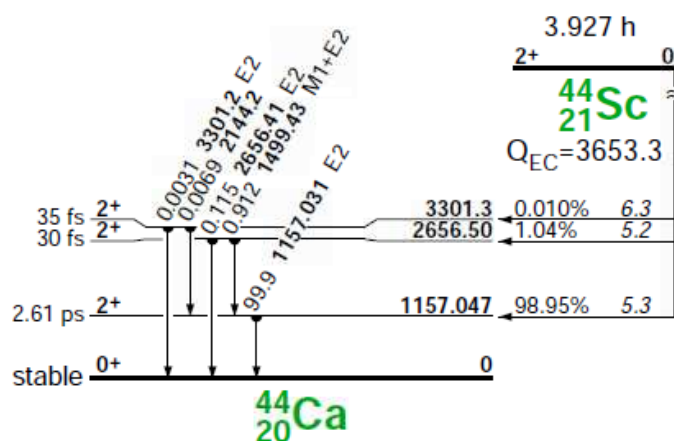


FIGURE 3.3 – Schéma de décroissance de l'état fondamental du scandium-44.

une unique et intense raie gamma à 1157 keV [52] (voir figure 3.3) utilisée pour déterminer son activité par spectrométrie γ . C'est cette émission β^+ et cette raie γ qui font du scandium-44g un élément d'intérêt pour l'imagerie à 3 γ .

Ce radioisotope peut être produit par un système de générateur Ti-44/Sc-44 [170] mais aussi directement par l'irradiation d'une cible enrichie en calcium-44 [90], [171].

3.2 L'utilisation du scandium-44 pour le diagnostic

La TEP Comme mentionné précédemment, le scandium-44 est un radioisotope d'intérêt pour la TEP. Il est complémentaire à d'autres radionucléides utilisés pour la TEP puisque sa période radioactive est située entre celle du Ga-68 (67.71 minutes) et celle du Cu-64 (12.701 heures).

L'imagerie à trois γ Associé à la décroissance du Sc-44g, un γ à 1.157 MeV est émis en même temps avec un rapport d'embranchement supérieur à 99.9 % (voir figure 3.3). Ce γ peut être utilisé additionnellement aux deux γ émis à 511 keV résultant de l'annihilation du positon, dans la nouvelle technique d'imagerie médicale, appelée imagerie à 3 γ , développée au laboratoire SUBATECH. Le but de cette technique est de déterminer, événement par événement, la localisation de l'émetteur en trois dimensions comme proposé dans l'article de Grigon et al., 2007 [172]. Pour ce faire, il est nécessaire de combiner la ligne de réponse obtenue avec les deux γ émis à 511 keV consécutivement à l'annihilation du positon avec un électron, avec la direction d'arrivée du troisième γ émis par le radioisotope. Cette direction d'arrivée peut être reconstruite à l'aide d'un télescope Compton. Celui-ci permet de construire un cône dont l'axe est défini par les deux premiers points d'interaction du troisième γ avec le télescope Compton. L'angle d'ouverture du cône est, lui, obtenu par l'énergie déposée lors la première interaction de ce photon γ dans le détecteur. Un premier dispositif utilisant du xénon liquide comme milieu de détection a été développé pour montrer la faisabilité de cette nouvelle technique. Ce dispositif a été baptisé XEMIS pour XEnon Medical Imaging System. Des simulations ont montré la possibilité de réduire la dose injectée au patient avec une bonne résolution énergétique (5 % à 511 keV) et spatiale ($< 100 \mu\text{m}$) [173], [174]. Aujourd'hui, un dispositif expérimental est en cours de construction au laboratoire SUBATECH pour l'imagerie du petit animal, sous le nom XEMIS 2.

Le générateur in-vivo Sc-44m/Sc-44g Avec le scandium-44 il est possible de jouer sur la période radioactive de l'isotope par rapport aux caractéristiques du vecteur. La demi-vie de 3.97 heures du Sc-44g est bien adaptée pour l'utilisation, comme vecteur, d'un peptide ou d'une petite molécule avec une distribution rapide

dans le corps humain. Pour des processus biologiques plus longs comme ceux mis en jeu lorsque des anticorps sont utilisés comme vecteurs, l'état métastable du scandium-44, noté Sc-44m, peut être utilisé comme générateur in-vivo de Sc-44g.

En effet, le Sc-44m a une période radioactive de 58.6 (1) h [52] et décroît principalement par transition isomérique (98.80 (7) %) vers son état fondamental, Sc-44g ($T_{1/2} = 3.97$ (4) h) [52] en émettant une raie gamma intense à 271.13 keV [52] (voir figure 3.4). Le Sc-44m décroît à 1.20 (7) % par capture électronique vers le Ca-44, élément stable composant du calcium naturel, en émettant trois raies γ à 1001.85 (1.20%), 1126.08 (1.20%) et 1157.031 keV (1.20 %).

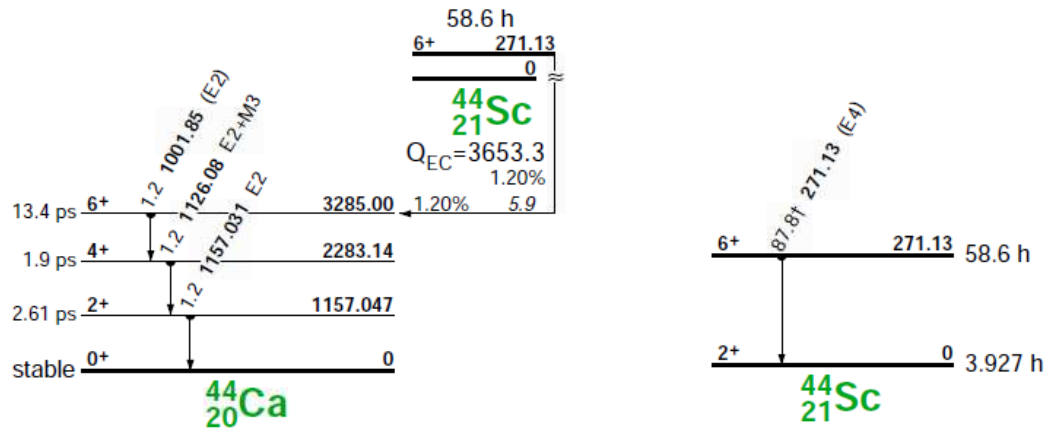


FIGURE 3.4 – Schéma de décroissance de l'état métastable du scandium-44.

La faisabilité de ce générateur in-vivo a été étudiée et un article publié par Huclier-markai et al., en 2014 [175], a montré la stabilité chimique de ce générateur. L'étude a aussi montré que pour une molécule marquée au Sc-44m (dans l'étude, un peptide DOTA), le Sc-44g formé par la décroissance de Sc-44m reste attaché à celle-ci.

De cette façon, les anticorps, qui sont des vecteurs lents à atteindre les cellules cibles, pourront être marqués au Sc-44m qui décroît sur le Sc-44g de période radioactive courte. Le Sc-44g sera présent plus longtemps dans le corps du patient pour permettre le diagnostic.

3.3 La production du scandium-44

L'état métastable du scandium-44, le Sc-44m, ne peut pas être produit à partir de la décroissance du titane-44 [170], [176] puisque le Ti-44 décroît à 100 % vers l'état fondamental, Sc-44g [136]. Le Sc-44m peut être produit simultanément avec le Sc-44g par interaction de particules chargées sur une cible contenant du calcium-44. Ce chapitre s'intéresse à l'étude de la production du scandium-44 en utilisant une cible de carbonate de calcium enrichie en Ca-44.

3.3.1 Avec un faisceau de protons

Des valeurs de sections efficaces sont disponibles dans la littérature pour la production du Sc-44m et du Sc-44g en utilisant des protons et une cible enrichie en calcium-44 [177] [178] ¹[180]. Ces données expérimentales sont reproduites en figure 3.5 (a) pour le Sc-44g et (b) pour le Sc-44m, et comparées avec les résultats des simulations TALYS (version 1.6) [110]. Il existe un bon accord entre les valeurs expérimentales et les résultats du code TALYS et plus particulièrement en utilisant les modèles inclus par défaut.

Sur ces figures 3.5 (a) et (b), sont reproduites les valeurs du taux de production en cible épaisse, en MBq/ μ A.h. A partir des sections efficaces expérimentales [177], [178], [180], et selon la méthode détaillée en chapitre 2 partie 2.5, le taux de production en cible épaisse est calculé. Il s'élève à 23 MBq/ μ A.h pour le Sc-44m si la cible est irradiée avec des protons de 30 MeV sortant de la cible à 4.5 MeV, énergie seuil de la réaction Ca-44(p,n). Il est de 2.7 GBq/ μ A.h pour le Sc-44g, dans les mêmes conditions d'irradiation.

Dans certains cas, les deutons peuvent conduire à des taux de production plus élevés. C'est le cas pour la production du cuivre-64 à partir d'une cible de nickel enrichie en nickel-64 et pour la production du rhénium-186g sur une cible de tungstène enrichie en tungstène-186 [171]. Dans ce dernier cas, un taux de production 3.7 fois plus élevé est obtenu en utilisant des deutons de 17.6 MeV plutôt que des protons comme projectiles, avec la même énergie cinétique [181].

3.3.2 Avec un faisceau de deutons

Afin de déterminer s'il y a un avantage à utiliser des deutons plutôt que des protons pour la production du scandium-44, et devant l'absence, dans la littérature, de données de sections efficaces expérimentales liées à la réaction Ca-44(d,2n), le code TALYS est utilisé. Les résultats issus de ce code sont présentés en figures 3.6 (a) et (b), avec les taux de production en cible épaisse associés.

A partir des valeurs données par TALYS 1.6 Default, le taux de production atteint 65 MBq/ μ A.h pour le Sc-44m et 2.3 GBq/ μ A.h pour le Sc-44g, en irradiant la cible de Ca-44CO₃ par des deutons de 30 MeV, à comparer avec 23 MBq/ μ A.h et 2.7 GBq/ μ A.h, respectivement, en utilisant des protons de même énergie. De ce fait, le ratio Sc-44m/Sc-44g est estimé comme étant 3.3 fois plus élevé en utilisant des deutons plutôt que des protons.

Le but est maintenant d'obtenir des valeurs expérimentales de section efficace de production du Sc-44 en utilisant des deutons comme projectiles sur une cible de Ca-44. A partir de ces données expérimentales, le taux de production en cible épaisse pourra être calculé et être comparé aux données expérimentales existantes pour la réaction Ca-44(p,n).

1. Ces données ont été normalisées par un facteur 0.8 suite à un problème de moniteur [179]

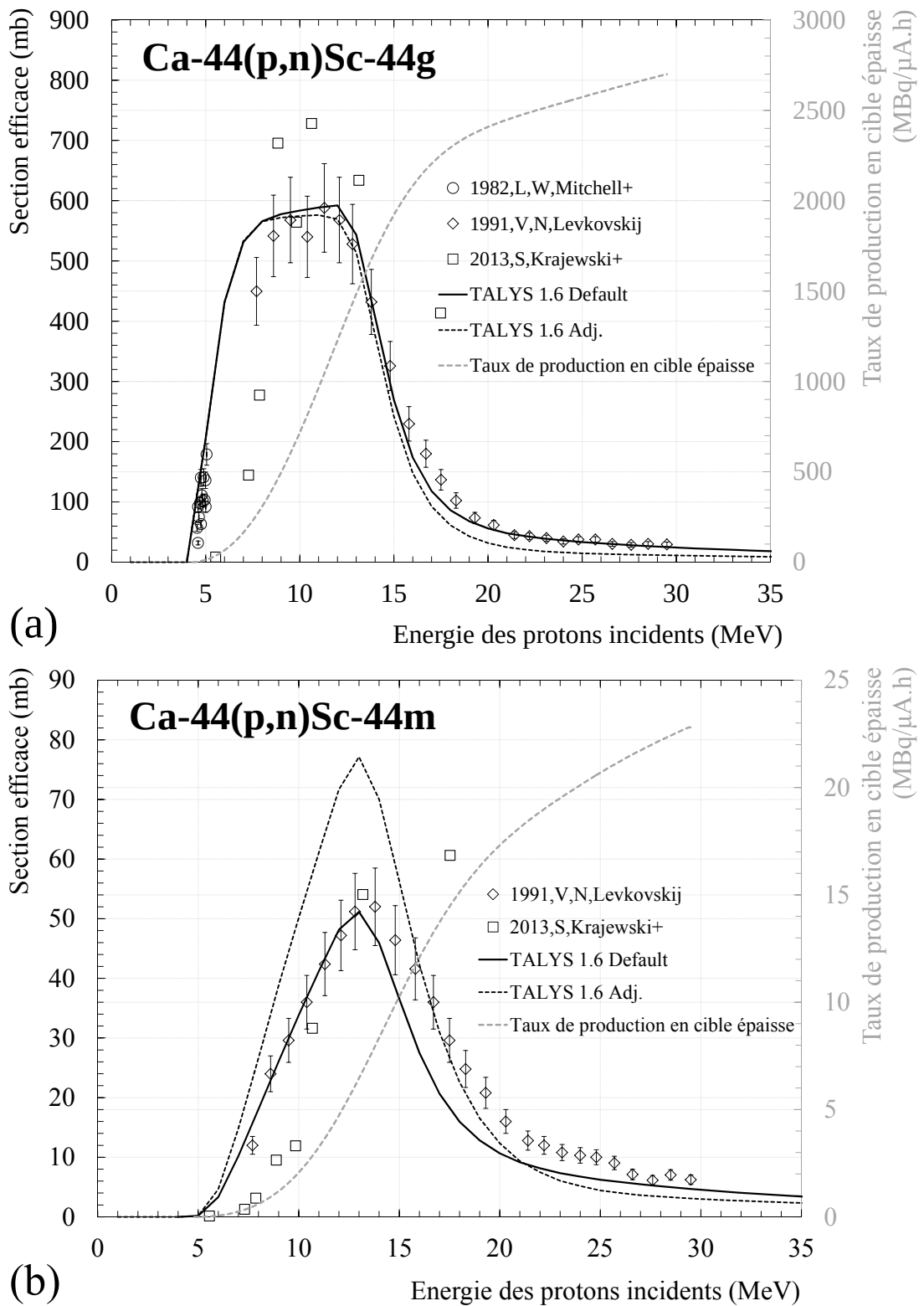


FIGURE 3.5 – Sections efficaces pour la réaction $\text{Ca-44}(p,n)\text{Sc-44g}$ (a) et la réaction $\text{Ca-44}(p,n)\text{Sc-44m}$ (b), comparées avec le code TALYS. Taux de production en cible épaisse associés aux valeurs expérimentales.

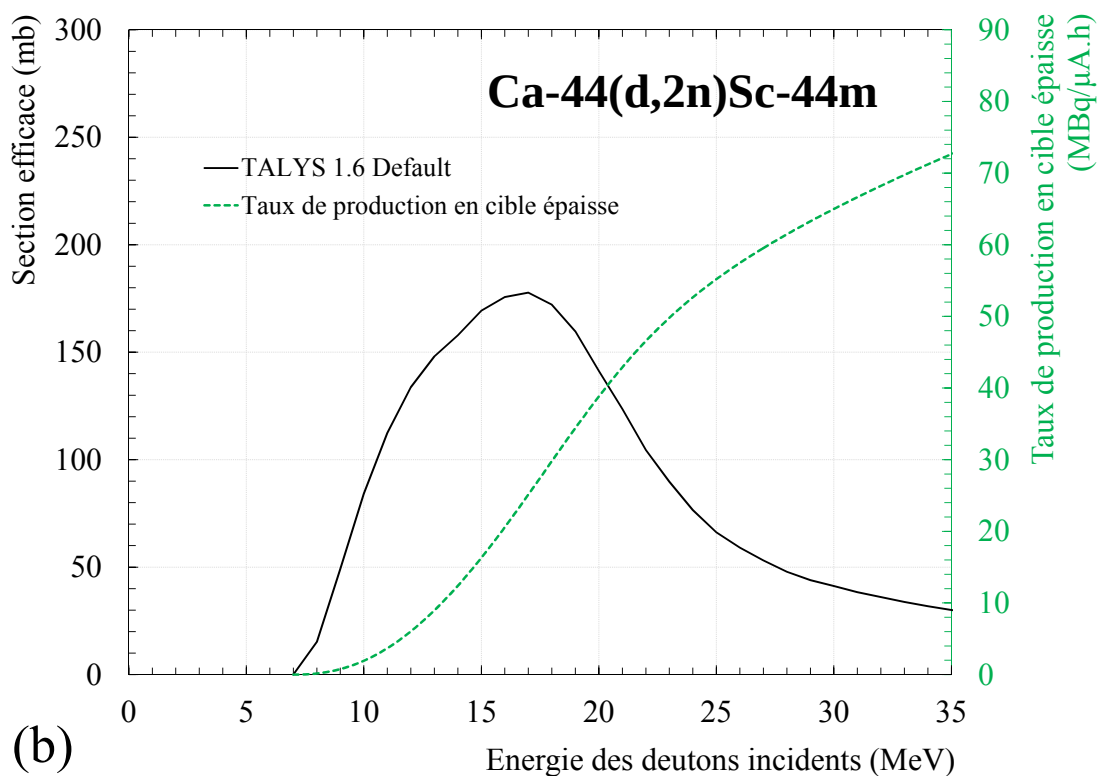
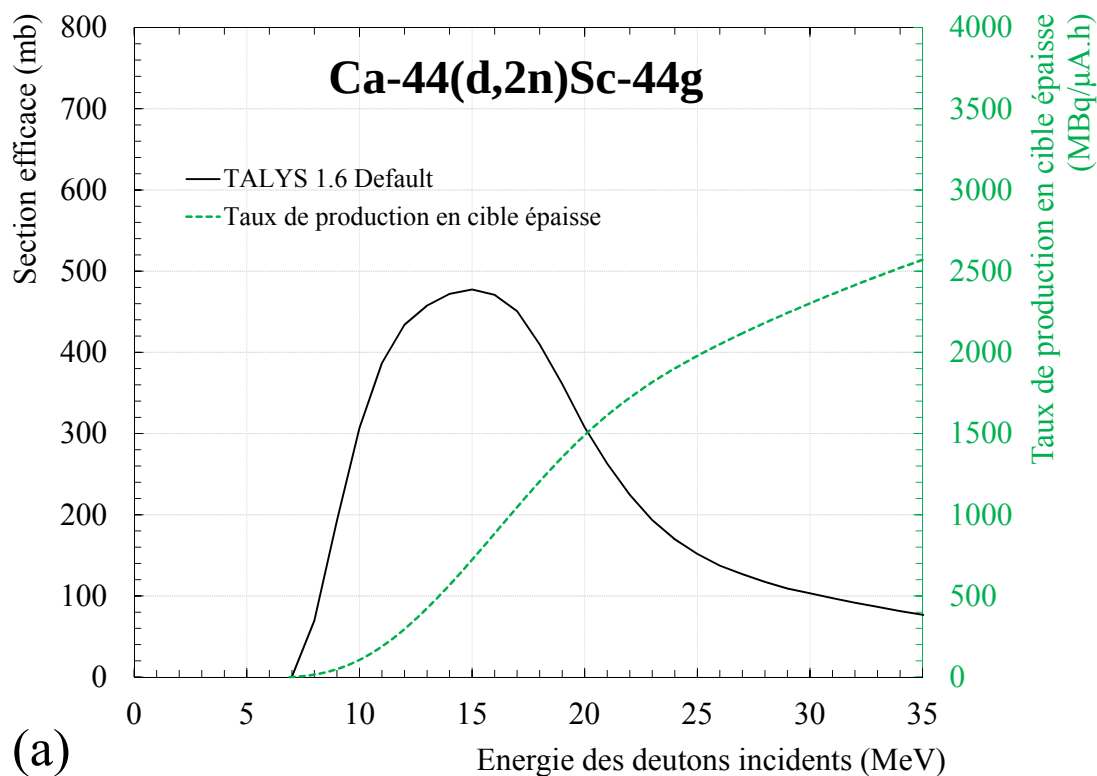


FIGURE 3.6 – Sections efficaces pour la réaction $\text{Ca-44}(d,2n)\text{Sc-44g}$ (a) et $\text{Ca-44}(d,2n)\text{Sc-44m}$ (b) obtenues avec le code TALYS et taux de production en cible épaisse associé.

Ca-40	Ca-42	Ca-43	Ca-44	Ca-46	Ca-48
0.92 %	0.02 %	0.01 %	99.04 %	≤ 0.01 %	0.01 %

TABLE 3.2 – Composition isotopique du carbonate de calcium enrichi en Ca-44.

3.4 L'étude expérimentale de la réaction Ca-44(d,2n)

Des données de section efficace expérimentales sont nécessaires à la bonne estimation du taux de production du Sc-44m et du Sc-44g en utilisant des deutons sur une cible de Ca-44. Elles permettent également d'obtenir des informations sur les contaminants produits afin de limiter/éviter leur production. Parmi les contaminants, nous trouvons le Sc-43, le K-42 et le K-43.

3.4.1 Les caractéristiques de la cible

Le calcium, dans la nature, est principalement présent sous forme de carbonate de calcium CaCO_3 . La composition isotopique du calcium naturel est donnée en table 3.1 [136].

Compte-tenu de la faible proportion en Ca-44 présente dans le calcium naturel (2.09 %), il est nécessaire d'utiliser une cible enrichie en Ca-44. Du carbonate de calcium enrichi en Ca-44 nous a été fourni par la société Chemgas®, sous forme de poudre. La composition isotopique de cette poudre est fournie en table 3.2.

Le calcium-44 compose 99.04 % de la poudre de carbonate de calcium. Le calcium-40 représente la majorité des autres isotopes présents dans la poudre, à hauteur de 0.92 %. Cependant, cette contamination en Ca-40 ne viendra pas interférer avec nos mesures car le scandium-44 ne pourra pas être produit via l'interaction des deutons avec le Ca-40. Les réactions parasites sont celles mettant en jeu le Ca-42 et le Ca-43. Le Sc-44 est produit par la réaction Ca-44(d,2n) mais peut aussi l'être par la réaction Ca-43(d,n). Il en est de même pour la production du Sc-43, qui est possible par les réactions Ca-44(d,3n), Ca-43(d,2n) et Ca-42(d,n). Cependant, le Ca-42 et le Ca-43 sont tous deux présents en faible quantité (respectivement 0.02 et 0.01 %) dans la poudre de carbonate de calcium fournie par la société Chemgas ®(voir table 3.2). Leur contribution peut être négligée aussi bien pour la production du Sc-43 et Sc-44 que pour celle des radioisotopes du potassium : K-42 et K-43.

3.4.2 La préparation des cibles

Cette poudre de carbonate de calcium enrichie en Ca-44 a été envoyée à l'Institut de Physique Nucléaire d'Orsay (IPNO) et plus précisément au groupe CACAO (Chimie des Actinides et Cibles radioActives à Orsay) [182] afin de procéder à la réalisation de cibles d'environ 10 μm d'épaisseur. Le support choisi est une feuille en aluminium de 100 μm d'épaisseur et de 25*25mm² de surface, provenant du

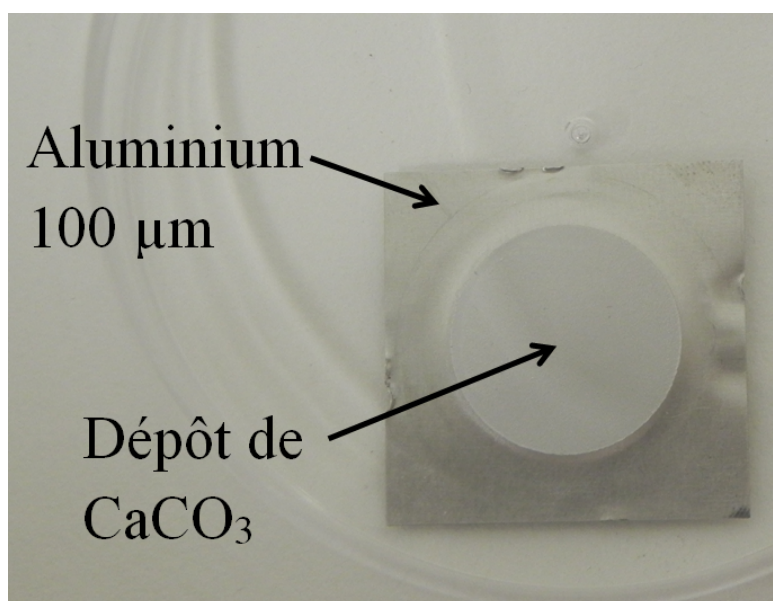


FIGURE 3.7 – Dépôt de CaCO_3 enrichi en Ca-44 , sur une feuille en aluminium de $100\ \mu\text{m}$ d'épaisseur et de surface $25*25\ \text{mm}^2$.

fournisseur GoodFellow [119]. La procédure de préparation des cibles est décrite dans l'article publié en 2014 par Durnez, Petitbon-Thévenet et Fortuna [183]. Les feuilles d'aluminium servant de support ont été préparées pour être suffisamment rugueuses pour assurer la bonne adhésion du dépôt de carbonate de calcium. Avant leur utilisation, ces supports ont été nettoyés à l'alcool isopropylique (ou isopropanol). L'équipement du Centre de Spectrométrie Nucléaire et de Spectrométrie de Masse d'Orsay (France) a été utilisé pour la procédure de centrifugation et sédimentation. Une quantité de 6.53 mg de poudre de carbonate de calcium a été utilisée pour chaque cible. Cette valeur correspond à un dépôt de 5.44 mg avec 20 % de perte durant la procédure. Un millilitre d'un mélange de chloroforme et polystyrène à 17 g/l additionné de deux millilitres d'acétate d'éthyle a été ajouté à la poudre. Ce mélange est placé dans un bain à ultrasons pendant une heure pour produire un composé homogène. Le composé est transféré dans un tube à centrifuger et la feuille en aluminium servant de support est mise en place. Le tube est placé dans la centrifugeuse avec une vitesse de rotation de 3500 tours par minute durant une heure. Une fois le processus de sédimentation complété, la cible est laissée pour polymérisation durant 12 heures. Enfin, la quantité de dépôt du matériau cible est défini par une pesée précise. La figure 3.7 montre l'aspect des cibles obtenues à la fin du processus. Le dépôt est en moyenne de $2.54(12)\ \text{mg.cm}^{-2}$ sur les dix cibles reçues.

Énergie du faisceau incident (MeV)	Intensité moyenne du faisceau (nA)	Énergie Cible 1 CaCO ₃	Énergie Cible 2 CaCO ₃	Énergie Cible 3 CaCO ₃	Énergie Cible 4 CaCO ₃
34.00 (25)	54	33.33 (28)	29.45 (44)	25.11 (54)	21.66 (60)
20.50 (25)	55	19.51 (29)	17.33 (36)	14.91 (44)	12.17 (58)
16.95 (25)	68	10.71 (49)	8.40 (61)		

TABLE 3.3 – Énergies du faisceau de deutons au milieu des cibles de CaCO₃ pour les différents stacks irradiés.

Énergie du faisceau incident (MeV)	Intensité moyenne du faisceau (nA)	Énergie Cible 1 Ti	Énergie Cible 2 Ti	Énergie Cible 3 Ti	Énergie Cible 4 Ti
34.00 (25)	54	32.64 (32)	28.69 (44)	24.24 (54)	20.68 (66)
20.50 (25)	55	18.45 (34)	16.16 (40)	13.60 (48)	10.60 (64)
16.95 (25)	68	8.96 (16)	6.20 (23)		

TABLE 3.4 – Énergies du faisceau de deutons au milieu des moniteurs de titane pour les différents stacks irradiés.

3.4.3 La mise en place de l'expérience

Trois stacks ont été irradiés, avec différentes énergies incidentes du faisceau de deutons : 34.00 (25), 20.50 (25) et 16.95 (25) MeV, pour couvrir la gamme d'énergie de 8 à 34 MeV (voir table 3.3). Ils contenaient un maximum de quatre motifs composés d'une feuille cible de Ca-44 sur laquelle est placée une feuille mince d'aluminium de 20 μm d'épaisseur pour protéger le dépôt, une feuille mince de titane ayant le rôle de moniteur pour utiliser les valeurs recommandées de la réaction Ti-nat(d,x)V-48 et des feuilles d'aluminium servant de dégradeur, de 100 à 500 μm d'épaisseur en fonction de l'énergie à atteindre. L'intensité moyenne du faisceau durant les irradiations était de 54, 55 et 68 nA, respectivement, sur une durée 30 minutes. Le courant traversant la cible a été limité à 7 mW/cm² pour éviter une dégradation de la cible. La composition de chaque stack ainsi que les valeurs en énergies obtenues pour la détermination des sections efficaces de production, calculées au milieu des cibles de CaCO₃, sont montrées en table 3.3. Celles correspondant aux moniteurs de titane sont résumées en table 3.4.

Après l'irradiation, la cible contenant le dépôt de Ca-44 et la protection placée sur ce dépôt sont placées ensemble en comptage au spectromètre γ afin de mesurer l'intégralité de l'activité produite pour la détermination des sections efficaces de production.

3.5 Les sections efficaces de production

Les valeurs de sections efficaces de production déterminées durant ce travail de thèse pour les réactions $\text{Ca-44}(d,x)$ sont présentées sous forme de points rouges sur les figures suivantes. Les données sont comparées avec les résultats du code TALYS qui ont été utilisés en première approche pour estimer l'intérêt potentiel de l'utilisation des deutons comme projectiles.

3.5.1 La section efficace de production du Sc-44m

L'intensité de la raie gamma émise à 271.13 keV (86.7 (3) %) [52] lors de la décroissance du Sc-44m, permet son utilisation en spectrométrie γ pour l'extraction de l'activité produite lors des expériences stacked-foils.

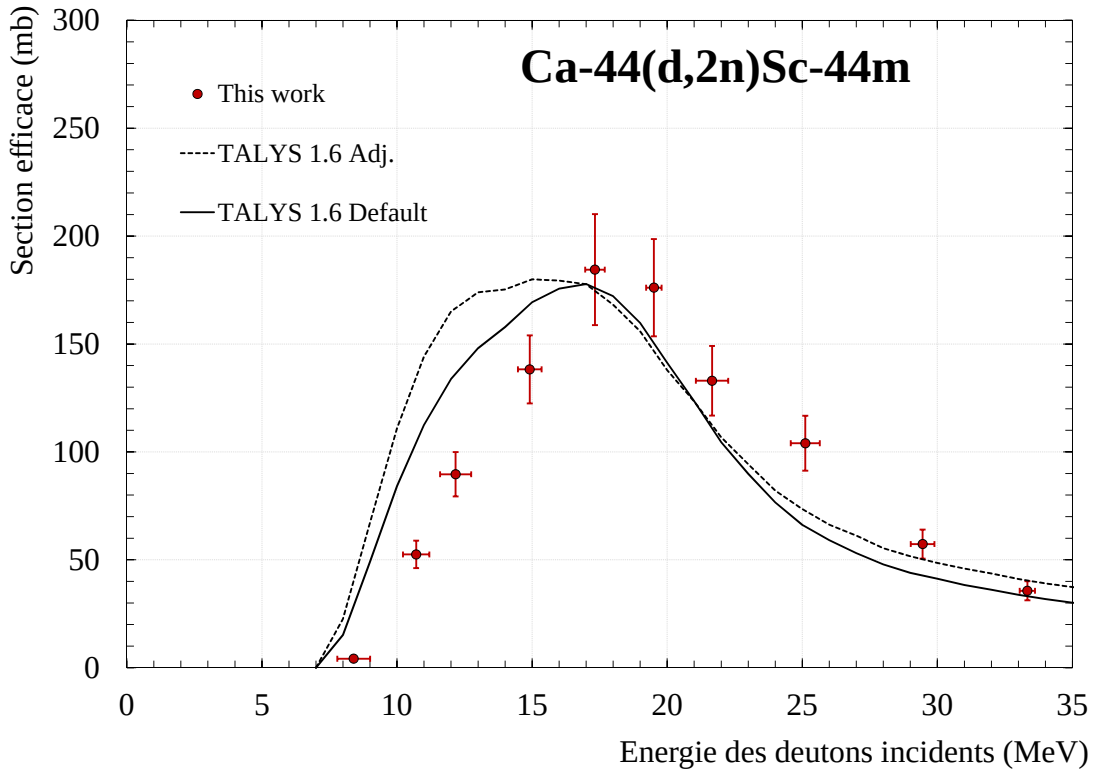


FIGURE 3.8 – Section efficace expérimentale mesurée pour la réaction $\text{Ca-44}(d,2n)\text{Sc-44m}$, comparée aux résultats du code TALYS.

Les résultats expérimentaux obtenus pour la section efficace de production du Sc-44m sont présentés sur la figure 3.8. Les valeurs numériques sont présentées en annexe G. D'après ces mesures, la section efficace de production du Sc-44m montre un maximum à 17.3 MeV avec 185 mb (voir figure 3.8).

Les données expérimentales obtenues sont comparées avec les résultats de la simulation TALYS (version 1.6) en utilisant les modèles par défaut (appelé TALYS

1.6 Default dans la légende du graphique) et la combinaison de modèles définie en chapitre 2 partie 2.7.4. Les résultats du code TALYS 1.6 Default sont en meilleur accord avec la tendance expérimentale que ceux issus de TALYS 1.6 Adj. Cependant, ils montrent une tendance légèrement décalée vers les basses énergies jusqu'à 30 MeV, en comparaison aux données expérimentales.

Ces mesures montrent que le code TALYS a été un bon indicateur pour estimer la section efficace de production du Sc-44m à partir d'un faisceau de deutons.

3.5.2 La section efficace de production du Sc-44g

L'état fondamental, Sc-44g, peut être produit par décroissance du Sc-44m mais aussi directement par l'interaction du faisceau de deutons avec le calcium-44.

Au cours du temps de décroissance de plusieurs heures laissé entre la fin de l'irradiation et les mesures d'activités par spectrométrie γ , la contribution de la décroissance du Sc-44m vers le Sc-44g est non négligeable. Au moment de la mesure par spectrométrie gamma, l'activité du Sc-44g produite directement dans la cible ne représente plus que 7 à 15 % de l'activité produite en fin d'irradiation. C'est cette mesure d'activité qui nous intéresse pour le calcul de la section efficace de production directe du Sc-44g. Dans le spectre acquis par spectrométrie gamma, le pic correspondant à la détection des γ émis à 1157 keV contient donc l'activité en Sc-44g produit directement, l'activité en Sc-44g provenant de l'alimentation par le Sc-44m produit dans la cible mais aussi la contribution de la décroissance du Sc-44m vers le Ca-44 (1157 keV, 1.2 %) comme montré en figure 3.4. Ces contributions ont été déduites de ce pic afin de ne garder que le nombre de coups correspondant à la production directe du Sc-44g.

Les valeurs de sections efficaces de production du Sc-44g représentées en figure 3.9, correspondent donc à la production directe du Sc-44g par l'irradiation de Ca-44 par des deutons. Le maximum de la section efficace de production du Sc-44g est de 538 mb à 14.9 MeV.

Le code TALYS utilisé avec les modèles par défaut permet une meilleure représentation de la tendance expérimentale que ceux issus de la combinaison de modèles définie durant ce travail de thèse. Les données expérimentales obtenues montrent un pic plus large avec une valeur de section efficace maximale 14 % plus élevée que les données obtenues par simulation avec le code TALYS en utilisant les modèles par défaut.

3.5.3 Les autres radionucléides produits dans la cible

La quantification des contaminants lors de la production d'un radioisotope à usage médical est importante pour pouvoir éviter ou au moins minimiser leur production. Ces contaminants auront un impact non négligeable sur l'activité spécifique du produit final. Les valeurs numériques de sections efficaces de production

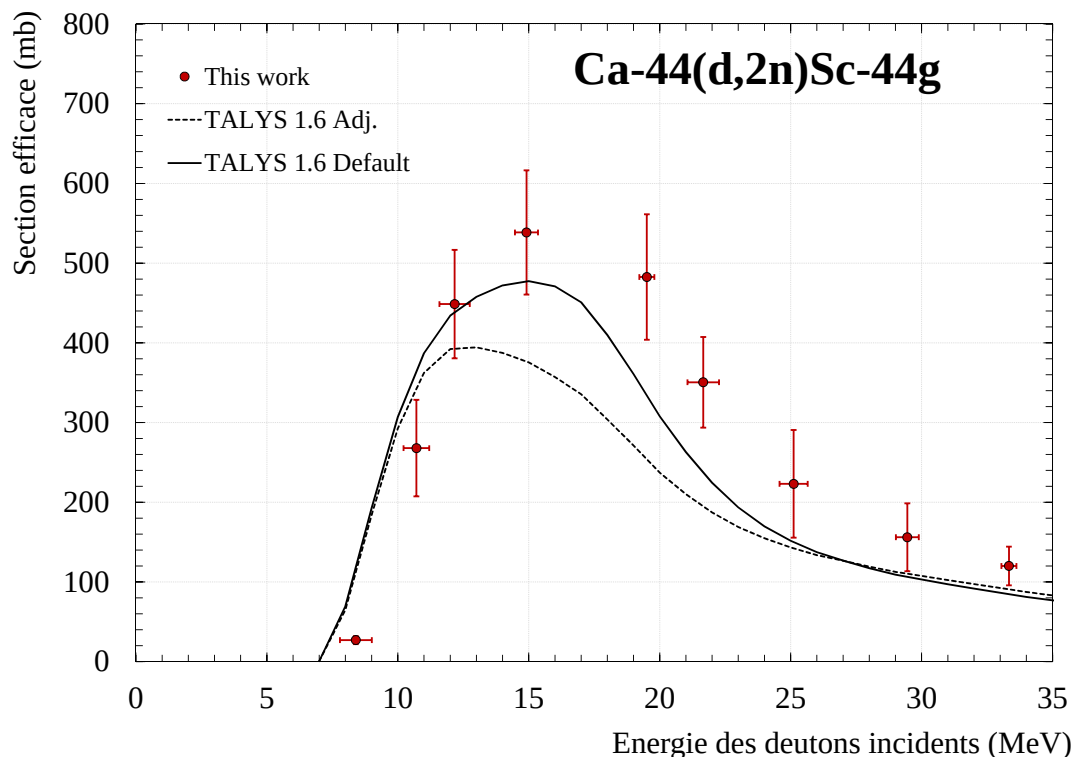


FIGURE 3.9 – Section efficace expérimentale mesurée pour la réaction $\text{Ca-44}(d,2n)\text{Sc-44g}$, comparée aux résultats du code TALYS.

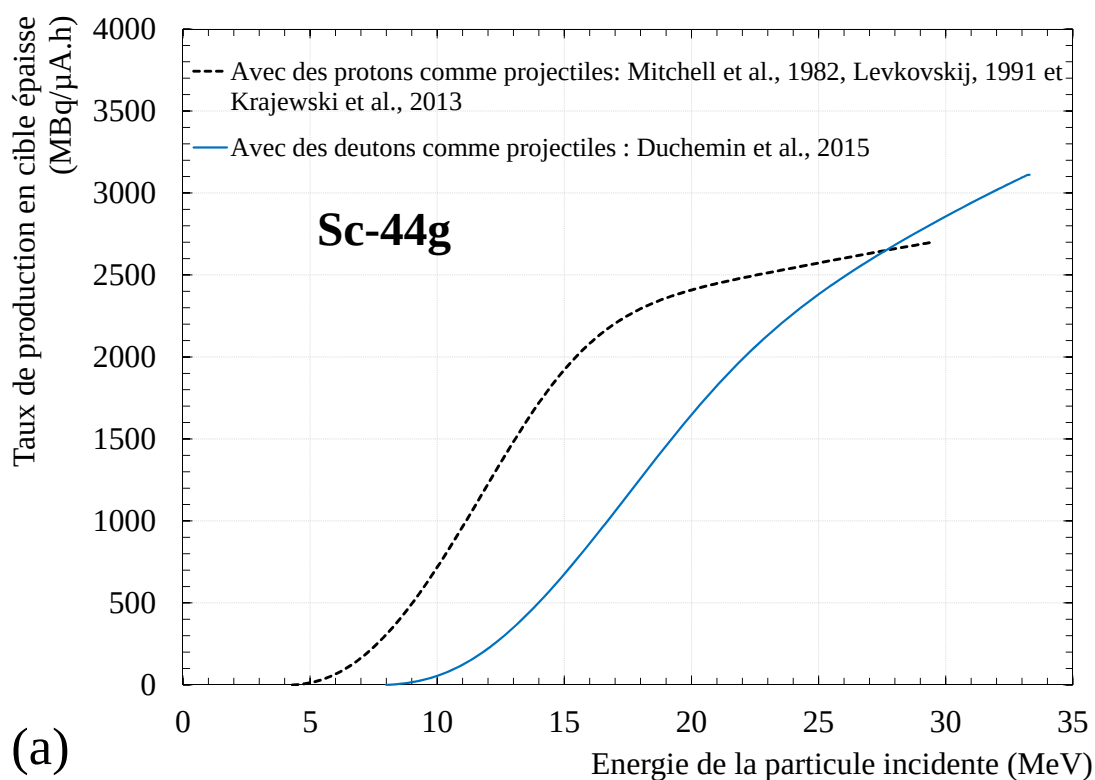
expérimentales du Sc-43, K-42 et K-43 sont listées en annexe G. Les figures sont présentées en annexe H, avec le taux de production en cible épaisse associé.

3.6 Les taux de production du Sc-44

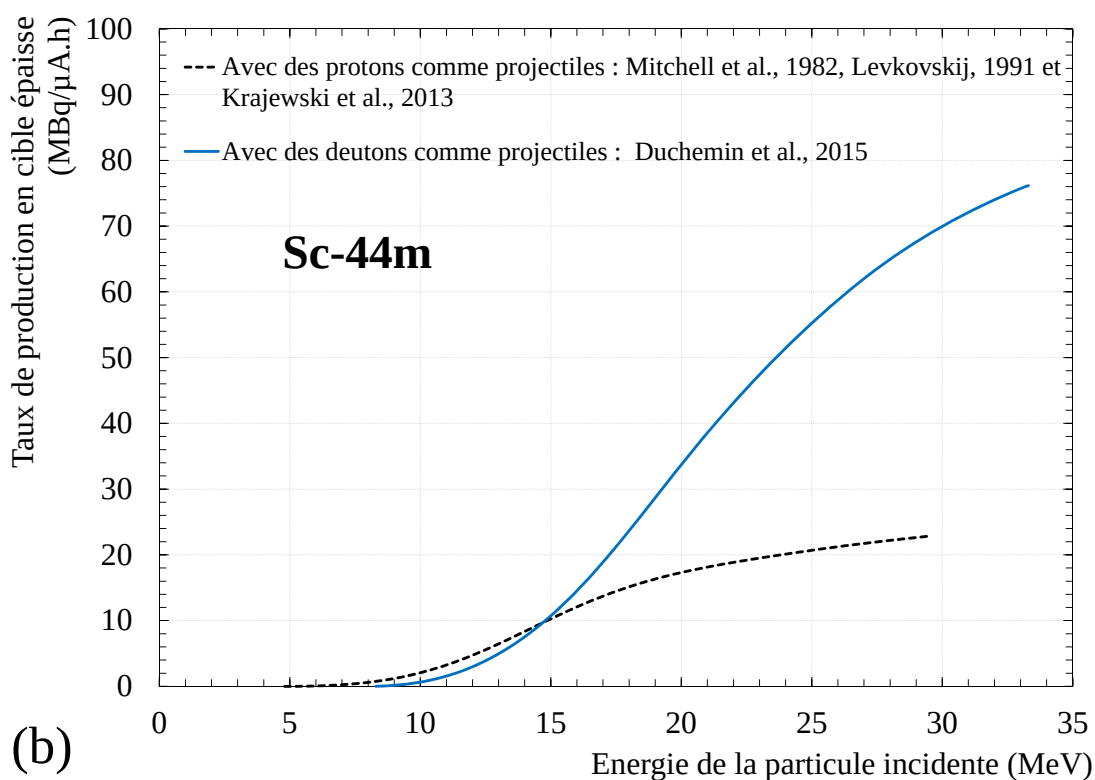
Le Sc-44g peut être produit avec une cible de Ca-44 en utilisant soit des protons soit des deutons comme projectiles. Le taux de production en cible épaisse a été déterminé pour les deux états du Sc-44 dans le cas de deutons en utilisant les données expérimentales obtenues au cours de cette thèse. Ils sont montrés en figure 3.10 (a) pour le Sc-44g et en figure 3.10 (b) pour le Sc-44m. Ces données sont comparées à celles obtenues avec des protons comme projectiles, en se basant sur les résultats expérimentaux présents dans la littérature [177], [178], [180]. Ils ont été calculés en prenant la masse atomique d'une cible de carbonate de calcium.

3.6.1 La production du scandium-44g

En utilisant des protons de 30 MeV, le taux de production en cible épaisse de Sc-44g, calculé à partir des valeurs de sections efficaces de Mitchell et al., 1982 [177], Levkovskij, 1991 [178] et Krajewski et al., 2013 [180] et reproduit en figure 3.10 (a), est de 2.7 GBq/ $\mu\text{A.h}$. A partir des données expérimentales obtenues au



(a)



(b)

FIGURE 3.10 – Taux de production en cible épaisse de $Ca-44$, dans le cas de protons et de deutons utilisés comme projectiles, pour la production de $Sc-44g$ (a) et $Sc-44m$ (b).

cours de cette thèse en utilisant un faisceau de deutons, le taux de production en cible épaisse s'élève à 2.9 GBq/ μ A.h, ce qui est proche de la valeur obtenue dans le cas de protons. Avec le code TALYS, le taux de production est estimé à 2.3 GBq/ μ A.h (voir figure 3.6 (a)), qui est 21 % plus faible que celui obtenu à partir des valeurs expérimentales.

Les résultats des simulations TALYS conduisent à un taux de production plus faible en utilisant des deutons avec une énergie cinétique de 30 MeV, plutôt que des protons avec la même énergie. Les résultats montrent qu'un taux de production en Sc-44g plus élevé est obtenu avec des deutons plutôt que des protons, à partir de 27 MeV.

Grâce aux mesures il est possible de voir que l'utilisation d'un faisceau de deutons de 30 MeV conduit à un taux de production en cible épaisse 7% plus élevé qu'en utilisant des protons à la même énergie cinétique, pour produire du Sc-44g.

3.6.2 La production du scandium-44m

En ce qui concerne le Sc-44m, le taux de production en cible épaisse est de 23 MBq/ μ A.h avec des protons de 30 MeV (voir figure 3.10 (b)). À partir de nos données expérimentales obtenues en utilisant des deutons, le taux de production est de 70 MBq/ μ A.h à 30 MeV, soit près de 3 fois plus élevé que celui obtenu avec des protons avec la même énergie cinétique. Le code TALYS fournit des données de section efficace pour la production du Sc-44m permettant le calcul du taux de production, s'élevant à 65 MBq/ μ A.h, soit 7 % plus faible que celui calculé à partir des données expérimentales.

Le Sc-44m et le Sc-44g peuvent alors être avantageusement produit en utilisant des deutons comme projectiles plutôt que des protons. De plus, l'épaisseur de Ca-44 à utiliser pour atteindre ces taux de production sera presque 2 fois moins importante en utilisant des deutons à 30 MeV (2.3 mm) plutôt que des protons à la même énergie (4.1 mm), ce qui est non négligeable compte tenu du coût du matériel enrichi.

3.7 Les scénarios de production du Sc-44

Trois scénarios différents de production du Sc-44 sont définis par la suite, dépendant de l'utilisation du Sc-44 et des caractéristiques du cyclotron utilisé, en se basant sur des machines actuellement commercialisées (15 MeV protons, 30 MeV/15 MeV et 70 MeV/35 MeV protons/deutons).

3.7.1 La production de Sc-44g pour l'imagerie TEP conventionnelle utilisant des petites molécules vectrices

Dans ce premier scénario la production du Sc-44m doit être limitée puisque ce radioisotope amènera une dose supplémentaire au patient sans intérêt additionnel pour le diagnostic. Le Sc-43 est aussi un radioisotope d'intérêt pour la TEP et émet des positons à des énergies proches de ceux émis par Sc-44g. Dans ce cas, il n'y a pas d'intérêt à éviter la production du Sc-43. La figure 3.10 (b) montre que le taux de production de Sc-44m obtenu avec des protons est plus faible que celui obtenu avec des deutons comme projectiles, quelque soit l'énergie de la particule incidente. De plus, la figure 3.10 (a) montre que le taux de production du Sc-44g est plus élevé en utilisant des protons jusqu'à 27 MeV plutôt que des deutons. Ceci permet de conclure que l'utilisation de protons comme projectiles est à préférer aux deutons pour produire du Sc-44g pour l'imagerie TEP conventionnelle.

3.7.2 La production du Sc-44g pour l'imagerie à 3 γ

Le second scénario concerne la production du Sc-44g pour la technique d'imagerie à 3 γ , dans l'hypothèse où les vecteurs utilisés sont des peptides ou des petites molécules avec une distribution rapide dans le corps humain. Dans ce cas le Sc-44g doit être produit en grande quantité. Le Sc-43 et le Sc-44m ne sont pas nécessaires puisqu'ils n'émettent pas de troisième γ avec l'énergie requise pour cette technique de diagnostic. Ils ne feront qu'ajouter du bruit de fond dans le système de détection et une dose additionnelle pour le patient. Cependant, le Sc-43 et le Sc-44m ne peuvent pas être chimiquement séparés du Sc-44g produit dans la cible, contrairement aux isotopes du potassium (voir annexe H).

3.7.2.1 L'utilisation d'un cyclotron délivrant des protons de 15 MeV

Comme le montre la figure 3.10 (a), 1.9 GBq/ μ A.h de Sc-44g est directement produit avec un faisceau de protons de 15 MeV. La figure 3.11 présente le taux de production en cible épaisse du Sc-43 calculé pour des protons comme projectiles en utilisant les valeurs publiées par Levkovskij, 1991 [178], et pour des deutons comme projectiles en utilisant les valeurs de TALYS 1.6 Default de l'annexe H. En effet, seulement deux valeurs expérimentales ont pu être obtenues au cours de ce travail expérimental pour la section efficace de production du Sc-43. Elles ne suffisent pas à obtenir une tendance expérimentale pour la section efficace de production de ce radioisotope, mais sont en accord avec les résultats du code TALYS. De plus, le Sc-43 est produit par une réaction (d,xn) comme pour le Sc-44 pour lequel le code TALYS donne une bonne représentation de la section efficace. Ces éléments nous permettent de penser que les valeurs fournies par TALYS sont probablement proches des valeurs expérimentales.

En irradiant une cible de Ca-44CO₃ avec un faisceau de protons de 15 MeV, le

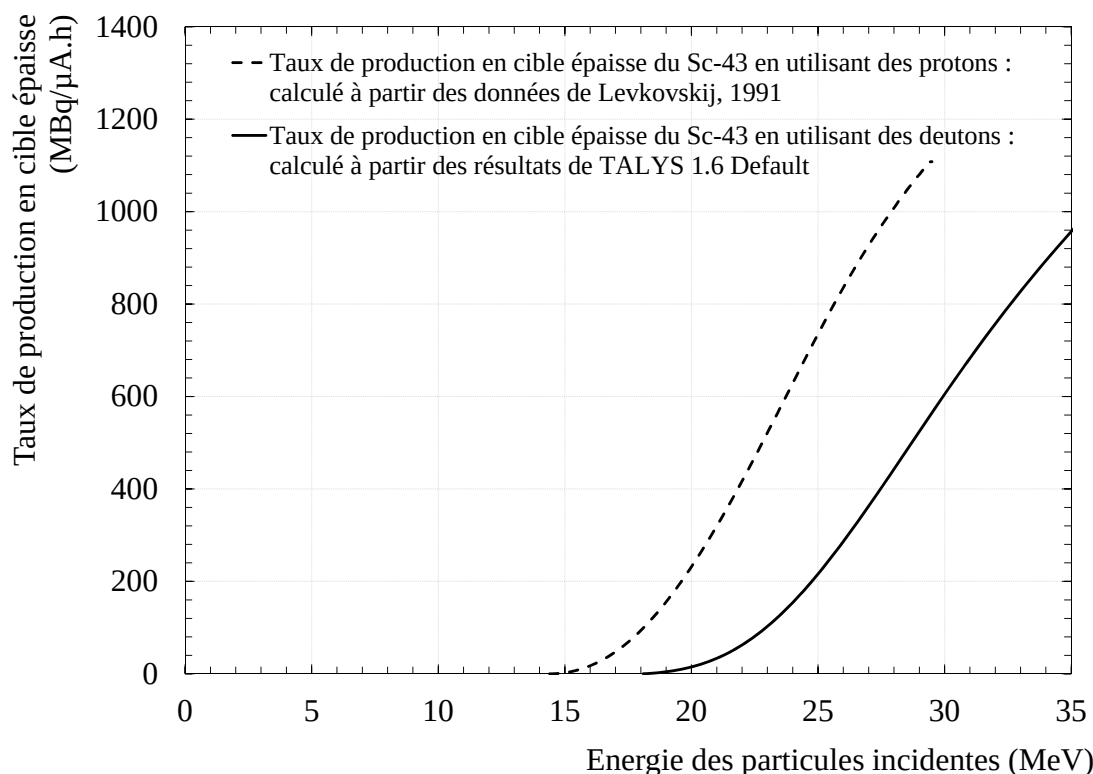


FIGURE 3.11 – Comparaison des taux de production en cible épaisse du Sc-43 dans le cas de protons et de deutons comme projectiles. Les données de Levkovskij, 1991, ont été utilisées pour le calcul dans le cas de protons, et les résultats de TALYS 1.6 Default dans le cas de deutons.

taux de production du Sc-43 atteint 2.4 MBq/μA.h. Il est de 10.5 MBq/μA.h pour Sc-44m (voir figure 3.10 (b)). En prenant ces conditions d'irradiation, l'activité en Sc-43 et en Sc-44m représente respectivement 0.1 et 0.6 % de l'activité en Sc-44g directement produit.

3.7.2.2 L'utilisation d'un cyclotron délivrant des protons de 30 MeV et des deutons de 15 MeV

Avec un faisceau de deutons de 15 MeV, le taux de production de Sc-44g en prenant une cible de Ca-44CO₃ est de 680 MBq/μA.h (voir figure 3.10 (a)). A cette énergie et en utilisant ce type de particules, le Sc-43 ne peut pas être produit par la réaction Ca-44(d,3n) puisque l'énergie seuil de cette réaction est de 17.1 MeV. Le Sc-44m sera quant à lui produit à hauteur de 11 MBq/μA.h (voir figure 3.10 (b)), correspondant à 1.6 % de l'activité produite en Sc-44g.

Avec un faisceau de protons de 30 MeV, 2.7 GBq/μA.h de Sc-44g est produit. Le taux de production du Sc-43 s'élève dans ce cas à 1.2 GBq/μA.h (voir figure 3.11) et à 23 MBq/μA.h pour le Sc-44m, ce qui correspond respectivement à 44 % et 0.9 % de l'activité produite pour le Sc-44g.

3.7.2.3 L'utilisation d'un cyclotron délivrant des deutons de 30 MeV

En irradiation la cible de carbonate de calcium avec un faisceau de deutons de 30 MeV, le taux de production en cible épaisse du Sc-44g est de 2.9 GBq/ μ A.h, proche de celui obtenu avec des protons de 30 MeV. Celui du Sc-44m est de 70 MBq/ μ A.h et celui du Sc-43 de 605 MBq/ μ A.h, soit, respectivement, 2.4 % et 20.9 % de l'activité en Sc-44g.

Un faisceau de protons de 15 MeV devra alors être préférentiellement utilisé pour la production du Sc-44g pour une application en imagerie à 3 γ . C'est cette voie qui mène à une plus faible proportion de Sc-43 et Sc-44m par rapport à l'activité production en Sc-44g. De plus, le nombre d'accélérateurs de ce type est important puisque ces énergies sont utilisées pour la production du fluor-18. Ceci permet d'imaginer, à terme, une bonne disponibilité du Sc-44g.

3.7.3 La production du générateur in-vivo Sc-44m/Sc-44g utilisant des anticorps comme vecteurs

Le dernier scénario repose sur l'utilisation des anticorps comme vecteurs. Dans ce cas, le générateur in-vivo Sc-44m/Sc-44g est pertinent. Une étude a montré que ce générateur, couplé à un peptide-DOTA, est chimiquement stable et que le Sc-44g produit reste attaché à la molécule vectrice après la décroissance de son noyau père, Sc-44m [175]. Le générateur in-vivo permet d'étendre le temps de présence du Sc-44g dans le corps du patient. Le Sc-44m peut alors être utilisé, dans le cas d'un anticorps utilisé comme vecteur, pour les deux techniques d'imagerie précédemment citées : la TEP conventionnelle et l'imagerie à 3 γ . Pour cela, la production du Sc-43 et la production directe de Sc-44g doivent être limitées si elles ne peuvent être évitées. En effet, ces radioisotopes ne seront d'aucun usage puisque le temps de transit des anticorps est long comparé à leur période radioactive.

La figure 3.12 montre que le rapport des sections efficaces (a) et des taux de production en cible épaisse (b) Sc-44m/Sc-44g est plus élevé dans le cas de deutons en comparaison aux protons comme projectiles. Dans le cas où le générateur in-vivo Sc-44m/Sc-44g est utilisé, l'utilisation d'un faisceau de deutons est à préférer aux protons.

À partir d'un faisceau de deutons de 15 MeV, le Sc-43 ne peut pas être produit. Le Sc-44g sera, lui, produit à hauteur de 680 MBq/ μ A.h. Le taux de production du Sc-44m est de 11 MBq/ μ A.h, soit 62 fois moins que l'activité en Sc-44g.

Avec un faisceau de deutons de 30 MeV, 70 MBq/ μ A.h de Sc-44m est produit. La figure 3.13 montre la décroissance du Sc-44m, Sc-44g et Sc-43 à partir de l'activité initiale produite avec un faisceau de deutons de 30 MeV. L'équilibre séculaire entre le Sc-44m et le Sc-44g est atteint après 50 heures de décroissance, ce qui est proche d'une période radioactive du Sc-44m (2.44 jours). En attendant une période de Sc-44m après la fin d'irradiation, l'activité de Sc-43 décroît jusqu'à

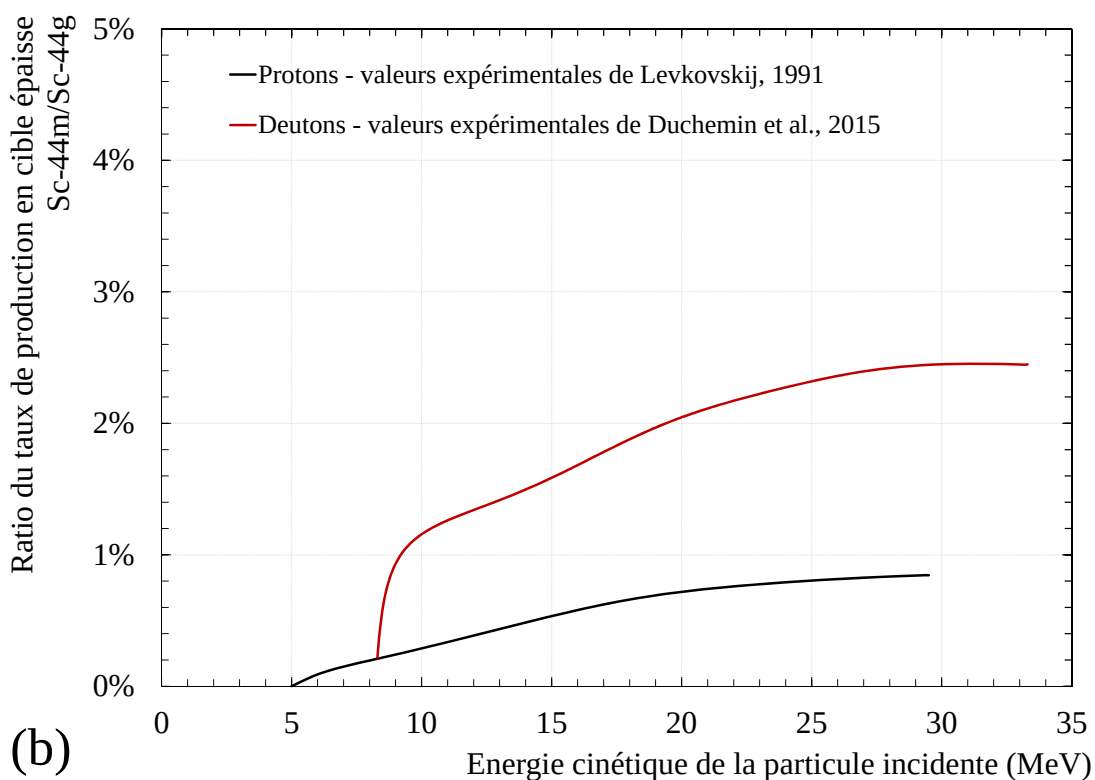
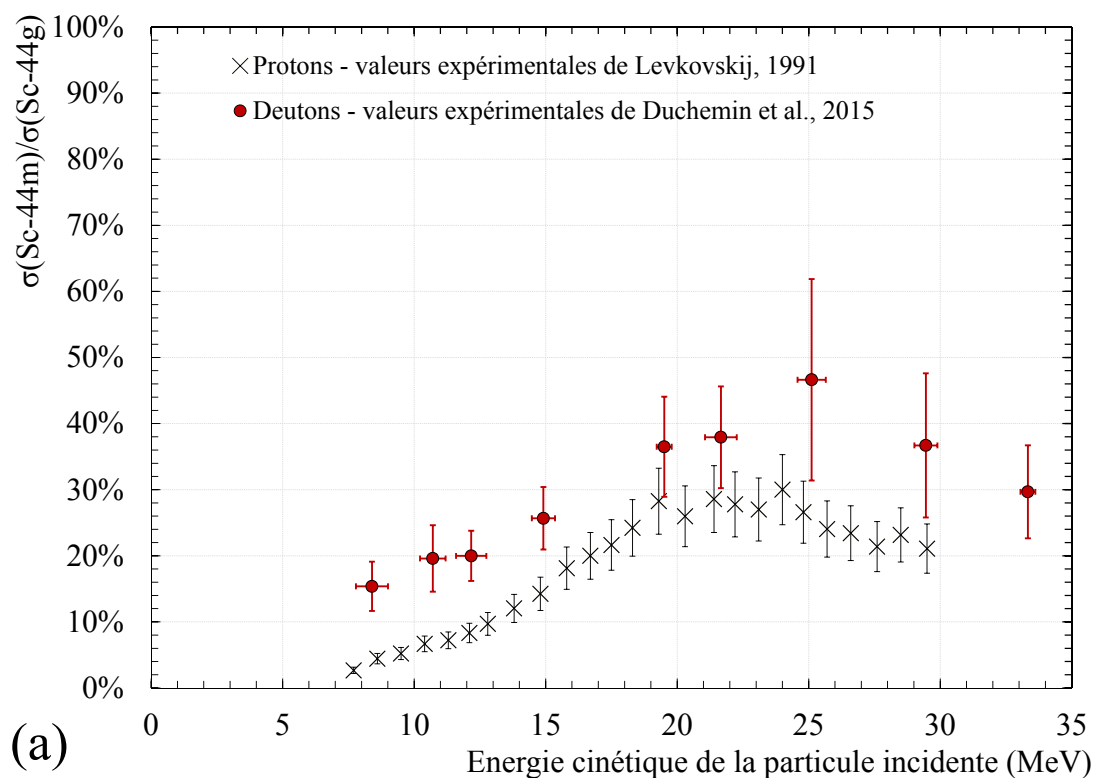


FIGURE 3.12 – Ratio des sections efficaces de production expérimentales $\sigma(Sc-44m)/\sigma(Sc-44g)$ (a) et des taux de production en cible épaisse (b) en utilisant des protons et des deutons comme projectiles.

18 kBq/ μ A.h (0.05 % de l'activité en Sc-44m) et la production directe de Sc-44g décroît jusqu'à 2.3 kBq/ μ A.h. La production du Sc-44m est alors seulement divisée par deux et atteint 35 MBq/ μ A.h. L'activité du Sc-44m reste tout de même 3.2 fois plus élevée que l'activité obtenue avec des deutons de 15 MeV à la fin d'irradiation.

Seuls quelques cyclotrons et accélérateurs linéaires dans le monde sont capables de délivrer des deutons avec une énergie cinétique de 30 MeV, mais la technologie est bien présente. Ce type de cyclotron permet d'atteindre des activités en Sc-44m bien plus élevées qu'en utilisant des deutons de 15 MeV ou des protons.

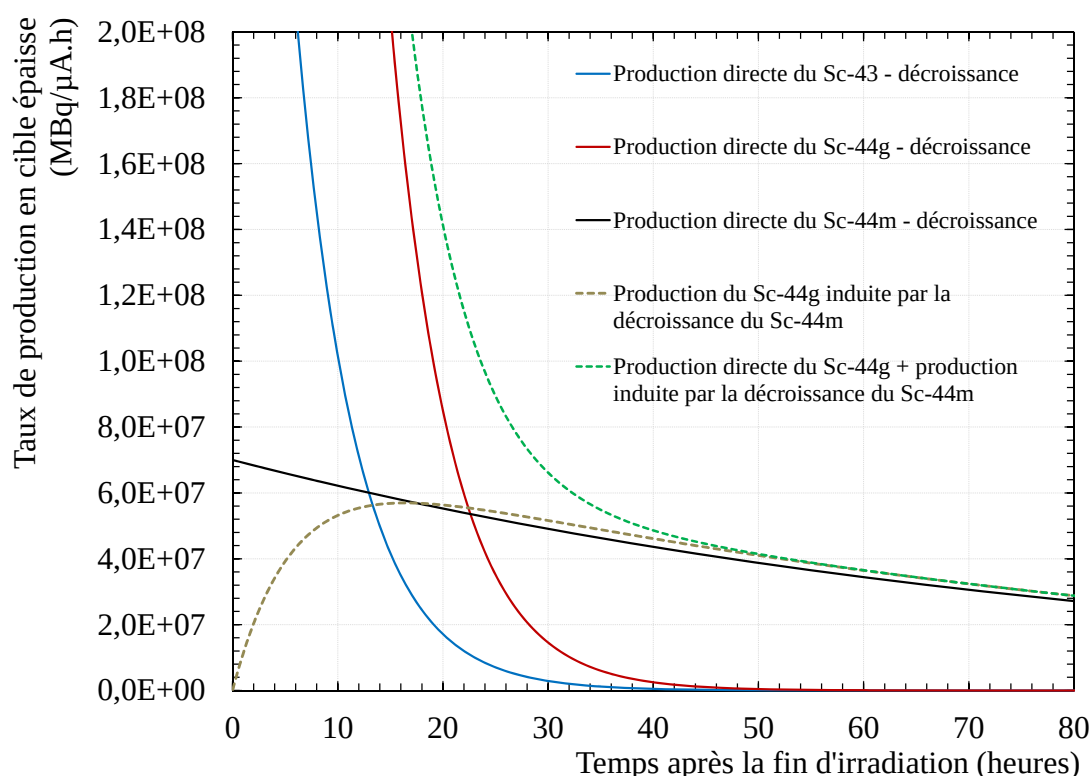


FIGURE 3.13 – Décroissance du Sc-44m, Sc-44g et Sc-43 à partir de l'activité initiale produite avec un faisceau de deutons de 30 MeV.

3.8 Conclusion du chapitre 3

Dans ce chapitre, l'optimisation de la production du Sc-44 a été abordée. Le code TALYS a été utilisé comme première approche pour avoir une idée sur l'avantage d'utiliser des deutons pour la production du Sc-44. Les premières données de sections efficaces liées aux réactions Ca-44(d,x) ont été obtenues jusqu'à 34 MeV, durant ce travail de thèse. Il a été vu que les résultats du code TALYS sont proches des données expérimentales existantes pour les réactions Ca-44(p,n) et Ca-44(d,2n). Des mesures additionnelles dédiées à la détermination de la section efficace de production du Sc-43 par la réaction Ca-44(d,3n) sont nécessaires afin de valider ou non la tendance décrite par le code TALYS. Elles sont également nécessaires à la quantification de l'activité produite en Sc-43. Le code TALYS n'est cependant pas capable de reproduire les données expérimentales concernant la production du K-42 et du K-43.

Ces nouvelles données expérimentales ont permis le calcul du taux de production en cible épaisse de Ca-44CO₃ du Sc-44m et Sc-44g produit. Elles ont également permis la détermination de la meilleure voie de production pour différents scénarios d'utilisation du Sc-44.

Cette étude montre que l'utilisation de protons comme projectiles est le meilleur choix, comparé aux deutons, pour produire le Sc-44g pour l'imagerie TEP conventionnelle utilisant des peptides ou de petits molécules comme vecteurs. Ces vecteurs ont une distribution rapide dans l'organisme qui est en accord avec la période radioactive du Sc-44g.

Pour la technique d'imagerie à 3 γ développée au laboratoire SUBATECH, le Sc-44g doit être préférentiellement produit avec des protons de 15 MeV afin de limiter le bruit de fond généré par le Sc-44m et le Sc-43.

L'utilisation des anticorps comme vecteur requiert un radioisotope ayant une demi-vie longue. L'utilisation du générateur in-vivo Sc-44m/Sc-44 est une alternative intéressante. Pour la production de ce générateur, la plus grande activité en Sc-44m est requise, avec une quantité limitée de Sc-43 et Sc-44g directement produit. Nos nouvelles données ont permis de montrer expérimentalement que le ratio des sections efficaces, ainsi que le ratio des taux de production en cible épaisse, Sc-44m/Sc-44g, est plus élevé en utilisant des deutons plutôt que des protons comme projectiles, quelque soit l'énergie de la particule incidente. Le Sc-44m pour le générateur in-vivo est alors avantageusement produit en utilisant des deutons comme projectiles sur une cible contenant du Ca-44. Le Sc-44m peut être produit avec un faisceau de deutons de 15 MeV mais une activité bien plus élevée est obtenue en utilisant un faisceau de deutons de 30 MeV. Utiliser des deutons de 30 MeV et laisser un temps de décroissance avant les procédures d'extraction et de séparation

chimique permet de réduire l'activité en Sc-44g directement produit et d'obtenir une activité en Sc-43 négligeable.

Les accélérateurs associées à ces différents scénarios sont disponibles et actuellement commercialisés. Il n'y a alors pas de frein à la production pour le développement de l'imagerie au Sc-44.

Les émetteurs d'électrons

Sommaire

4.1	Introduction	106
4.2	Les émetteurs β^-	109
4.2.1	L'étude de la production du rhénium-186g	110
4.2.2	La production du Re-186g avec une cible de tungstène naturel	114
4.2.3	La production du Re-186g avec une cible de tungstène enrichie en W-186	115
4.3	Les électrons de conversion	116
4.3.1	L'étude de l'étain-117m	116
4.3.2	La comparaison des différentes voies de production de l'étain-117m	118
4.3.3	La production de l'étain-117m avec une cible de cadmium d'abondance naturelle	120
4.3.4	La détermination de la section efficace de l'étain-117m avec une cible de cadmium-116	124
4.3.5	Le taux de production en cible épaisse de l'étain-117m	127
4.3.6	L'activité spécifique de l'étain-117m	128
4.4	Les émetteurs Auger	130
4.4.1	Les e^- Auger dans la littérature	130
4.4.2	Les critères de sélection de l'émetteur Auger	131
4.4.3	L'étude du terbium-155	133
4.4.4	La production du Tb-155 par la réaction Gd-nat(d,x)	134
4.5	La comparaison des différentes voies de production du Tb-155	140
4.5.1	L'utilisation d'une cible de gadolinium naturel et de particules chargées	140
4.5.2	La détermination de la meilleure voie de production par l'irradiation du gadolinium	141
4.6	Conclusion du chapitre 4	143

Ce chapitre aborde l'étude de la production de radioisotopes d'intérêt pour la thérapie ciblée (notion abordée en chapitre 1 partie 1.2.2.2) utilisant des électrons. Trois types d'émetteurs d'électrons ont été étudiés afin d'aborder les différents mécanismes d'émission. Le rhénium-186 dans son état fondamental est un

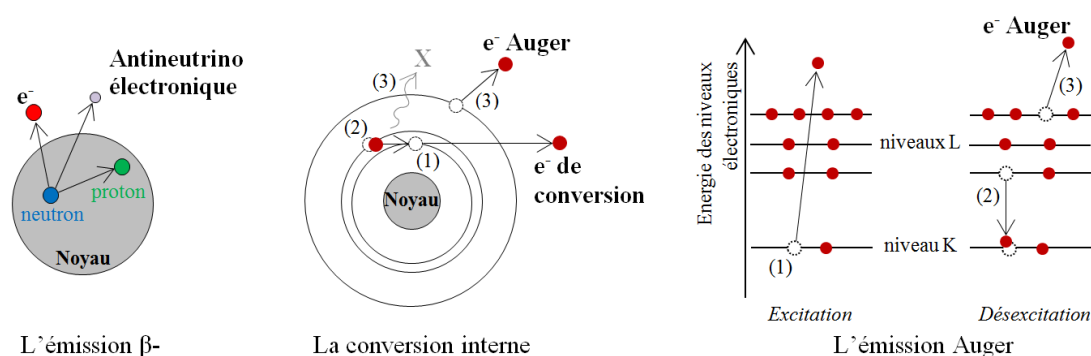


FIGURE 4.1 – Schéma de la désintégration β^- , du mécanisme de conversion interne et de l'émission Auger.

radioisotope émetteur β^- utilisé lors d'études cliniques pour soulager les douleurs dues aux métastases osseuses. Les caractéristiques physiques et notamment les électrons de conversion émis par l'étain-117 dans son état métastable en font un isotope d'intérêt notamment pour des études cliniques sur la thérapie de certains types de cancers et maladies cardiovasculaires. Enfin, les émetteurs d'électrons Auger présentent un intérêt grandissant dans le domaine de la médecine nucléaire de par leur transfert d'énergie linéique élevé. Durant ce travail de thèse, un radioisotope émetteur d'électron Auger a été sélectionné : le terbium-155. L'étude de la production de ce radioisotope est d'autant plus intéressante qu'il a montré de bons résultats en imagerie et que d'autres isotopes du terbium peuvent être utilisés en médecine nucléaire : le terbium-152 (β^+) pour le diagnostic ; le terbium-161 (β^-) et le terbium-149 (α) pour la thérapie.

4.1 Introduction

Les électrons sont des particules chargées peu pénétrantes utilisés pour la thérapie en médecine nucléaire (voir au chapitre 1 partie 1.2.2). Ces électrons peuvent provenir de différents mécanismes physiques.

L'émission d'électrons par désintégration β^- La radioactivité β^- concerne les noyaux instables possédant un excès de neutrons. Lors d'une désintégration β^- , un neutron à l'intérieur du noyau se transforme en un proton en libérant un électron et un antineutrino, comme schématisé en figure 4.1. L'énergie disponible est partagée entre les deux particules sous forme d'énergie cinétique. La probabilité d'émission de l'électron avec une énergie E suit une loi de probabilité, schématisée en figure 4.2.

Dans cet exemple montrant le spectre en énergie des électrons émis par la désintégration de l'iode-131, peu d'électrons seront émis avec l'énergie maximale de 0.6 MeV, disponible en supposant que l'énergie cinétique de l'antineutrino est

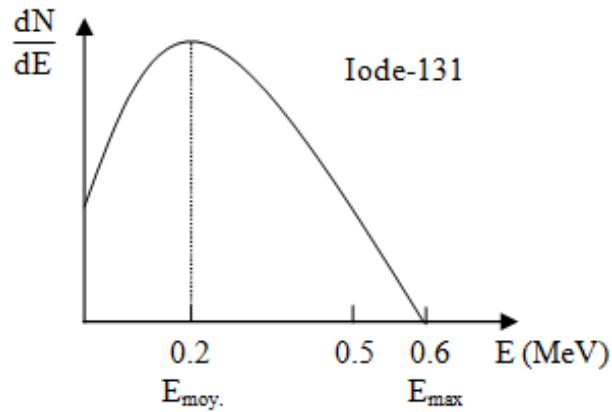


FIGURE 4.2 – Schéma du spectre en énergie des électrons émis suite à la désintégration β^- de l'iode-131.

nulle. L'énergie moyenne des électrons émis est de 0.19 MeV, correspondant en première approximation au tiers de l'énergie maximale. Ces deux valeurs d'énergie sont disponibles dans les bases de données [136].

L'émission d'électrons par conversion interne Dans le cas de la conversion interne (voir figure 4.1), l'énergie d'excitation du noyau est donnée à un électron d'une couche profonde, qui est expulsé de l'atome (1). Cet électron, émis avec une énergie bien déterminée, est appelé électron de conversion. Il est expulsé avec une énergie de quelques keV à quelques centaines de keV. La lacune laissée par cet électron de conversion est comblée par un électron d'une couche supérieure (2). Le surplus d'énergie est converti par l'émission d'un photon X ou d'un électron Auger (3).

Lorsqu'un noyau est amené dans un état d'excitation, il peut aussi se désexciter par transition isomérique. C'est le cas du Tc-99m.

L'émission d'électrons Auger Après la capture d'un électron du cortège électronique par le noyau, éjection de l'électron suite à la désexcitation du noyau ou suite à l'interaction avec un rayonnement extérieur, une place est laissée vacante dans le cortège électronique (1) (voir figure 4.1). Un électron d'une couche énergétiquement supérieure vient combler la lacune créée (2). L'excès d'énergie est converti par émission d'un photon X ou donné à un électron d'une couche supérieure, qui en est éjecté (3). Cet électron est appelé électron Auger [184],[185]. Cet électron Auger quitte le cortège électronique avec une énergie bien déterminée pouvant aller de quelques keV à plusieurs dizaines de keV, selon l'énergie des niveaux mis en jeu.

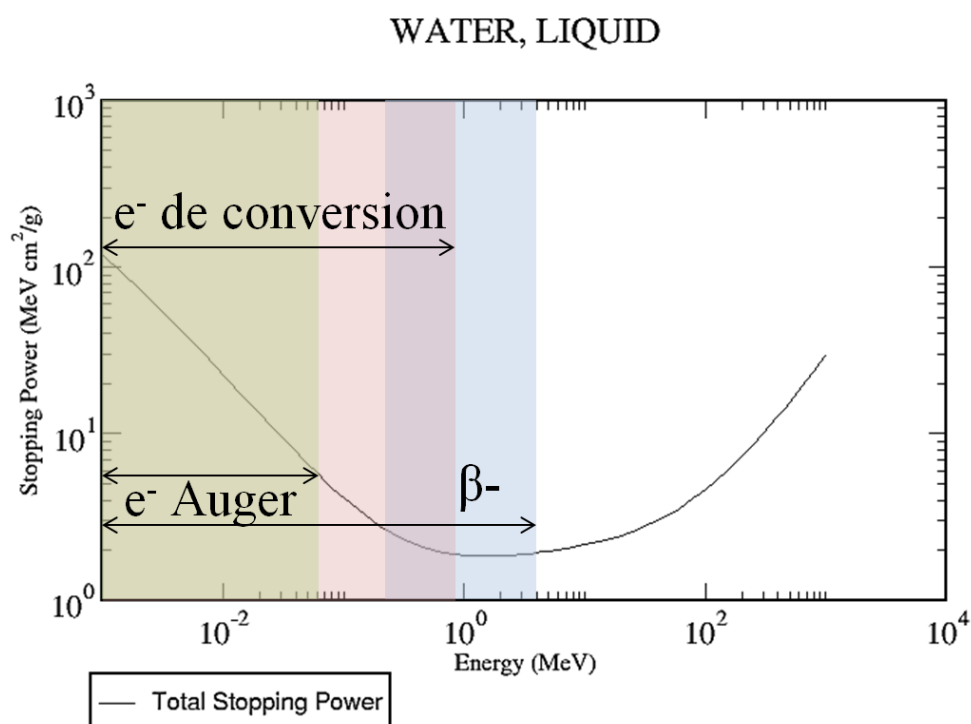


FIGURE 4.3 – Pouvoir d'arrêt total des électrons dans l'eau pour des énergies allant de 1 keV à 1 GeV.

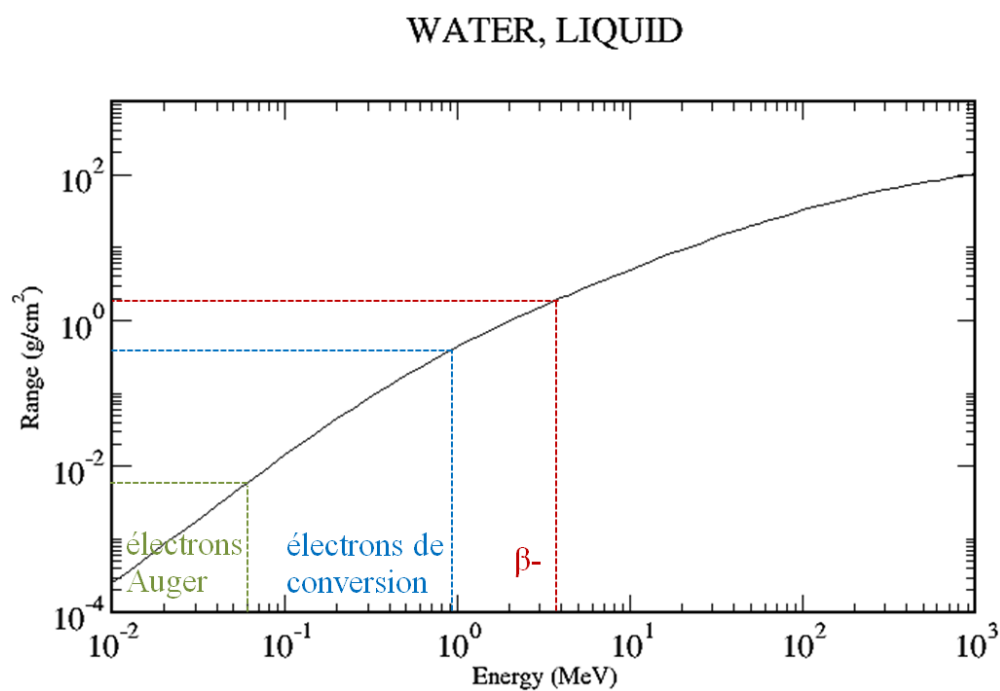


FIGURE 4.4 – Parcours des électrons dans l'eau pour des énergies allant de 10 keV à 1 GeV.

La comparaison des paramètres physiques associés à ces électrons La figure 4.3 [73] montre le pouvoir d'arrêt des électrons dans l'eau¹ en $\text{MeV}/(\text{g.cm}^{-2})$ en fonction de leur énergie en MeV, avec les gammes en énergie correspondant aux électrons issus des différents mécanismes d'émissions, décrits précédemment (voir figure 4.1). En fonction du noyau, les électrons Auger sont émis à une énergie allant de quelques keV à plusieurs dizaines de keV correspondant à un pouvoir d'arrêt dans l'eau de l'ordre de 100 à 5 MeV/cm . Les électrons issus de la conversion interne quittent le cortège électronique avec une énergie allant de quelques keV à plusieurs centaines de keV, soit un pouvoir d'arrêt dans l'eau de l'ordre de 100 à 2 MeV/cm . Les électrons issus de la désintégration β^- ont une énergie pouvant atteindre plusieurs MeV, et un pouvoir d'arrêt variant de 100 à 2 MeV/cm .

La figure 4.4 [73] montre le parcours de ces électrons dans l'eau en fonction de leur énergie en MeV. Ainsi, les électrons Auger ont un parcours maximal dans l'eau de plusieurs dizaines de micromètres. Les électrons de conversion parcourent quelques mm au maximum alors que les électrons issus de la désintégration β^- ont un parcours dans l'eau pouvant aller jusqu'à quelques centimètres. Les électrons Auger seront donc plus adaptés au traitement de cellules isolées puisque leur pouvoir d'arrêt est élevé et leur parcours dans les cellules est très faible.

Les électrons de conversion et ceux issus de la désintégration β^- peuvent être considérés pour les mêmes applications. Ces électrons sont adaptés au traitement d'amas de cellules pouvant aller jusqu'à plusieurs millimètres de diamètre. Choisir entre les électrons produits selon un mécanisme ou l'autre dépendra des applications, des caractéristiques d'émission des radiations produites et des moyens de production à disposition. En effet, les noyaux émetteurs β^- sont actuellement préférentiellement produits en réacteurs nucléaires tandis que les radionucléides émettant des électrons de conversion sont produits en accélérateurs. Dans le cas des électrons de conversion, ils sont produits à des énergies données ce qui facilite leur prise en compte dans un calcul dosimétriques tandis que pour les émissions β^- , la distribution en énergie des électrons est à considérer.

4.2 Les émetteurs β^-

En médecine nucléaire, certains radioisotopes émetteurs β^- , comme l'iode-131, l'yttrium-90, le samarium-153, le strontium-89 et le phosphore-32 sont utilisés pour la thérapie. L'iode-131 est utilisé pour le traitement de maladies liées à la thyroïde et en radio-immunothérapie, l'yttrium-90 est utilisé pour la radio-immunothérapie et en curiethérapie sous forme de microsphères pour le traitement du cancer du foie, le samarium-153 et le strontium-89 sont utilisés pour le traitement de métastases osseuses et le phosphore-32 pour la radiothérapie intracavitaire [70].

La table 4.1 regroupe les caractéristiques physiques de ces radioisotopes : leur

1. La masse volumique de l'eau est égale à 1 g.cm^{-3} . Dans ce cas, les résultats exprimés en $\text{MeV}/(\text{g.cm}^{-2})$ sont identiques à ceux exprimés en MeV/cm

Radio-isotope	Période radioactive [52]	$E_{moyenne}$ (MeV) [136]	Parcours moyen (mm) [73]	E_{max} (MeV) [136]	Parcours max. (mm) [73]	Intensité d'émission % [136]
P-32	14.262(14) j	0.69503	3	1.71066(4)	8	100
Sr-89	50.53(7) j	0.5871(11)	2	1.5009(25)	7	99.99036(5)
Y-90g	64.00(21) h	0.9337(12)	4	2.2801(16)	11	99.9835(14)
I-131	8.02070(11) j	0.19158(30)	0.4	0.6063(6)	2	89.6(8)
Sm-153	46.284(4) h	0.2253(3)	0.5	0.7044(7)	3	49.4(18)
		0.1995(3)	0.4	0.6347(7)	2	31.3(9)

TABLE 4.1 – Énergie moyenne et maximale des électrons issus de la désintégration β^- d'éléments d'intérêt pour la thérapie.

période radioactive ainsi que l'énergie moyenne et maximale des électrons ayant la plus grande probabilité d'occurrence avec les parcours associés, dans l'eau.

Comme indiqué en introduction de ce chapitre et dans la table 4.1, les électrons issus de la désintégration β^- ont une énergie pouvant atteindre quelques MeV. Leur transfert d'énergie linéique (voir figure 4.3 [73]), permet un dépôt de dose suffisant pour détruire les cellules cancéreuses, sur une distance allant de plusieurs centaines de μm (Sm-153) au cm (Y-90). Comme vu en chapitre 1 partie 1.2.2.2, ce rayonnement peut être avantageusement utilisé grâce à la technique dite des feux croisés permettant d'obtenir une dose élevée aux cellules ciblées par l'accumulation d'un dépôt de dose suite à plusieurs désintégrations. L'activité habituellement injectée à un patient de 70 kg pour un traitement par un émetteur β^- comme l'iode-131 est entre 40 et 300 mCi [93].

4.2.1 L'étude de la production du rhénium-186g

Au cours de cette thèse, la production du rhénium-186g, radioisotope émergeant pour une utilisation en médecine nucléaire, a été étudiée.

Le rhénium-186, dans son état fondamental de période radioactive 3.7183 (11) jours, est un émetteur β^- déjà utilisé en essais cliniques pour soulager les douleurs des métastases osseuses résultant du cancer du sein ou de la prostate [71]. A 70.99 (12) %, les électrons issus de la désintégration β^- du Re-186g sont émis avec une énergie moyenne de 359 keV et maximale de 1069 keV correspondant à un pouvoir d'arrêt dans l'eau de 0.22 à 0.20 MeV/mm (voir figure 4.3), respectivement, soit un parcours de 1.5 à 5 mm. A 21.54 (14) % [136], ils sont émis avec une énergie moyenne de 306 keV (0.3 MeV/mm sur 1 mm) et maximale de 932 keV (0.20 MeV/mm sur 4.5 mm). Le Re-186g décroît à 93 % par désintégration β^- vers l'Os-186 (stable), en émettant un γ d'énergie 137 keV utilisable en imagerie TEMP/SPECT, et à 7 % par capture électronique vers W-186 (stable) (voir figure 4.5 [186]).

Cet isotope radioactif est actuellement produit en réacteur en utilisant une

W-180	W-182	W-183	W-184	W-186
0.1 %	26.3 %	14.3 %	30.7 %	28.6 %

TABLE 4.2 – Composition isotopique du tungstène naturel fourni par GoodFellow.

cible de rhénium enrichie en rhénium-185 ou une cible de perrhenate d'aluminium [143],[144],[145],[146]. Ces voies de production mènent à un produit avec une faible activité spécifique. Pour obtenir de meilleures activités spécifiques, le Re-186g peut être avantageusement produit avec une cible de tungstène auprès de cyclotrons capables d'accélérer des protons ou des deutons [187]. Des mesures relatives à la section efficace de la réaction W-nat(d,x)Re-186g ont été réalisées durant ce travail de thèse dans le but d'obtenir des informations supplémentaires, notamment sur la valeur de son maximum qui diffère selon les séries de données publiées.

La composition isotopique de la cible de W-nat est décrite en table 4.2. Seules les réactions mettant en jeu le W-186 et le W-184 permettent de produire le Re-186g. La section efficace de la réaction W-184(d, γ) est cependant très faible et sa contribution est considérée comme négligeable dans la suite de ce travail.

L'activité du Re-186g produit lors des expériences stacked-foils est mesurée grâce à la raie γ émise à 137 keV, provenant de la décroissance vers l'Os-186. Lors des mesures d'activités, la contribution de l'état métastable du rhénium-186 peut être considérée comme négligeable, compte tenu de sa longue durée de vie de 2.10^5 ans (voir figure 4.5).

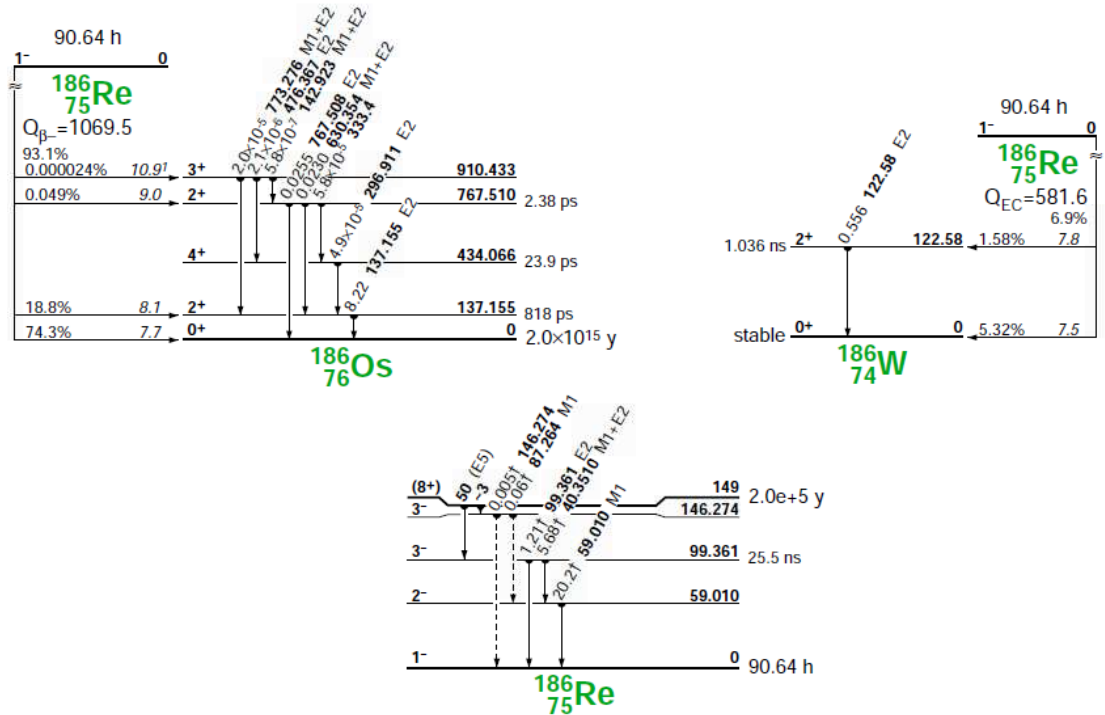


FIGURE 4.5 – Schéma de décroissance du Re-186g.

Six expériences, utilisant des cibles de tungstène naturel (W-nat), des feuilles moniteur en Ti-nat et des feuilles dégradeur en Al-nat, ont permis d'obtenir des données de section efficace pour la production du Re-186g par un faisceau de deutons. Les intensités utilisées vont de 80 à 200 nA (voir table 4.3), pour un temps d'irradiation de 30 minutes. Les valeurs en énergies du faisceau de deutons, prises au milieu des cibles de tungstène, sont répertoriées en table 4.3. Les données expérimentales ont été déduites en utilisant les valeurs recommandées par l'IAEA pour la réaction moniteur Ti-nat(d,x)V-48, aux énergies listées en table 4.4.

Énergie des deutons incidents (MeV)	Intensité moyenne du faisceau (nA)	Énergie Cible 1 W-nat	Énergie Cible 2 W-nat	Énergie Cible 3 W-nat	Énergie Cible 4 W-nat	Énergie Cible 5 W-nat
16.95 (25)	83	15.52 (33)	12.87 (44)	9.74 (57)		
16.95 (25)	114	14.67 (38)	31.32 (43)	11.85 (50)	10.42 (55)	8.85 (66)
22.59 (25)	97	16.96 (31)				
30.70 (25)	106	22.37 (55)				
30.70 (25)	141	30.06 (29)	26.35 (41)	24.39 (46)	19.85 (57)	18.43 (64)
34.00 (25)	206	33.36 (30)	32.13 (35)	27.91 (49)	23.11 (58)	20.93 (63)

TABLE 4.3 – *Energie du faisceau de deutons au milieu des cibles de W-nat pour les différents stacks irradiés.*

Énergie des deutons incidents (MeV)	Intensité moyenne du faisceau (nA)	Énergie Cible 1 Ti	Énergie Cible 2 Ti	Énergie Cible 3 Ti	Énergie Cible 4 Ti	Énergie Cible 5 Ti
16.95 (25)	83	14.82 (35)	12.07 (48)	8.80 (62)		
16.95 (25)	114	14.36 (40)	13.00 (44)	11.50 (51)	10.04 (60)	8.45 (65)
22.59 (25)	97	16.30 (44)				
30.70 (25)	106	22.91 (61)				
30.70 (25)	141	29.88 (30)	26.14 (41)	24.17 (48)	19.61 (60)	18.17 (65)
34.00 (25)	206	33.19 (30)	31.96 (35)	27.71 (51)	22.88 (62)	20.69 (67)

TABLE 4.4 – *Energie du faisceau de deutons au milieu des moniteurs de titane pour les différents stacks irradiés.*

Les résultats de section efficace sont représentés par des points rouges dans la figure 4.6. Les valeurs numériques sont présentées en annexe I, table I.1. La section efficace obtenue est en accord avec le seuil de la réaction W-186(d,2n) à 3.6 MeV. Elle présente un maximum autour de 115 mb pour une énergie de 12 MeV. Nos valeurs sont comparées avec d'autres données expérimentales présentes dans

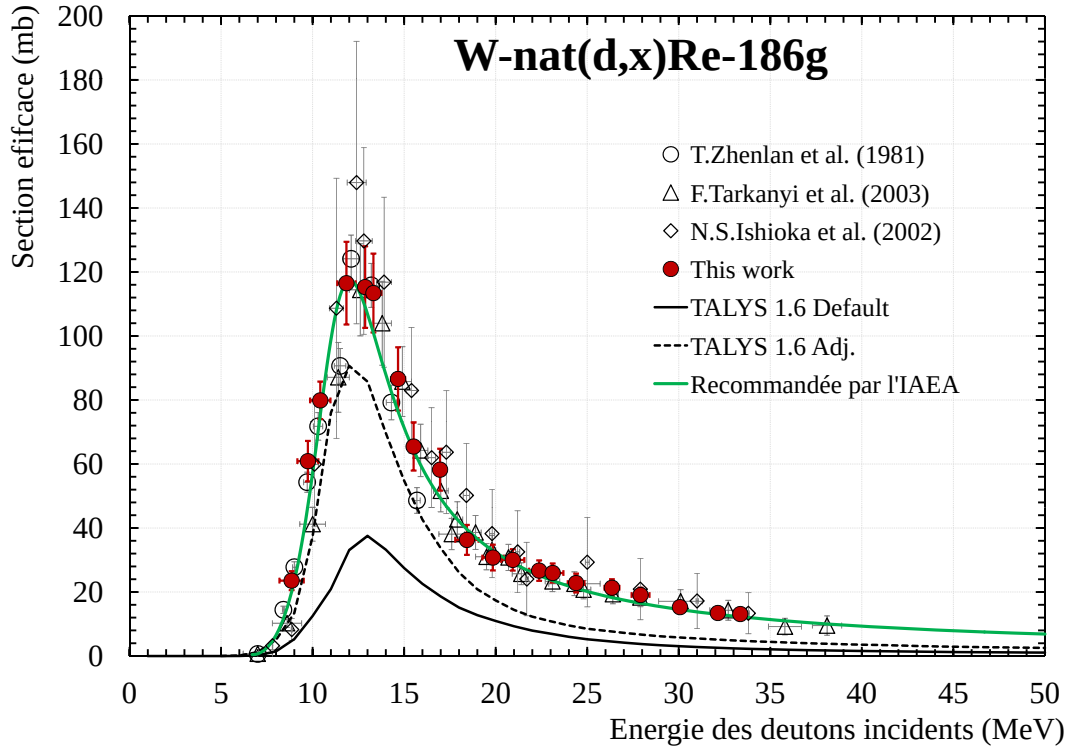


FIGURE 4.6 – Section efficace de production du Re-186g induit par des deutons sur une cible de tungstène naturel.

la littérature et les valeurs recommandées par l'IAEA². Nos nouveaux résultats [181] sont très proches de ceux obtenus par Zhenlan et al., 1981 [188], dans la gamme d'énergie 7-12 MeV. Les données de Tarkanyi et al., 2003 [189], et Ishioka et al., 2006 [190], ont contribué à la connaissance de cette section efficace à plus haute énergie. Nos données sont en accord avec Tarkanyi et al., [189]. Les données publiées par Ishioka et al. [190] sont supérieures à celles obtenues lors de ce travail de thèse sur toute la gamme en énergie étudiée, avec une valeur pour le maximum autour de 150 mb contre 115 mb dans notre cas. Elles sont cependant compatibles avec nos données compte tenu des barres d'erreur.

Les résultats sont aussi comparés avec les valeurs issues du code TALYS 1.6. Le code TALYS utilisé avec la combinaison de modèles décrite en partie 2.7.4 montre des résultats capables de reproduire la forme de la section efficace mais qui sous-estiment nos valeurs expérimentales d'environ 20 %, avec notamment une valeur maximale de 90 mb contre les 115 mb obtenus expérimentalement. Les modèles par défaut permettent aussi de reproduire la forme de la section efficace mais montrent une valeur maximale de seulement 38 mb, soit près de trois fois inférieure à la valeur expérimentale.

Suite à l'irradiation du tungstène d'abondance naturelle par des deutons, des

2. L'IAEA a défini une section efficace recommandée pour la réaction W-186(d,2n)Re-186g. Ces valeurs ont été normalisées par l'abondance naturelle en W-186.

radioisotopes du rhénium (Re-181, Re-182, Re-183, Re-184) et du tungstène (W-187) sont produits simultanément au rhénium-186g. Les données de sections efficaces relatives à ces contaminants sont montrées en annexe I et leurs taux de production associés en annexe J. Cette étude a notamment permis de compléter la tendance dessinée par les données publiées et d'obtenir les premières valeurs sur la section efficace de production de l'état métastable du Re-184 pour des énergies supérieures à 16 MeV et jusqu'à 33.4 MeV (voir figure I.3).

4.2.2 La production du Re-186g avec une cible de tungstène naturel

La figure 4.7 montre le taux de production en cible épaisse calculé suite aux données mesurées durant cette thèse (ligne rouge), les valeurs calculées par l'IAEA dans le cas de deutons (ligne verte) et dans le cas de protons (ligne noire) ainsi que celles publiées par Hermanne et al. en 2009 [191] et Bonardi et al. en 2010 [192]. A 33 MeV, notre taux de production s'élève à 8.5 MBq/ μ A.h contre 7.7 MBq/ μ A.h estimé par l'IAEA, soit un taux de production 10 % plus élevé. La différence est due au fait que le pic de la section efficace de référence définie par l'IAEA, visible en figure 4.6, est plus fin que le notre, aux alentours de 13 MeV. D'autres valeurs expérimentales ont été publiées récemment [191], [192], après la publication des valeurs recommandées par l'IAEA, concernant le taux de production du Re-186g sur une cible de W-nat. Hermanne et al., 2009 [191], montre des valeurs en accord avec le taux de production recommandé [193] alors que les données de Bonardi et al., 2010, sont 30 % plus élevées. Nos valeurs se situent entre celles obtenues par l'IAEA et celles publiées par Bonardi et al [192].

Avec des protons, le taux de production recommandé par l'IAEA [193] est de 2.7 MBq/ μ A.h à 33 MeV (voir figure 4.7), soit 3.1 fois plus faible que celui obtenu avec des deutons au cours de cette thèse, pour la même énergie cinétique.

L'utilisation de deutons permet donc d'obtenir un taux de production de Re-186g plus élevé qu'avec des protons.

Les taux de production liés aux contaminants sont présentés en annexe J. Deux isotopes émetteurs β^+ et de photons γ de haute énergie (> 1.4 MeV) sont particulièrement gênants. En effet, avec un faisceau de deutons de 33.4 MeV, une activité 1700 fois plus importante de Re-181 que de Re-186g est produite, ce qui est non négligeable compte tenu de sa période de 19.9 h. De même, le Re-182 ($T_{1/2} = 64$ h) est produit dans une quantité 5 fois plus importante que le Re-186g. De plus, bien qu'ils soient produits en plus faible quantité que Re-186g, les états métastable et fondamental du Re-184 ont des périodes longues (respectivement 169 jours et 38 jours) et émettent des photons γ d'énergie supérieure à 1 MeV.

Ces contaminants engendreront une exposition excessive du patient et du personnel hospitalier à la radioactivité. Une solution doit donc être définie pour produire le Re-186g sans la présence de contaminants.

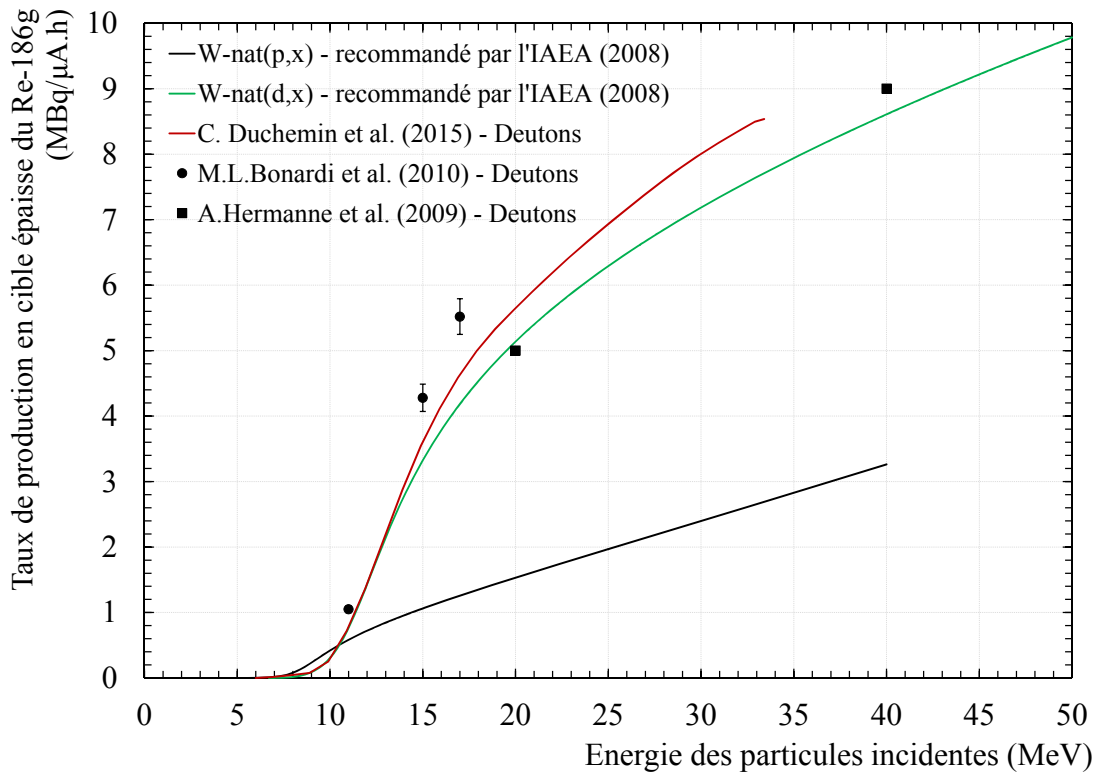


FIGURE 4.7 – Taux de production en cible épaisse du Re-186g pour la réaction $W\text{-nat}(d,x)$, comparés aux valeurs recommandées par l'IAEA dans le cas de deutons et de protons comme projectiles.

4.2.3 La production du Re-186g avec une cible de tungstène enrichie en W-186

Différents isotopes composent la cible naturelle de tungstène, comme montré en table 4.2. La production de Re-186g est seulement possible via la réaction $W\text{-186}(d,2n)Re\text{-186g}$ dont l'énergie seuil est située à 3.6 MeV [136]. Il est alors possible, connaissant la section efficace de production du Re-186g avec du tungstène d'abondance naturelle, de déduire de le taux de production de Re-186g en utilisant une cible de tungstène enrichie à 100 % en W-186.

Pour les applications médicales, la production des contaminants doit être évitée. Une façon simple de produire le rhénium-186g avec une haute activité spécifique est d'utiliser une cible de tungstène enrichie en W-186 à 100 %, irradiée par un faisceau de deutons. Avec du W-186 comme cible, le Re-186 et les états métastable et fondamental du Re-184 seront facilement produits. En utilisant un faisceau de deutons avec une énergie juste en dessous du seuil de la réaction $W\text{-186}(d,4n)Re\text{-184g}$ à 17.6 MeV [136], seul le Re-186g peut être produit. Dans ce cas, le taux de production en cible épaisse du rhénium-186g est de 16.8 MBq/μA.h à comparer avec la valeur recommandée par l'IAEA de 15.4 MBq/μA.h dans le cas

de deutons et de 4.6 MBq/ μ A.h avec un faisceau de protons avec la même énergie cinétique.

La réaction W-186(d,2n) permet de produire des activités élevées en Re-186g. L'activité spécifique théorique maximale est de 186 kCi/g. En se basant sur les résultats du code TALYS 1.6 Adj., afin d'obtenir le nombre d'isotopes stables et à périodes longues créés (Re-185, Re-186m, Re-187), l'activité spécifique obtenue pour la réaction W-186(d,2n) à la fin de l'irradiation est de 52 kCi/g à 17.6 MeV, énergie seuil de la réaction W-186(d,4n). Après quatre heures de décroissance, l'activité spécifique serait de 49 kCi/g.³

Les premières données concernant la production du Re-186g ont été publiées en 2014 sous la référence "Nuclear Medicine and Biology 41 (2014) e16–e18" [187]. Les données complètes sur le Re-186g et ainsi que ses contaminants ont été publiées en 2015 sous la référence "Applied Radiation and Isotopes 97 (2015) 52–58" [181].

4.3 Les électrons de conversion

4.3.1 L'étude de l'étain-117m

Un article datant de 1973 [194] mentionne déjà l'intérêt de l'étain-117m pour la médecine. L'étude de plusieurs traceurs chez le rat montre la forte absorption de l'étain-117m dans les os et un faible taux dans les tissus. Du fait de son γ émis à 158 keV à 87 %, ce radioisotope devient intéressant pour l'imagerie des os par gamma caméra. De plus, sa période proche de 14 jours facilite sa production et sa disponibilité. Il a aussi l'avantage de décroître à 100 % vers l'étain-117g, qui est stable.

En parallèle, plusieurs émetteurs β^- ont fait l'objet de publications, dès les années 1960 pour le P-32 [195] et dans les années 1990 pour le Sr-89 [196], Sm-153 [197], [198] et Re-186 [199], [200], sur leur efficacité à soulager les douleurs dues aux métastases osseuses. Le parcours dans l'eau des électrons émis par ces radioisotopes varie selon le noyau ; de 0.4 à 3 mm en moyenne et de 2 à 8 mm au maximum (voir table 4.1). Bien que ces émetteurs β^- montrent une bonne vectorisation vers les métastases osseuses, les électrons émis ont un parcours variable souvent trop élevé et apportent une toxicité non désirée à la moelle osseuse [201]. Les radioisotopes émetteurs d'électrons de conversion sont une solution puisque les électrons sont émis avec des énergies discrètes, bien définies. Ainsi, il est possible de choisir l'isotope pour que la dose soit délivrée sur un parcours plus faible que les β^- . L'étain-117m est un émetteur d'électrons de conversion. Ces électrons ont un parcours dans l'eau de 0.2 ou 0.3 mm, selon leur énergie (voir table 1.2).

En 1998, des résultats de calculs dosimétriques comparant la dose reçue à l'os

3. Le même calcul a été réalisé dans le cas de protons comme projectiles. En se plaçant à l'énergie seuil de la réaction W-186(p,3n)Re-184 (à 15.3 MeV), l'activité spécifique du Re-186g est de 19.5 kCi/g (EOB).

et celle reçue par la moelle osseuse dans le cas du Sr-89, Sm-153, Re-186 et Sn-117m [201], sont publiés. Ces résultats montrent que le ratio de la dose à l'os sur la dose à la moelle osseuse est, pour le Sn-117m, 4.1 fois plus élevé que celui obtenu avec le Sr-89, 2.7 fois plus élevé que par l'utilisation du Sm-153 et 1.2 fois plus élevé que dans le cas du Re-186. Des études additionnelles à celle publiée en 1973 ont montré que l'étain-117m couplé à un vecteur est retenu quasi-entièrement dans les os et qu'il a une bio-distribution proche du Tc-99m, utilisé pour l'imagerie des os [202], [203], [204]. L'avantage thérapeutique des électrons de conversion émis par l'étain-117m en comparaison aux émetteurs β^- est montrée expérimentalement dans l'article de Bishayee et al., 2000 [205].

L'étain-117m paraît alors mieux adapté que les émetteurs β^- pour éviter la toxicité à la moelle osseuse lors du traitement des douleurs liées aux métastases osseuses.

4.3.1.1 Les caractéristiques physiques de l'étain-117m

L'étain-117m (Sn-117m) a une période radioactive de 13.60 (4) jours [52]. Il décroît par transition isomérique vers l'étain-117g stable [136] (voir figure 4.8). Il est détectable par ses photons γ émis à 156.02 keV (2.113 (6) %) et à 158.56 keV (86 %) [52].

Il émet des électrons Auger à 2.95 et 21 keV mais surtout des électrons de conversion sur une gamme en énergie allant de 126 keV à 314 keV dont les émissions les plus importantes ($> 1\%$) sont situées entre 126 keV et 156 keV. Le pouvoir d'arrêt des électrons dans l'eau à ces énergies est de l'ordre de 0.35 keV/ μm sur une distance correspondant à une dizaine de cellules [82].

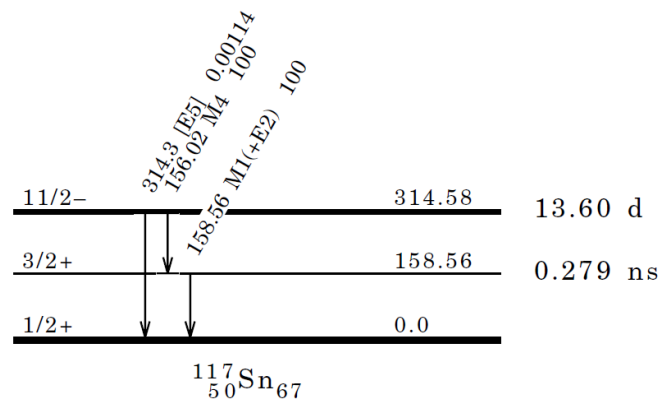


FIGURE 4.8 – Schéma de décroissance de l'étain-117m vers son état fondamental.

4.3.1.2 L'actualité de l'étain-117m

Aujourd'hui, l'étain-117m est utilisé en essais cliniques sous la forme [Sn-117m]-DOTA-Annexin [206] et trouve ses applications dans la thérapie de cancers et

de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose [80], [81]. Grâce à son γ émis à 158 keV, énergie proche de celui émis par le Tc-99m, il est idéal pour l'imagerie SPECT. L'étain-117m permet donc de mettre en oeuvre une approche de théranostic [207].

La société Clear Vascular au Texas (Etats-Unis) [206] est dédiée aux essais cliniques avec pour but le diagnostic et le traitement de l'athérosclérose [208] et autres maladies vasculaires inflammatoires. Cette société a développé un radiopharmaceutique injectable appelé "Tin-Annexin" pour l'imagerie et la thérapie de tissus inflammatoires ainsi que pour le ciblage de plaques d'athérome. "Tin-Annexin" est constitué du radioisotope Sn-117m, d'une molécule de liaison, le DOTA et d'une molécule vectrice, l'annexin V. Des essais pré-cliniques et cliniques utilisant Tin-Annexin ont conduit au diagnostic de l'athérosclérose et ont montré l'effet thérapeutique de ce radiopharmaceutique sur celle-ci.

Trois voies de production ont été étudiées par cette société et ses collaborateurs pour produire le Sn-117m : une voie utilisant des neutrons, une autre utilisant des protons et la dernière utilisant des particules α comme projectiles. Cette dernière est actuellement utilisée et conduit à la plus haute activité spécifique en quantité commercialisable pour l'étain-117m, à hauteur de 25 kCi/g. L'activité spécifique théorique en supposant que seul Sn-117m est présent dans le produit final est calculé comme étant de 82 kCi/g. La différence est due à la présence de l'état fondamental de l'étain-117, indissociable de son état métastable, ainsi que des autres isotopes stables et à périodes longues de l'étain produits durant l'irradiation.

4.3.2 La comparaison des différentes voies de production de l'étain-117m

L'étain-117m peut être obtenu par irradiation de l'étain-116 ou de l'étain-117 par des neutrons issus de réacteurs de recherche. Cependant, sa production nécessite entre 2 et 3 semaines d'irradiation et le produit final est obtenu avec une faible activité spécifique de l'ordre du Ci/g. Elle peut atteindre 100 à 1000 Ci/g en utilisant des séparateurs électromagnétiques [206]. La production commerciale de l'étain-117m par la société Clear Vascular a débuté avec une production utilisant des réacteurs en collaboration avec la Russie et a été développée sous le programme "Initiative for Proliferation Prevention" (IPP) en collaboration avec le US Department of Energy et le Brookhaven National Laboratory (BNL). Des valeurs d'activité spécifique plus élevées sont obtenues en utilisant des particules chargées délivrées par un accélérateur. Plusieurs voies utilisant des particules chargées sont possibles avec des données de sections efficaces expérimentales associées [115]. Deux principaux matériaux ont été identifiés pour la production de l'étain-117m [206] et leurs sections efficaces associées sont présentées sur la figure 4.9.

En effet, au cours du programme IPP, la société Clear Vascular a étudié deux méthodes de production de l'étain-117m en utilisant des particules chargées dans

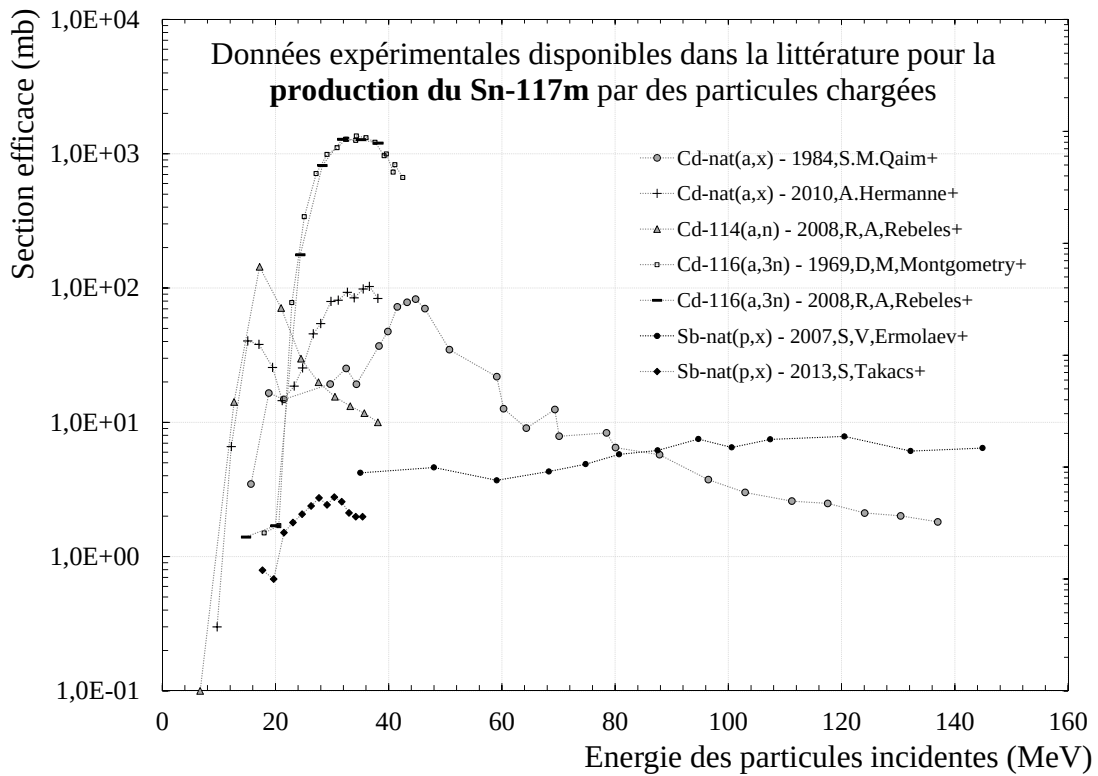


FIGURE 4.9 – Données de section efficace de production du Sn-117m induite par des particules chargées, disponibles dans la littérature, pour deux principaux matériaux identifiés.

le but de déterminer la voie donnant la meilleure activité spécifique.

La première réaction, étudiée en collaboration avec l'Institute for Nuclear Research [209] près de Moscou, est celle mettant en jeu de l'antimoine d'abondance naturelle et des protons comme projectiles. Des données de sections efficaces relatives à la réaction Sb-nat(p,x)Sn-117m ont été publiées en 2007 par Ermolaev et al. [210] et en 2013 par Takacs et al. [211]. Elles sont présentées sur la figure 4.9. Avec cette méthode, l'activité spécifique obtenue est voisine de 1 kCi/g.

La seconde méthode est celle utilisant des particules α et une cible de cadmium-116, permettant une production à large échelle avec la plus haute activité spécifique. Deux séries de données ont été publiées pour cette réaction. Le taux de production en cible épaisse sur la gamme d'énergie 47-20 MeV est indiqué sur le site de Clear Vascular [206] comme étant de 150 $\mu\text{Ci}/\mu\text{A.h}$ et conduit à une activité spécifique de 25 kCi/g.

C'est la voie de production utilisée par cette société pour produire Sn-117m pour les essais cliniques. La disponibilité de l'étain-117m est cependant limitée par le nombre d'accélérateurs permettant de délivrer des particules α de haute énergie et haute intensité.

Ayant la possibilité, au cyclotron ARRONAX, d'utiliser des particules α de

Cd-106	Cd-108	Cd-110	Cd-111	Cd-112	Cd-113	Cd-114	Cd-116
1.2 %	0.9 %	12.4 %	12.8 %	24.0 %	12.3 %	28.8 %	7.6 %

TABLE 4.5 – Composition isotopique du cadmium naturel fourni par GoodFellow.

haute énergie, nous avons décidé de mesurer la section efficace de production de l'étain-117m en utilisant une cible de cadmium d'abondance naturelle jusqu'à l'énergie maximale délivrée par le cyclotron ARRONAX. Deux séries de données sont disponibles dans la littérature pour cette réaction. Notre étude permettra de valider l'une ou l'autre puisque les valeurs publiées diffèrent fortement entre 30 et 45 MeV.

Ces valeurs nous amèneront à calculer la section efficace de production de l'étain-117m sur une cible de Cd-116, jusqu'à 65 MeV. Les données relatives à la section efficace de production de l'étain-117m par la réaction $\text{Cd-116}(\alpha, 3n)$ ne sont actuellement connues que jusqu'à 43 MeV.

4.3.3 La production de l'étain-117m avec une cible de cadmium d'abondance naturelle

4.3.3.1 La préparation de l'expérience

Le choix de l'utilisation d'une cible d'abondance naturelle est motivé par le désaccord existant entre les deux séries de données disponibles dans la littérature et par la disponibilité des cibles chez le fournisseur GoodFellow [119]. La composition isotopique des cibles de cadmium naturel de 10 μm d'épaisseur, fournies par GoodFellow [119], est décrite en table 4.5. Ces cibles métalliques, supposées homogènes, ne nécessitent pas de préparation préalable. Des expériences de mesures de section efficace ont été réalisées en 1986 et 2008 en utilisant des cibles enrichies en Cd-114 et en Cd-116, de coût élevé et nécessitant une fabrication par électrodéposition [212], [213].

L'étain-117m peut être produit dans le cadmium d'abondance naturelle par deux réactions : $\text{Cd-114}(\alpha, n)$ et $\text{Cd-116}(\alpha, 3n)$. Dans notre étude, nous avons choisi de déduire la section efficace de production de l'étain-117m par la réaction $\text{Cd-116}(\alpha, 3n)$ à partir de données mesurées sur la réaction $\text{Cd-nat}(\alpha, x)$ et des données existantes dans la littérature pour la réaction $\text{Cd-114}(\alpha, n)$.

Dans cette expérience, des particules α sont utilisées avec une intensité voisine de 200 nA, afin d'obtenir des valeurs d'activités permettant une bonne détection par spectrométrie γ considérant un temps de décroissance de 14 à 16 heures après la fin de l'irradiation.

Des noyaux de recul ont été détectés grâce à des feuilles appelées "catcher" placées derrière chaque feuille cible. La feuille moniteur suivant la feuille cible faisait elle-même office de catcher en plus de sa fonction de moniteur. L'activité détectée dans ces "catchers" a été ajoutée à celle détectée dans la feuille cible pour

le calcul de la section efficace de production de chaque radioisotope présent.

L'indium-117 peut être produit par la réaction $\text{Cd-nat}(\alpha, x)$. Ce radioisotope a deux états ; un état métastable de période radioactive 116.2 minutes et un état fondamental de demi-vie 43.2 minutes. Il émet des photons γ d'énergies identiques à ceux émis par l'étain-117m et utilisés pour quantifier son activité. Les comptages ont été adaptés en conséquence et reproduits une seconde fois dans le but de s'assurer que l'indium-117 a totalement décréu lors de la mesure de l'activité de l'étain-117m, en s'appuyant sur les autres raies γ de l'indium-117. Les résultats suivants, obtenus à partir de l'activité de l'étain-117m, sont donc dépourvus de toute contamination provenant de l'indium-117.

Comme mentionné en chapitre 2 partie 2.1.6.3, une feuille mince de cuivre a été utilisée comme moniteur pour des énergies allant jusqu'à 50 MeV. A partir de 50 MeV, c'est la réaction $\text{Al-27}(\alpha, x)\text{Na-22}$ qui a permis d'obtenir des informations sur le flux de particules. Dans chaque stack, une cible de titane a été placée, permettant d'étendre les valeurs de section efficace de production du chrome-51 (voir annexe K), dont les valeurs sont recommandées par l'IAEA jusqu'à 50 MeV.

4.3.3.2 La détermination de la section efficace de production

Quatre expériences stacked-foils ont été réalisées au cours de cette thèse [214], permettant d'obtenir dix points en énergie pour la détermination de la section efficace de production de l'étain-117m par la réaction $\text{Cd-nat}(\alpha, x)$. Au cours de ces expériences, le faisceau de particules α a été délivré avec une intensité moyenne allant de 143 à 202 nA (voir tables 4.6 et 4.7), pour une durée d'irradiation d'une heure. Les énergies pour lesquelles la section efficace de production de l'étain-117m et des autres radioisotopes détectés dans les cibles de cadmium a été déterminée, sont listées en table 4.6. Celles liées aux moniteurs de 10 μm d'épaisseur sont présentées en table 4.7.

Énergie des α incidents (MeV)	Intensité moyenne du faisceau (nA)	Énergie Cible 1 Cd-nat	Énergie Cible 2 Cd-nat	Énergie Cible 3 Cd-nat
67.40 (61)	196	65.01 (68)	55.13 (93)	
67.40 (61)	199	48.92 (108)	35.43 (152)	
67.40 (61)	143	45.86 (116)	39.51 (137)	32.24 (161)
67.40 (61)	202	42.10 (125)	29.25 (176)	25.26 (193)

TABLE 4.6 – *Energie du faisceau de particules α au milieu des cibles de Cd-nat pour les différents stacks irradiés.*

Les expériences ont été définies de manière à ce que les points se chevauchent pour des expériences réalisées à plusieurs semaines d'intervalle. Nos données sont

Énergie des α incidents (MeV)	Intensité moyenne du faisceau (nA)	Énergie Cible 1 Al	Énergie Cible 2 Al	
67.40 (61)	196	64.58 (69)	54.65 (96)	
		Cible 1 Cu	Cible 2 Cu	Cible 3 Cu
67.40 (61)	199	44.41 (111)	33.06 (155)	
67.40 (61)	143	45.06 (118)	38.61 (139)	31.16 (169)
67.40 (61)	202	41.26 (127)	28.10 (179)	24.02 (199)

TABLE 4.7 – *Energie du faisceau de particules α au milieu des moniteurs pour les différents stacks irradiés.*

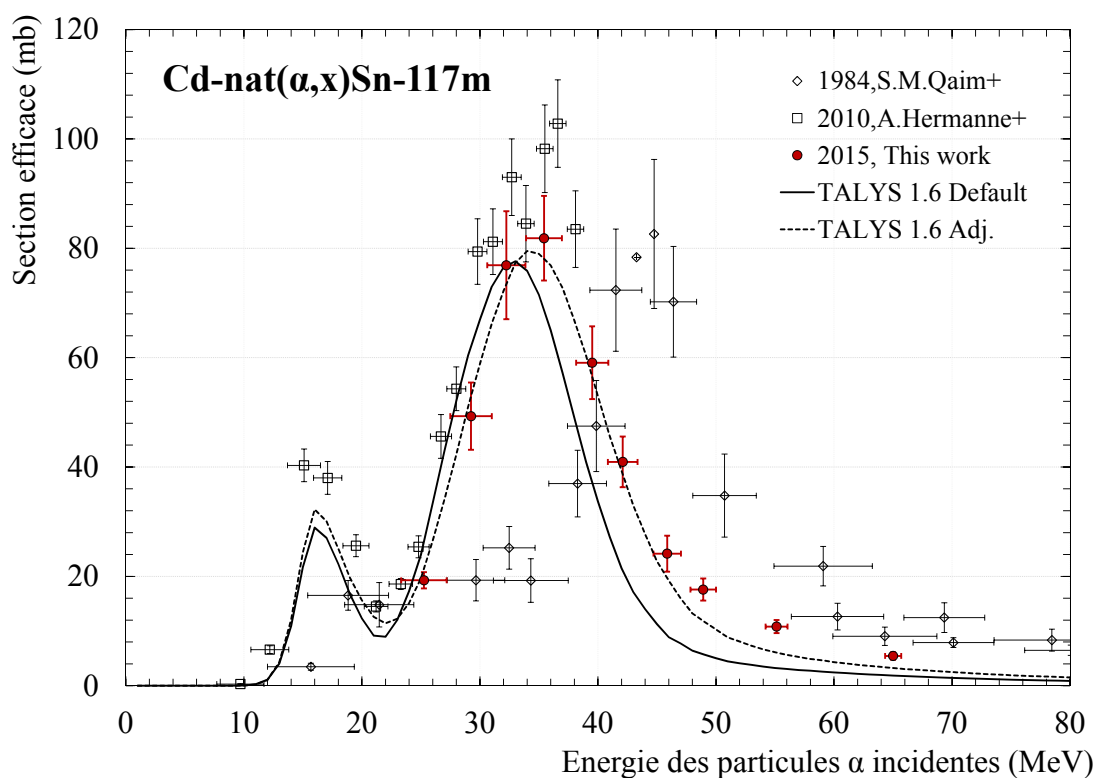


FIGURE 4.10 – *Section efficace de production de la réaction $\text{Cd-nat}(\alpha, x)\text{Sn-117m}$.*

présentées sous la forme de points rouges sur la figure 4.10 et montrent un comportement régulier ce qui nous donne une bonne confiance dans nos résultats. L'étain-117m est produit, dans une cible de cadmium naturel, par la réaction $\text{Cd-114}(\alpha, n)$ dont l'énergie seuil est située à 5.4 MeV et par la réaction $\text{Cd-116}(\alpha, 3n)$ d'énergie seuil 20.8 MeV. Nos résultats montrent un maximum autour de 80 mb à 35 MeV, issu principalement de la contribution de la réaction $\text{Cd-116}(\alpha, 3n)$.

Deux séries de données ont été publiées concernant la section efficace de pro-

duction de l'étain-117m. La première, publiée en 1984 [215], donne des valeurs sur la gamme d'énergie [15-137] MeV et la seconde, publiée en 2010 [216], sur la gamme [5-38.5] MeV. Comme montré en figure 4.10, ces deux séries de données ont des formes similaires mais montre une différence importante en terme d'énergie avec un écart d'environ 10 MeV.

Nos données sont en accord avec les mesures réalisées par Hermanne et al., 2010 [216], aussi bien en amplitude qu'en énergie. La série publiée par Qaim et al. en 1984 semble donc bien décalée en énergie, d'autant plus que la tendance formée par les données ne respecte pas les énergies seuils des deux réactions contribuant à la production de l'étain-117m. Cette série est alors écartée de notre étude.

Notre nouvelle série de données permet de compléter la tendance obtenue par les points expérimentaux de Hermanne et al., jusqu'à 65 MeV. Cependant, nous n'avons pas obtenu de données entre 8 et 20 MeV provenant de la première voie de réaction $\text{Cd-114}(\alpha, n)$ et qui forme un pic sur les données de Hermanne et al., puisque l'énergie du faisceau incident délivrée par le cyclotron ARRONAX aurait dû être fortement dégradée, engendrant une grande dispersion en énergie.

Le code TALYS permet aussi d'obtenir des informations sur la forme de la section efficace en fonction de l'énergie. Les données publiées en 2010 ainsi que le code TALYS mettent bien en avant les deux réactions contribuant à la production de l'étain-117m avec une cible de cadmium d'abondance naturelle. Le code TALYS vient confirmer l'allure des données d'Hermanne et al., 2010, ainsi que celle de nos mesures. Les résultats du code TALYS en utilisant la combinaison de modèles, TALYS 1.6 Adj., suivent bien la tendance de nos points expérimentaux alors que les modèles par défaut montrent un décalage de quelques MeV vers les basses énergies.

Notre étude permet également d'obtenir des données sur les radioisotopes produits par la réaction $\text{Cd-nat}(\alpha, x)$, à des énergies plus élevées que celles atteintes par les mesures publiées en 2010 [216]. La connaissance des sections efficaces est en conséquence affinée entre 38 et 65 MeV.

Les valeurs de sections efficaces obtenues pour l'étain-117m ainsi que pour d'autres radioisotopes de l'étain (Sn-110 et Sn-113), du cadmium (Cd-115g) et de l'indium (In-109, In-110g, In-111 et In-114m) détectés dans les cibles de Cd-nat, sont présentées en annexe L. Les isotopes de l'étain sont gênants puisqu'ils ne sont pas séparables chimiquement de l'étain-117. Cependant, la production de l'étain-113 et l'étain-110 pourra être évitée en adaptant l'élément cible et l'énergie du faisceau incident.

La réaction $\text{Cd-116}(\alpha, 3n)$ est actuellement utilisée pour la production de l'étain-117m pour les essais cliniques [206]. Nos nouvelles valeurs expérimentales obtenues sur du Cd-nat permettent de déduire des données supplémentaires en supposant une cible enrichie à 100 % en Cd-116, et en s'appuyant sur les données expérimentales publiées pour la section efficace de la réaction $\text{Cd-114}(\alpha, n)$ [213].

4.3.4 La détermination de la section efficace de l'étain-117m avec une cible de cadmium-116

Comme mentionné précédemment, la réaction $\text{Cd-116}(\alpha, 3n)$ ne peut avoir lieu qu'avec une énergie incidente pour la particule α de 20.8 MeV au minimum. A partir de 20.8 MeV et en utilisant une cible de cadmium naturel, l'étain-117m est alors produit par réactions sur le Cd-114 et le Cd-116. Afin de procéder au calcul de production avec le noyau de Cd-116, la contribution de la production de l'étain-117m avec le noyau de Cd-114 dans la cible de Cd-nat doit être déterminée.

Des données existent dans la littérature pour la réaction $\text{Cd-114}(\alpha, n)\text{Sn-117}$. Elles ont été publiées en 2008 par Adam Rebeles et al. [213] sur la gamme d'énergie 12-38 MeV. Ces valeurs peuvent être utilisées en considérant les caractéristiques de nos cibles de cadmium naturel, en les multipliant par l'abondance isotopique en Cd-114, fournie par GoodFellow, de 28.8 % (voir table 4.5). Les données de Hermanne et al. publiées en 2010 en utilisant du cadmium naturel permettent d'obtenir des informations supplémentaires, en sélectionnant les données mesurées en dessous du seuil de la réaction $\text{Cd-116}(\alpha, 3n)$ à 20.8 MeV.

Sur la figure 4.11 sont montrées les données de Adam Rebeles et al. [213] normalisées par l'abondance isotopique du Cd-114 dans une cible de cadmium naturel ainsi que les données expérimentales de Hermanne et al. [216] jusqu'à 20 MeV. Les données du code TALYS, obtenues en utilisant la combinaison de modèles, sont également ajoutées à ce graphique. Elles ont été obtenues en supposant une cible pure de Cd-114 puis normalisée par 28.8 % pour se mettre dans les conditions isotopiques de la cible de cadmium naturel fournie par GoodFellow (voir table 4.5).

Nos données expérimentales avec une cible Cd-nat ont été obtenues jusqu'à 65 MeV (voir figure 4.10) et celles de Adam Rebeles et al. [213] jusqu'à 38 MeV. Il y a donc un manque d'information entre 38 et 65 MeV pour nous permettre de déduire la contribution de la réaction $\text{Cd-114}(\alpha, n)$.

Les résultats du code TALYS pour cette réaction montrent un comportement en accord avec les données expérimentales mais sous-estime son amplitude. En appliquant un coefficient de correction additionnel, les données issues du code TALYS viennent s'ajuster aux données expérimentales. On peut alors utiliser les résultats corrigés de TALYS pour extrapoler les valeurs de la section efficace jusqu'à 70 MeV.

Ces valeurs théoriques, appelées "TALYS 1.6 Adj. - valeurs normalisées et adaptées" sur la figure 4.11, sont utilisées par la suite pour déduire la contribution de la réaction $\text{Cd-114}(\alpha, n)$ des données expérimentales que nous avons obtenues avec le cadmium naturel. Un pourcentage d'erreur de 13 % est considéré sur les valeurs normalisées et adaptées de TALYS, correspondant à l'incertitude relative, sur les valeurs de Adam Rebeles et al. [213] et de Hermanne et al. [216], la plus élevée.

Après déduction de cette contribution, nos valeurs calculées sont normalisées par le pourcentage isotopique en Cd-116 de 7.6 % (voir table 4.5). Les valeurs

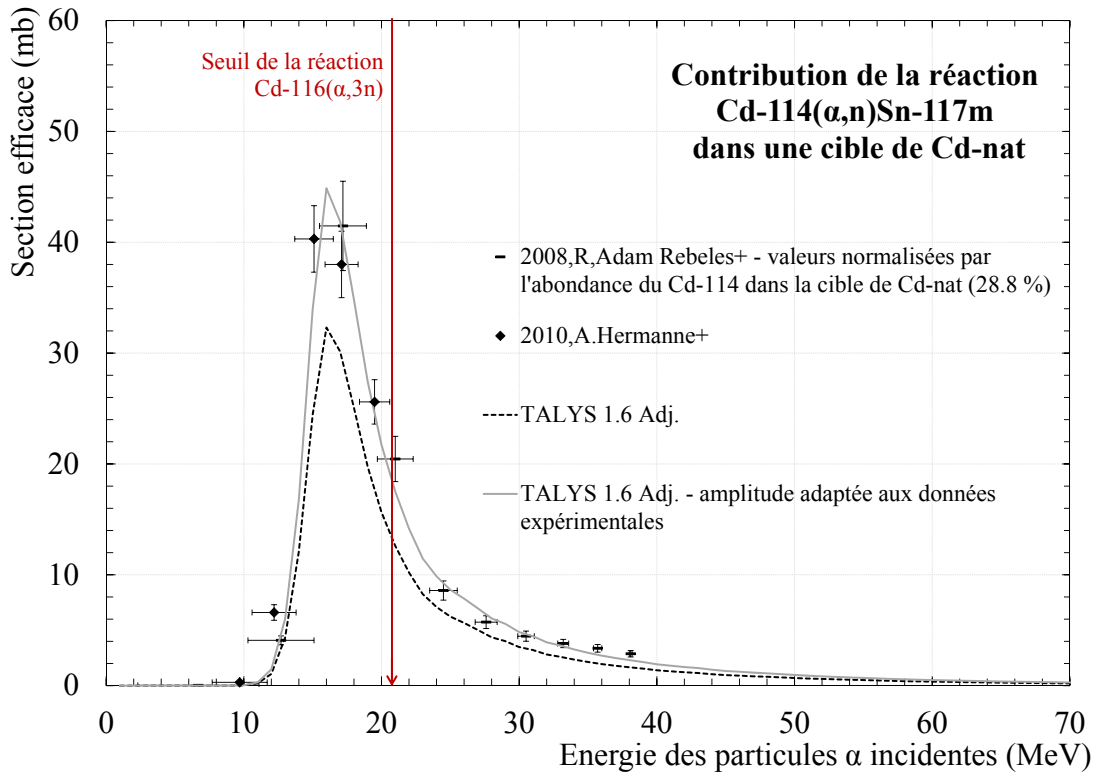


FIGURE 4.11 – Données de section efficace de production de l'étain-117m par la réaction $\text{Cd-114}(\alpha,n)$ normalisées en supposant une cible de cadmium naturel dont l'abondance isotopique en Cd-114 est 28.8 %. Adaptation des résultats TALYS en guise d'ajustement des données expérimentales.

calculées obtenues sont présentées sous forme de croix sur la figure 4.12 et sont répertoriées dans la table 4.8.

Nos valeurs montrent un maximum de l'ordre du barn autour de 36 MeV. Les deux séries publiées [212], [213], présentent des résultats similaires. Elles montrent un maximum dans la gamme 35-37 MeV, en accord avec nos données. Cependant, la valeur du maximum est 13 % plus élevée que dans notre cas. Les auteurs des expériences menées en 1969 et 2008 pour la détermination de la section efficace de production de l'étain-117m par la réaction $\text{Cd-116}(\alpha,3n)$ ont tous deux procédé à une technique d'électrodéposition pour la fabrication des cibles, en utilisant du Cd-116 enrichi. Leurs données dépendent donc majoritairement de la pureté isotopique du Cd-116 utilisé et de l'homogénéité des cibles. Dans notre cas, notre calcul dépend majoritairement des valeurs expérimentales obtenues avec une cible de Cd-nat et celles utilisées pour ajuster la section efficace donnée par TALYS (voir figure 4.11). Les valeurs obtenues jusqu'à 30 MeV sont les plus sensibles à la contribution de la réaction $\text{Cd-114}(\alpha,n)$, comme le montre la figure 4.11.

Les résultats du code TALYS utilisant la combinaison de modèles montrent un comportement en accord avec nos résultats expérimentaux et donnent la même

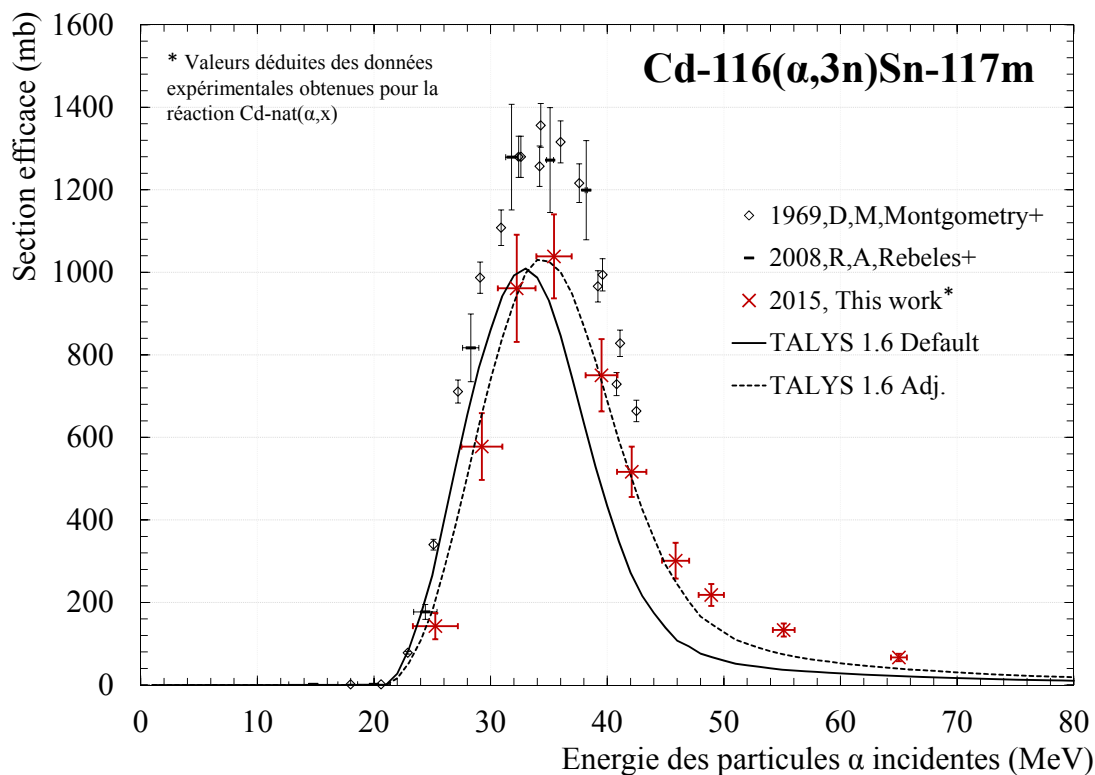


FIGURE 4.12 – Données de section efficace de production de l'étain-117m calculées pour la réaction $Cd-116(\alpha,3n)$ à partir des données expérimentales obtenues pour la réaction $Cd-nat(\alpha,x)Sn-117m$.

Energy (MeV)	σ Sn-117m (mb)
65.01 ± 0.68	66.61 ± 9.18
55.13 ± 0.93	133.23 ± 15.95
48.92 ± 1.08	218.20 ± 26.59
45.86 ± 1.16	301.13 ± 43.41
42.10 ± 1.25	516.54 ± 61.05
39.51 ± 1.37	750.52 ± 87.69
35.43 ± 1.52	1038.63 ± 101.98
32.24 ± 1.61	961.22 ± 130.13
29.25 ± 1.76	577.68 ± 81.51
25.26 ± 1.93	142.56 ± 35.05

TABLE 4.8 – Valeurs de section efficace de production de l'étain-117m par la réaction $Cd-116(\alpha,3n)$, déduites à partir des données expérimentales obtenues pour la réaction $Cd-nat(\alpha,x)Sn-117m$.

valeur pour le maximum. Ceux obtenus avec les modèles inclus dans le code par défaut sont décalés vers les basses énergies, comme montré pour la réaction $Cd-nat(\alpha,x)$ en figure 4.10.

4.3.5 Le taux de production en cible épaisse de l'étain-117m

Le taux de production en cible épaisse de l'étain-117m est calculé en suivant la démarche décrite au chapitre 2, partie 2.5. Un premier ajustement est réalisé sur les données de section efficace publiées par Montgomery et al., 1969 [212], et Rebeles et al., 2008 [213]. Les cibles utilisées lors de leurs mesures étaient enrichies en Cd-116 à hauteur de 97.2 % et 97.7 %, respectivement. D'après cet ajustement, le taux de production associé est calculé et est présenté en figure 4.13 en fonction de l'énergie des particules α incidentes. Il atteint 6.1 MBq/ μ A.h à 42.5 MeV ⁴.

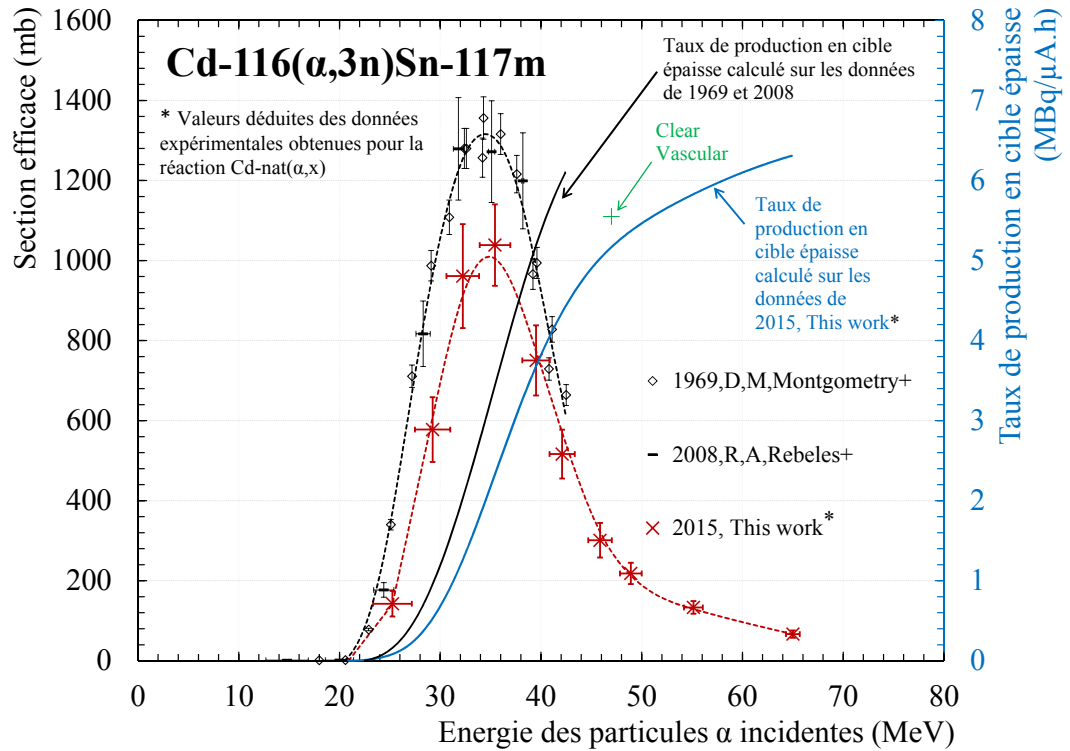


FIGURE 4.13 – Comparaison des taux de production en cible épaisse calculés sur les données obtenues durant ce travail de thèse, celles publiées en 1969 et 2008 et la valeur spécifiée par la société Clear Vascular.

Le même travail est réalisé à partir des valeurs obtenues au cours de cette thèse (voir table 4.8) en supposant une cible enrichie à 100 % en Cd-116. Le taux de production intégré est de 4.4 MBq/ μ A.h à 42.5 MeV (voir figure 4.13), soit 72 % de la valeur obtenue en ajustant les données présentes dans la littérature.

La société Clear Vascular produit l'étain-117m par la réaction Cd-116(α,n), en utilisant des cibles enrichies à près de 99 % en Cd-116. Le taux de production en cible épaisse sur la gamme d'énergie 47-20 MeV est spécifié sur le site web

4. Les taux de production sont exprimés en μ A particules

de la société [206] comme étant de $150 \mu\text{Ci}/\mu\text{A.h}$ soit $5.55 \text{ MBq}/\mu\text{A.h}$. Sur cette même gamme en énergie, le travail réalisé durant cette thèse mène à une valeur de $5.2 \text{ MBq}/\mu\text{A.h}$, valeur proche de celle présentée par Clear Vascular. En utilisant un faisceau de particules α de 65 MeV dégradé jusqu'au seuil de la réaction $\text{Cd-116}(\alpha, 3n)$, le taux de production atteint $6.3 \text{ MBq}/\mu\text{A.h}$ d'après nos mesures (voir figure 4.13).

Précédemment, deux autres isotopes de l'étain ont été identifiés dans la cible de cadmium naturel : l'étain-110 ($T_{1/2} = 4.11 (10) \text{ h}$) et l'étain-113 ($T_{1/2} = 115.09 (4) \text{ j}$). A partir d'une cible de Cd-116, l'étain-110 ne peut pas être produit par une faisceau de particule α de 65 MeV puisque l'énergie seuil de la réaction $\text{Cd-116}(\alpha, 10n)$ est bien supérieure ($E_s = 83.5 \text{ MeV}$). L'étain-113, qui décroît par capture électronique majoritairement vers l'état fondamental de l'indium-113, peut être produit par la réaction $\text{Cd-116}(\alpha, 7n)$ à partir d'une énergie seuil de 56.3 MeV. En utilisant les résultats de simulations TALYS et en partant d'un faisceau incident de particules α de 65 MeV, l'activité produite en étain-113 est calculée comme étant 0.03 % de l'activité produite en Sn-117m [214]. La production de l'étain-113 peut être totalement évitée en utilisant des particules α d'énergie 56 MeV. Dans ce cas, le taux de production en Sn-117m atteint 92 % de celui obtenu pour une énergie de 65 MeV, soit $5.8 \text{ MBq}/\mu\text{A.h}$.

4.3.6 L'activité spécifique de l'étain-117m

Le calcul de l'activité spécifique d'un radionucléide nécessite la connaissance de son taux de production ainsi que de la masse des autres isotopes produits durant l'irradiation (voir définition en partie 2.6). L'activité spécifique de l'étain-117m a été calculée en prenant en compte le taux de production en cible épaisse obtenu suite aux expériences dédiées à la mesure de la section efficace de production de l'étain-117m au cyclotron ARRONAX, en supposant une cible enrichie à 100 % en Cd-116. Le nombre de noyaux stables et à périodes longues a été calculé en utilisant les résultats du code TALYS 1.6 Adj. La figure 4.14 montre l'évolution de l'activité spécifique de l'étain-117m en kCi/g en fonction du taux de production en cible épaisse obtenu pour l'étain-117m et en fonction de l'énergie des particules α incidentes.

L'activité spécifique de l'étain-117m montre un maximum à hauteur de 41 kCi/g et autour de 40 MeV. La société Clear Vascular produit actuellement l'étain-117m avec un faisceau de particules α de 47 MeV pour une activité spécifique de 25 kCi/g . Cette valeur est à comparer aux 35 kCi/g obtenus par nos calculs, en se basant sur nos résultats expérimentaux ainsi que sur les données du code TALYS 1.6 Adj. La différence peut être due aux résultats de section efficace donnés par le code TALYS 1.6 Adj. ainsi qu'à l'enrichissement de la cible utilisée par la société Clear Vascular, inférieur à 100 %.

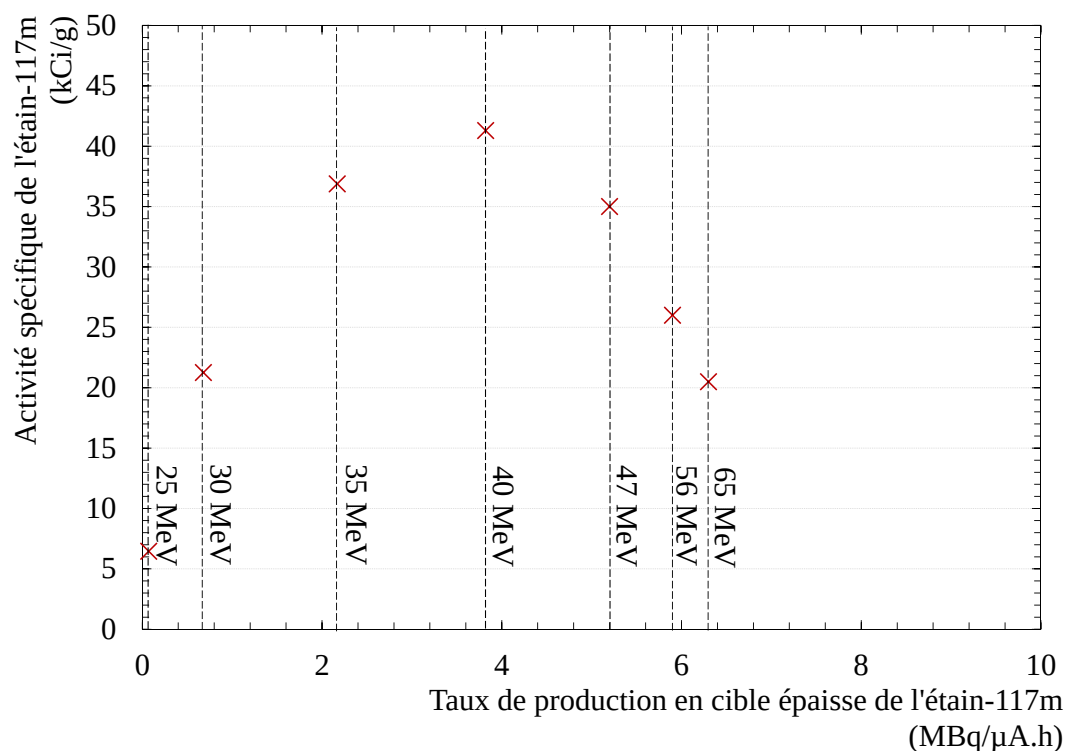


FIGURE 4.14 – Activité spécifique de l'étain-117m en fonction de son taux de production en cible épaisse et de l'énergie des particules α incidentes.

La figure 4.14 montre que l'activité spécifique pourrait être augmentée de 17 % par l'utilisation d'un faisceau de particules α avec une énergie de 40 MeV plutôt que de 47 MeV. Cependant, l'utilisation d'une énergie plus faible aura comme conséquence une diminution de 27 % de l'activité produite.

Une nouvelle série de données pour la production de l'étain-117m par la réaction $\text{Cd-nat}(\alpha, x)$ a été obtenue durant ce travail de thèse. Elle vient confirmer la tendance dessinée par les valeurs publiées en 2010, jusqu'à 38 MeV. L'énergie des particules α délivrées au cyclotron ARRONAX a permis d'étendre ces valeurs de sections efficaces jusqu'à une énergie de 65 MeV. De plus, des informations sur les autres radionucléides produits dans la cible de Cd-nat ont été extraites (voir annexe L). Des données ont été déduites de ces valeurs expérimentales pour la réaction $\text{Cd-116}(\alpha, 3n)\text{Sn-117m}$. Le taux de production calculé avec ces données est en bon accord avec celui fourni par la société Clear Vascular. Enfin, des valeurs d'activité spécifique ont été calculées montrant un maximum de 41 kCi/g à 40 MeV.

4.4 Les émetteurs Auger

Les électrons Auger ont un grand intérêt pour la radiothérapie ciblée de par leur transfert d'énergie linéique important sur un parcours dans la matière très faible. Le but de cette étude a été de sélectionner des éléments émetteurs Auger d'intérêt pour la thérapie ciblée, non répertoriés dans la littérature et qui pourraient être produit par le cyclotron ARRONAX. Nous nous sommes intéressés aux radionucléides décroissant par capture électronique de manière à limiter les émissions parasites. Cette étude a permis d'identifier six radionucléides émetteurs d'électrons Auger ayant des caractéristiques intéressantes pour une possible application en radiothérapie ciblée.

4.4.1 Les e^- Auger dans la littérature

L'utilisation des électrons Auger dans le but de détruire des cellules a été suggérée en 1975 [217]. Cet article reporte les effets biologiques des électrons Auger : mort cellulaire, cassure de l'ADN, mutation. Des effets qui sont strictement localisés autour du site où le radioisotope étudié (dans cette étude l'iode-125) a émis l'électron Auger durant sa décroissance. En effet, l'électron Auger est émis avec une énergie allant de quelques keV à plusieurs dizaines de keV [136] au maximum en fonction de l'élément considéré, correspondant à un pouvoir d'arrêt dans l'eau variant de 1000 à 50 keV/ μm et à un parcours dans l'eau entre quelques nanomètres et plusieurs dizaines de micromètres [73]. Pour comparaison, la largeur de l'ADN est d'environ 10 nanomètres, le noyau cellulaire a un diamètre de 1 à 15 micromètres et le diamètre d'une cellule varie entre 6 et 30 micromètres [82]. Les émetteurs Auger sont alors capables de délivrer une dose élevée et très localisée aux cellules malades, en évitant l'irradiation des cellules saines environnantes. Cependant, pour des électrons Auger de faible énergie (< 17 keV), le radionucléide doit être internalisé dans la cellule et être proche du noyau cellulaire pour être efficace puisque le parcours de l'électron Auger ne couvre pas entièrement la diamètre minimal d'une cellule. Actuellement et à notre connaissance, aucun essai clinique utilisant les émetteurs Auger n'est en cours.

Dans la littérature, de nombreux radionucléides émetteurs d'électrons Auger sont considérés comme d'intérêt pour la thérapie ciblée. Parmi eux, le cobalt-58m, le gallium-67, le brome-77, le ruthénium-97, le technétium-99m, l'indium-111, l'antimoine-119, l'iode-123, l'iode-125, le césium-131, le cérium-134, le néodyme-140, l'erbium-165, l'osmium-191, le platine-193m, le platine-195m, le mercure-197g et le thallium-201 [218], [219], [220], [221], [222]. Leur période radioactive est située entre 6 heures pour le Tc-99m et 60 jours pour l'I-125.

Ayant la possibilité d'utiliser différents types de particules pour nos expériences de détermination de sections efficaces de production, il est alors intéressant de re-parcourir la carte des radionucléides pour chercher d'autres émetteurs Auger ayant un potentiel intérêt pour la médecine nucléaire et pouvant être produits au

cyclotron ARRONAX [100].

4.4.2 Les critères de sélection de l'émetteur Auger

Différents critères ont été définis pour chercher le ou les radionucléide(s) pouvant être d'intérêt pour les applications médicales.

Dans un premier temps, l'étude a été focalisée sur les radionucléides qui décroissent via le processus de capture électronique qui provoque des lacunes dans le cortège électronique, nécessaires pour que l'émission d'électrons Auger ait lieu (voir figure 4.1).

Deuxièmement, la période radioactive doit être située entre quelques heures et quelques jours. Dans ce cas, la période est assez longue pour que le radiotraceur arrive sur la cellule ciblée et puisse délivrer la dose nécessaire à la mort cellulaire, et est assez courte pour éviter les irradiations inutiles. Dans cette étude nous avons choisi de nous focaliser sur les radionucléides ayant une période radioactive située entre 6 heures et 60 jours. Cet intervalle correspond à celui mentionné précédemment pour les émetteurs Auger d'intérêt médical trouvés dans la littérature. La période biologique, qui détermine la rétention du radionucléide dans les organes, doit être considérée lorsqu'elle est connue. Enfin, le noyau fils doit être stable ou avoir une demi-vie très courte avant de décroître sur un noyau stable, pour réduire la cytotoxicité due aux éléments fils.

Les émissions gamma sont utiles pour suivre le traitement par imagerie de Tomographie par Émission MonoPhotonique (TEMP/SPECT). Cependant, elles ne doivent pas être trop énergétiques puisqu'elles deviendraient inutiles au diagnostic et risqueraient d'exposer le patient et le personnel médical à une trop forte dose de radiations. Le radioisotope sélectionné devra alors émettre des électrons Auger avec un rapport d'embranchement supérieur à quelques % et pourra être sélectionné si ses émissions γ ne sont pas trop énergétiques, en se basant sur l'exemple de l'iode-131. L'iode-131 est un radionucléide émetteur β^- dont les effets thérapeutiques sont reconnus. En plus d'émettre des électrons par décroissance β^- , ce radioisotope émet cinq principales raies γ à 80.185 keV (2.62(3) %), 284.305 keV (6.14(5) %), 364.489 keV (81.7(6) %), 636.989 keV (7.17(9) %) et 722.911 keV (1.773(29) %) [52]. Ces émissions γ n'empêchent pas l'utilisation de l'iode-131 pour la thérapie. L'émetteur Auger sélectionné sera d'autant plus intéressant si les photons γ qu'il émet peuvent être utilisés en imagerie TEMP/SPECT.

En parcourant la carte des radionucléides, six émetteurs d'électrons Auger non répertoriés dans la littérature se sont révélés en accord avec les critères précédemment présentés. Leurs principales caractéristiques physiques sont montrées dans la table 4.9⁵.

5. Le parcours des électrons dans l'eau pour des énergies inférieures à 10 keV est estimé après un ajustement polynomial des valeurs de parcours dans l'eau données par la base de données NIST, disponibles seulement à partir de 10 keV.

Radio-nucléide	Période radioactive	E_{auger} (keV)	I_{auger} (%)	Parcours dans l'eau (μm)	Pouvoir d'arrêt dans l'eau (MeV/mm)	$E\gamma$ (keV)
	[52]	[136]	[136]	[73]	[73]	[52]
Sn-117m	13.60(4) j	2.95 21.0	92.8(10) 10.8(3)	0.09 9	5.6 1.3	156.02 158.562
Ba-135m	28.7(2) h	3.67 26.4	64.1(6) 6.01(25)	0.3 14	4.5 1.1	268.218
Tb-155	5.32(6) j	4.84 34.9	120(4) 7.9(6)	0.6 23	3.8 0.9	86.545 105.305 180.103 262.322
Tm-167	9.25(2) j	5.5 39.7	114(11) 5.8(10)	0.8 29	3.3 0.8	57.0723 207.801
Ir-189	13.2(1) j	6.88 48.3	93(4) 3.5(4)	1.2 41	3.0 0.7	69.537 245.09
Pb-203g	51.873(9) h	7.97 56.7	69.4(23) 1.67(18)	1.7 54	2.7 0.6	279.1967 401.323

TABLE 4.9 – Émetteurs d'électrons Auger sélectionnés.

Parmi les radionucléides sélectionnés, l'étain-117m émet des électrons Auger avec un rapport d'embranchement élevé ainsi que des photons γ utilisables en imagerie TEMP/SPECT. Ce radioisotope est d'intérêt pour la thérapie par électrons de conversion. Les résultats sur sa production sont exposés dans la partie précédente. Parmi les cinq autres candidats sélectionnés, le Tb-155 émet des électrons Auger K avec le plus haut rapport d'embranchement et des photons γ d'énergie proche de celui émis par le Tc-99m ($E\gamma = 140.5$ keV), donc utilisable en imagerie TEMP/SPECT.

De plus, le terbium est d'un intérêt grandissant puisqu'il est considéré comme le "couteau suisse de la médecine nucléaire" [223]. Quatre radioisotopes du terbium (voir figure 4.15) peuvent être utilisés en médecine nucléaire. Ainsi, le Tb-152 est d'intérêt pour l'imagerie de Tomographie par Émission de Positons, le Tb-155 pour l'imagerie de Tomographie par Émission MonoPhotonique, le Tb-149 pour la thérapie ciblée α et le Tb-161 pour la thérapie ciblée β^- . Une étude récente [223] a montré l'effet thérapeutique du Tb-149 et du Tb-161 ainsi que l'excellente visualisation de tumeurs en utilisant le Tb-152 et le Tb-155. Un second article conclut que les radioisotopes du terbium sont bien adaptés à une utilisation en imagerie et en thérapie [224].

Tb 149 4.2 m 4.1 h ϵ β^+ α 3.99 γ 796; 165...	Tb 152 4.2 m 17.5 h γ 283; 160... ϵ ; β^+ ... γ 344; 411...
Tb 155 5.32 d ϵ γ 87; 105;... 180, 262	Tb 161 6.90 d β^- 0.5; 0.6... γ 26; 49; 75... e^-

FIGURE 4.15 – Les radioisotopes du terbium pertinents pour une utilisation en médecine nucléaire.

Dans notre cas, le terbium-155 a été sélectionné dans le cadre d’une étude de la production d’un radionucléide émetteur d’électrons Auger. L’intérêt est accru par les électrons de conversion qu’il émet et le fait que l’on puisse tirer avantage de l’imagerie SPECT pour suivre la procédure de traitement dans une approche de type théranostic.

4.4.3 L’étude du terbium-155

4.4.3.1 Les caractéristiques physiques du terbium-155

Le terbium-155 a une période radioactive de 5.32 (6) jours [52]. Il décroît par capture électronique sur le Gd-155 (stable) en émettant des électrons Auger d’énergie 4.84 keV et 34.9 keV (voir table 4.9) ainsi que des électrons de conversion dont les principaux sont émis avec une énergie allant de 2 à 130 keV. Le Tb-155 est détectable par spectrométrie γ . L’énergie des principales raies γ émises est située entre 86 keV et 367 keV (voir table 4.10).

Energie (keV)	Intensité (%)
86.545	32.0(6)
105.305	25
148.650	2.648(23)
161.334	2.76(3)
163.311	4.44(5)
180.103	7.45(15)
262.322	5.29(5)
340.690	1.182(23)
367.225	1.48(18)

TABLE 4.10 – Caractéristiques des principales raies γ émises par Tb-155.

4.4.3.2 La production du terbium-155

Le Tb-155 est actuellement obtenu, pour des études pré-cliniques, par spallation en utilisant des protons de 1.4 GeV et une cible de tantale suivi d'un processus de séparation en masse en ligne, à ISOLDE [225] au CERN. Ce type d'installation permet la disponibilité de l'isotope pour lancer les recherches médicales. Cependant, ces installations sont peu nombreuses, complexes, coûteuses et dédiées à la recherche. Des modes de production directes doivent alors être explorés en utilisant des cyclotrons ou des accélérateurs commercialisés délivrant des particules à de plus faibles énergies.

Les réactions suivantes conduisent à la production de Tb-155 : $\text{Gd-nat}(p,x)$, $\text{Gd-nat}(d,x)$, $\text{Gd-nat}(\alpha,x)$, $\text{Eu-nat}(\alpha,x)$.

Des données de section efficace de production du Tb-155 sont existantes sur toute la gamme d'énergie disponible au cyclotron ARRONAX (voir figure 4.16) pour les réactions $\text{Gd-nat}(p,x)$ [226] et $\text{Gd-nat}(\alpha,x)$ [227], cette dernière représentant la section efficace de production de Tb-155 après la décroissance complète du Dy-155 ($T_{1/2} = 9.9$ (2) h) sur le Tb-155. Aucune donnée expérimentale n'est disponible pour la voie $\text{Eu-nat}(\alpha,x)$. D'après les résultats du code TALYS, représentés par une ligne noire pointillée en figure 4.16, des données expérimentales entre 15 et 35 MeV sont nécessaire à l'étude de cette voie de production. Cependant, pour atteindre ces énergies, le faisceau de particules α délivré par le cyclotron ARRONAX doit être fortement dégradé.

Au moment de la mise en place d'expériences dédiées à la mesure de la section efficace de production du terbium-155 par la réaction $\text{Gd-nat}(d,x)$, aucune donnée expérimentale n'était disponible dans la littérature, ce qui a motivé notre choix pour la cible de Gd et le deuton comme projectile. De plus, les résultats du code TALYS représentés en figure 4.16, montrent que les deutons pourraient donner lieu à des valeurs de sections efficaces de production du Tb-155 plus élevées qu'en utilisant des protons.

4.4.4 La production du Tb-155 par la réaction $\text{Gd-nat}(d,x)$

Nos expériences s'appuient sur l'utilisation de feuilles cibles minces de gadolinium naturel de 25 μm d'épaisseur et de feuilles moniteur en Ti-nat, fournies par GoodFellow [119]. La composition isotopique de la cible de Gd-nat est présentée en table 4.11. Le terbium-155 peut être produit sur l'ensemble des isotopes composant la cible d'abondance naturelle par des réactions de type $\text{Gd}(d,xn)$, excepté sur le Gd-152. Au cours de nos expériences, Tárkányi et al., 2014 [228] ont publié un article donnant accès à des données de section efficace expérimentale pour la réaction $\text{Gd-nat}(d,x)$. Ces valeurs publiées sont plus élevées que celles obtenues dans le cas de protons [226], à partir de 20 MeV. Nos nouvelles données expérimentales, présentées par la suite, représentent donc une série additionnelle à celle publiée en 2014 (voir figure 4.17).

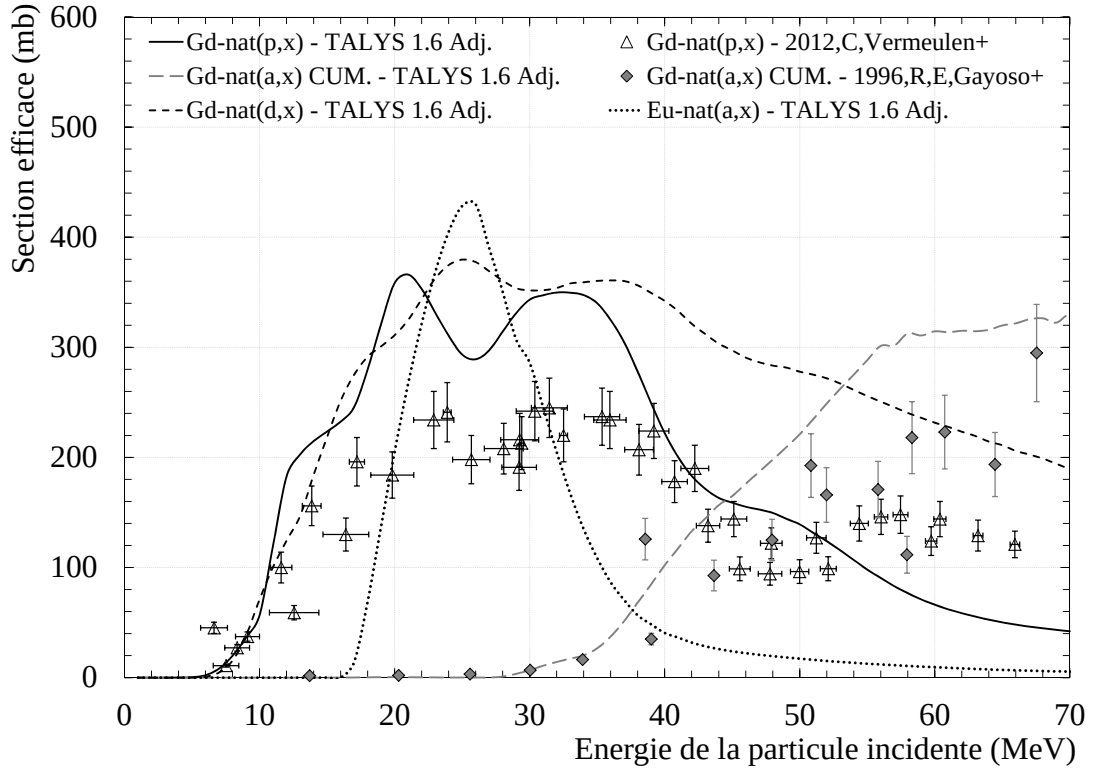


FIGURE 4.16 – Les différentes voies de production du Tb-155 en utilisant une cible de Gd-nat et Eu-nat. Données expérimentales et résultats du code TALYS.

Gd-152	Gd-154	Gd-155	Gd-156	Gd-157	Gd-158	Gd-160
0.2 %	2.2 %	14.8 %	20.5 %	15.7 %	24.8 %	21.8 %

TABLE 4.11 – Composition isotopique du gadolinium naturel fourni par GoodFellow.

4.4.4.1 La détermination de la section efficace de production du Tb-155

Au cours de ce travail de thèse, de nouvelles données de section efficace pour la production du Tb-155 en utilisant un faisceau de deutons et une cible de Gd-nat ont été obtenues pour les énergies décrites en table 4.12, en utilisant des feuilles moniteur en titane traversées par des faisceaux aux énergies répertoriées en table 4.13. Au cours des trois expériences mises en place, l'intensité moyenne du faisceau de deutons incidents était située autour de 110 nA pour une durée d'irradiation de 30 minutes.

Parmi les raies γ émises par le terbium-155 (voir table 4.14), celles émises à 86 et 105 keV n'ont pas été utilisées pour la détermination de l'activité du Tb-155 dans les cibles irradiées. La première raison est que l'étalonnage en efficacité de notre détecteur ne débute qu'à partir de 120 keV, basé sur l'énergie des γ

Energie des deutons incidents (MeV)	Intensité moyenne du faisceau (nA)	Énergie Cible 1 Gd-nat	Énergie Cible 2 Gd-nat	Énergie Cible 3 Gd-nat	Énergie Cible 4 Gd-nat	Énergie Cible 5 Gd-nat
34.00 (25)	118	33.34 (30)	29.91 (42)	26.09 (52)	21.82 (64)	
28.70 (25)	108	27.95 (29)	24.56 (40)	16.16 (65)	14.43 (73)	10.55 (93)
24.00 (25)	105	23.13 (29)	18.36 (46)	12.36 (66)		

TABLE 4.12 – *Energie au milieu des cibles de Gd-nat pour les différents stacks irradiés.*

Energie des deutons incidents (MeV)	Intensité moyenne du faisceau (nA)	Énergie Cible 1 Ti	Énergie Cible 2 Ti	Énergie Cible 3 Ti	Énergie Cible 4 Ti	Énergie Cible 5 Ti
34.00 (25)	118	33.15 (30)	29.70 (43)	25.87 (54)	21.56 (66)	
28.70 (25)	108	27.74 (33)	24.35 (46)	15.89 (69)	14.09 (74)	10.18 (95)
24.00 (25)	105	22.88 (33)	18.07 (46)	11.99 (67)		

TABLE 4.13 – *Energie au milieu des moniteurs de titane pour les différents stacks irradiés.*

Energie (keV)	Intensité (%)	γ utilisé pour la détermination de l'activité du Tb-155
86.545	32.0(6)	non utilisé pour la quantification
105.305	25	non utilisé pour la quantification
148.650	2.648(23)	utilisé pour la quantification
161.334	2.76(3)	utilisé pour la quantification
163.311	4.44(5)	utilisé pour la quantification
180.103	7.45(15)	utilisé pour la quantification après la décroissance de Tb-151
262.322	5.29(5)	non utilisé pour la quantification
340.690	1.182(23)	utilisé pour la quantification
367.225	1.48(18)	utilisé pour la quantification

TABLE 4.14 – *Les raies γ émises par le Tb-155 utilisés pour la quantification de son activité.*

émis par la source d'Eu-152. La seconde est que ces deux raies γ sont émises avec une intensité respective de 30.7(6) et 21.2(5) % par l'euporium-155 de période radioactive de 4.7611(13) ans [52], pouvant aussi être produit par la réaction Gd-nat(d,x). Bien que l'euporium-155 puisse être produit par les réactions Gd-157(d, α) et Gd-158(d, α +n), des comptages d'une soixantaine d'heures n'ont pas

permis de quantifier son activité dans nos cibles de gadolinium.

La raie γ émise à 180 keV avec une intensité de 7.45(15) % est commune au Tb-151, parallèlement produit dans les cibles de gadolinium. Sa période de 17.609(1) heures est suffisamment courte comparée à celle du Tb-155 pour permettre, après un temps de décroissance d'environ 2 semaines, son utilisation pour déterminer l'activité du Tb-155.

La raie γ émise à 262 keV par le Tb-155 est commune au Tb-156g de période 5.35(10) jours, également produit lors de la réaction Gd-nat(d,x). Les périodes radioactives du Tb-155 et du Tb-156g sont similaires. La raie γ à 262 keV ne peut pas être prise en compte pour contribuer à l'obtention de l'activité du Tb-155.

Ainsi, six raies γ nous ont permis de quantifier l'activité du terbium-155 dans nos cibles pour la détermination de sa section efficace de production.

Les valeurs de sections efficaces obtenues durant ce travail de thèse sont présentées en figure 4.17 par des points rouges, et sont comparées avec les données publiées en 2014 par Tárkányi et al. [228], et les résultats du code TALYS 1.6. Les valeurs numériques sont présentées en annexe M pour le terbium-155 ainsi que pour les autres radionucléides produits (Tb-151, Tb-152, Tb-153, Tb-154, Tb-156, Tb-160, Gd-153 et Gd-159) par la réaction Gd-nat(d,x).

Nos points expérimentaux, obtenus sur la gamme en énergie 10.2 - 33.3 MeV, montrent plusieurs bosses en cohérence avec les trois voies de réactions : Gd-155(d,2n), d'énergie seuil 3.9 MeV [136], Gd-156(d,3n) ($E_{seuil} = 12.5$ MeV) et Gd-157(d,4n) ($E_{seuil} = 19.0$ MeV), qui permettent la production du Tb-155⁶.

La section efficace de production expérimentale montre un maximum autour de 320 mb à 25 MeV. Nos données sont en accord avec celles publiées par Tárkányi et al. [228] jusqu'à 20 MeV. Nos points montrent un comportement régulier sur toute la gamme en énergie étudiée, contrairement aux données de la littérature qui, entre 18 et 25 MeV, subissent une grande variation. Nos valeurs sont, à partir de 20 MeV, inférieures à celles publiées par Tárkányi et al. mais les deux séries restent en accord compte tenu des barres d'erreurs associées.

Les valeurs de section efficace données par TALYS sont très faibles en dessous de 4 MeV. En effet, la contribution entre 0 et 4 MeV vient de la réaction Gd-154(d,n), mais le Gd-154 est seulement présent à hauteur de 2.2 % dans la cible de gadolinium naturel (voir table 4.11). Les résultats du code TALYS en utilisant les modèles par défaut montrent un premier maximum à 23 MeV alors que les données expérimentales l'estiment autour de 25 MeV. En utilisant la combinaison de modèles, le code TALYS reproduit ce maximum à 25 MeV. L'amplitude donnée par TALYS 1.6 default et TALYS 1.6 adj. est, respectivement, trop faible et trop élevée, en comparaison à nos résultats expérimentaux.

6. Les différentes voies de réactions sont représentées en figure 4.17 en lignes pointillées, à partir des résultats du code TALYS 1.6 Adj

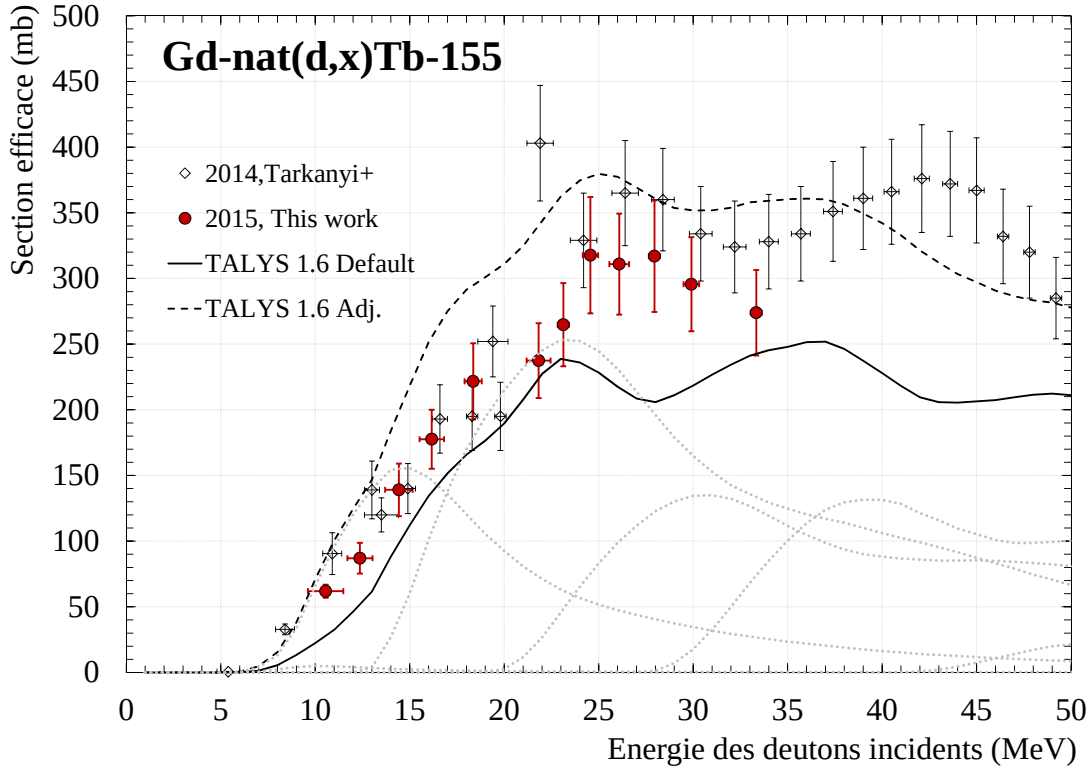


FIGURE 4.17 – Section efficace de production du Tb-155 par la réaction $Gd-nat(d,x)$. Comparaison avec les données présentes dans la littérature et du code TALYS 1.6. Les contributions de chaque voies de réactions sont représentées en lignes pointillés et proviennent des résultats du code TALYS 1.6 Adj.

4.4.4.2 Le taux de production en cible épaisse du Tb-155 et de ses contaminants

Suite à l'obtention de données expérimentales additionnelles à celles déjà présentées dans la littérature sur la section efficace de production du Tb-155, le taux de production associé est calculé. La figure 4.18 montre l'ajustement réalisé sur nos points expérimentaux ainsi que sur ceux publiés par Tárkányi et al., 2014 [228], en dessous de 10 MeV. Le taux de production en cible épaisse s'élève à 39.9 MBq/ μ A.h à 33.3 MeV. Il est obtenu en utilisant une cible de Gd-nat d'épaisseur 1.8 mm, permettant la dégradation d'un faisceau de deutons de 33.3 MeV jusqu'au seuil de la réaction $Gd-155(d,2n)$.

A partir des données relatives à la section efficace de production des radioisotopes produits dans la cible de gadolinium (voir en annexe M), leurs taux de production à la fin de l'irradiation (EOB) ont été calculés et sont présentés en figure M.11. La table 4.15 montre les valeurs numériques de taux de production (EOB) pour des deutons d'énergie de 30 MeV et 33.3 MeV. Les figures M.12 et M.13 montrent les valeurs de taux de production après 2 et 4 jours de décroissance, respectivement.

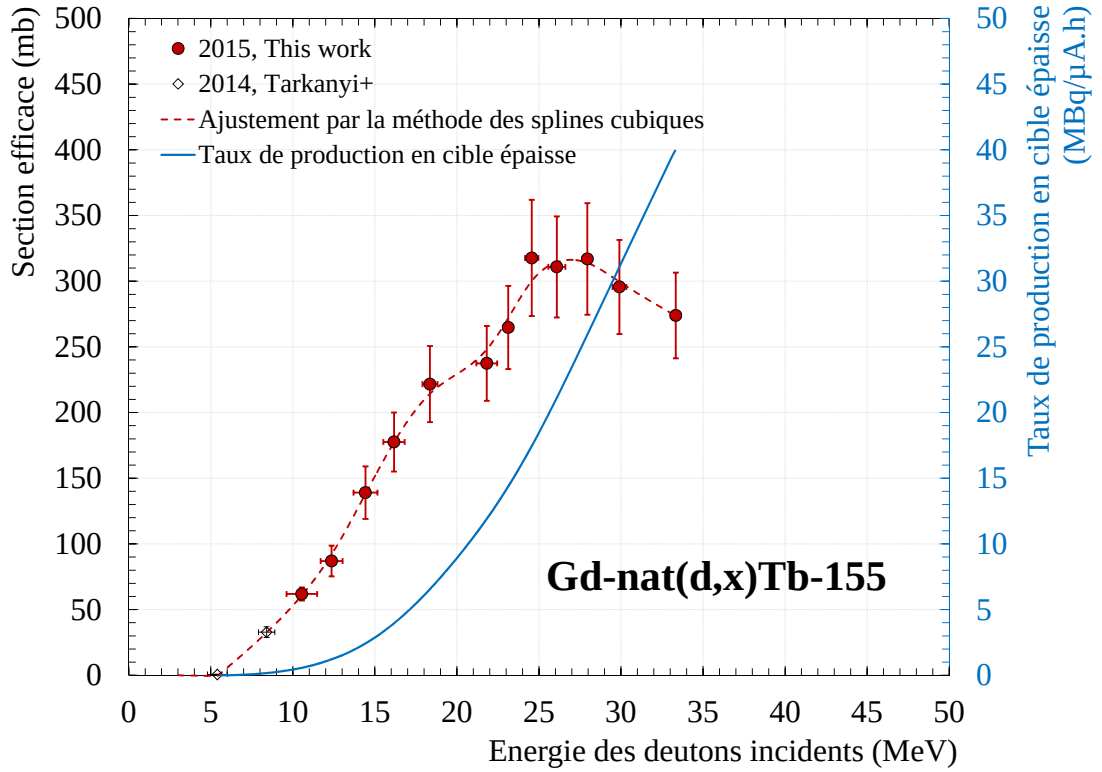


FIGURE 4.18 – Taux de production en cible épaisse du Tb-155 par la réaction $Gd-nat(d,x)$.

Radio-isotope	$T_{1/2}$	TTY	TTY
		30 MeV (MBq/ μ A.h)	33.3 MeV (MBq/ μ A.h)
Tb-155	5.32 (6) j	31.3	39.9
Tb-151	17.609 (1) h	9.4	
Tb-152	17.5 (1) h	2.0	4.3
Tb-153	2.34 (1) j	2.9	4.3
Tb-154m1	9.4 (4) h	219.4	312.0
Tb-154m2	22.7 (5) h	7.1	10.5
Tb-156	5.35 (10) j	31.2	40.5
Tb-160	72.3 (2) j	0.49	0.53
Gd-153	240.4 (10) j	0.11	0.20
Gd-159	18.479 (4) h	52.2	66.5

TABLE 4.15 – Taux de production en cible épaisse (TTY) des différents radioisotopes produits par la réaction $Gd-nat(d,x)$.

Deux isotopes du gadolinium (Gd-153 et Gd-159) ont été détectés et quantifiés lors de nos expériences. Ces éléments n'étant pas des isotopes du terbium, ils pourront être éliminés par séparation chimique. L'isotope du terbium montrant

le plus haut taux de production est le premier état métastable du terbium-154, Tb-154m1, avec 312 MBq/ μ A.h à 33.3 MeV. Cependant, sa période radioactive de 9.4 heures est courte en comparaison à celle du Tb-155 de 5.32 jours. Il est alors possible de laisser décroître partiellement ce contaminant. Le Tb-154g, de période 21.5 (4) heures, sera plus long à décroître en raison de son alimentation par la décroissance du Tb-154m1. Le Tb-151, le Tb-152, le Tb-153 et le deuxième état métastable du Tb-154, le Tb-154m2 pourront aussi être laissés pour décroissance.

Le Tb-160, de période radioactive 72.3 jours, va contribuer à la diminution de la pureté radioisotopique du produit final. Cependant, il est produit en plus faible quantité (70 fois moins) que Tb-155.

Le Tb-155 et le Tb-156 ont des périodes radioactives et des taux de production similaires. Le Tb-156 est problématique puisqu'il émet une grande quantité de photons γ dont certains atteignent des énergies supérieures à 1.8 MeV avec un rapport d'embranchement supérieur à 1 %.

L'isotope cible ainsi que les conditions d'irradiation nécessaires à la production du Tb-155 avec une haute activité spécifique doivent alors être définies pour minimiser/éviter la présence de contaminants.

4.5 La comparaison des différentes voies de production du Tb-155

4.5.1 L'utilisation d'une cible de gadolinium naturel et de particules chargées

L'utilisation d'une cible de gadolinium irradiée par des protons [226], des deutons et des particules α [229] permet la production du Tb-155. La figure 4.19 montre les taux de production en cible épaisse des réactions précédemment citées. Ils ont été calculés suivant la démarche décrite en chapitre 2, partie 2.5, en utilisant les sections efficaces disponibles dans la littérature et celles mesurées durant ce travail de thèse.

Dans le cas de deutons comme projectiles et d'une cible de gadolinium naturel, le taux de production calculé à partir de nos données a une tendance similaire à celui obtenu en utilisant les données publiées par Tárkányi et al, en 2014 [228] mais jusqu'à 16 % plus faible. L'observation d'une même tendance, avec des données plus faible dans le cas de notre travail, a déjà été constatée lors de la comparaison des mesures de sections efficaces dont les résultats sont montrés en figure 4.17.

A 30 MeV, nos données expérimentales mènent à un taux de production de 31.3 MBq/ μ A.h et celles de Tárkányi et al. [228] de 36.3 MBq/ μ A.h. Les données de Tárkányi et al. permettent d'estimer le taux de production à environ 110 MBq/ μ A.h à 50 MeV.

Dans le cas de protons comme projectiles sur du gadolinium naturel, le taux de production calculé à partir des données publiées par Vermeulen et al., en 2012

4.5. La comparaison des différentes voies de production du Tb-155

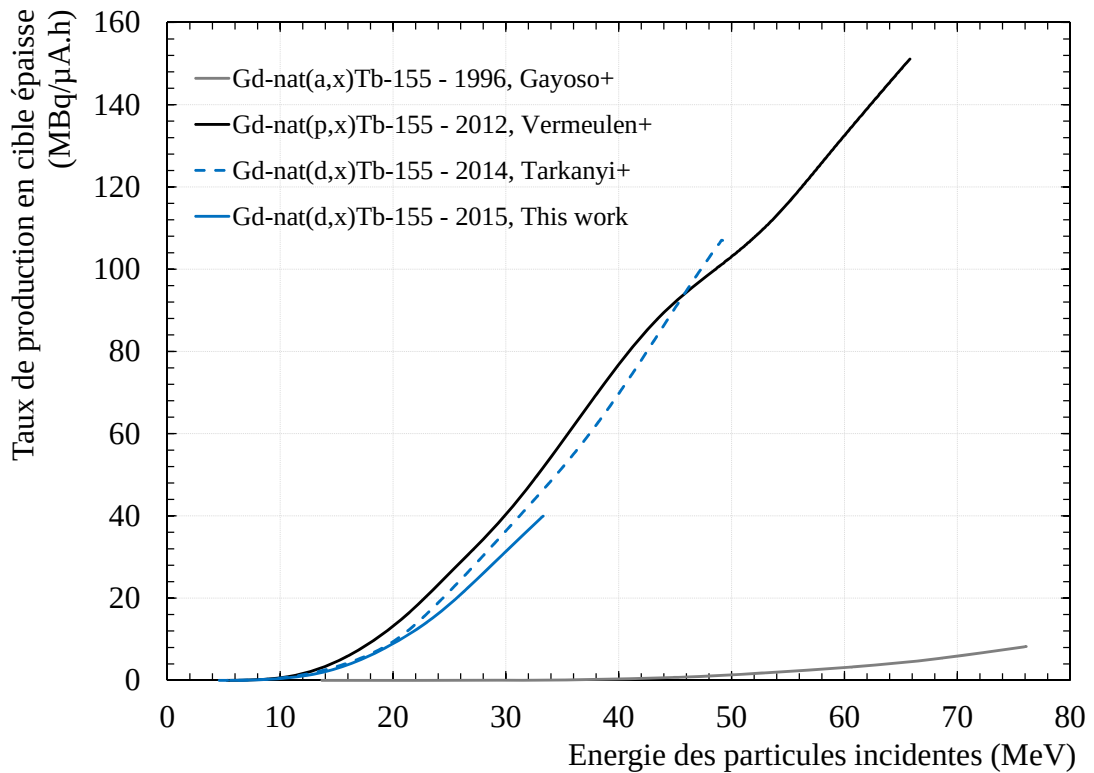


FIGURE 4.19 – Comparaison des taux de production en cible épaisse du Tb-155 pour des protons, des deutons et des particules α utilisées comme projectiles sur une cible de Gd-nat.

[226] concernant la voie Gd-nat(p,x)Tb-155, est de 40.3 MBq/ μ A.h, à 30 MeV. Cette valeur est entre 11 et 29 % plus élevée que dans le cas de deutons, mais nécessite une épaisseur de cible 60 % plus élevée que dans le cas de deutons. Le taux de production est de 103 MBq/ μ A.h à 50 MeV, comparable à celui obtenu en utilisant des deutons par Tárkányi et al.

Enfin, la figure 4.19 montre que la voie de production donnant les taux de production en cible épaisse les plus faibles est celle utilisant des particules α sur une cible de Gd-nat. Il a été calculé à partir des données expérimentales de Gayoso et al. publiées en 1996 [229]. Il est de 23 kBq/ μ A.h à 30 MeV, 1.3 MBq/ μ A.h à 50 MeV et 5.9 MBq/ μ A.h à 70 MeV. De plus, les accélérateurs capables de délivrer des particules α avec une énergie supérieure à 50 MeV sont peu disponibles, ce qui contraint l'utilisation de cette réaction pour la production du Tb-155.

4.5.2 La détermination de la meilleure voie de production par l'irradiation du gadolinium

Nous avons vu précédemment que la production du Tb-156g est problématique. Comme pour le Tb-154, Tb-153, Tb-152 et Tb-151, sa production peut être limitée

en choisissant une cible enrichie avec un isotope particulier de gadolinium et en limitant l'énergie des particules incidentes.

La figure 4.19 montre que le taux de production en cible épaisse le plus élevé est obtenu, jusqu'à 45 MeV, en utilisant un faisceau de protons. Il est cependant proche de celui atteint avec un faisceau de deutons.

En se focalisant sur ces deux types de particules nous avons identifié le Gd-154 et le Gd-155 comme étant deux isotopes cibles permettant de limiter la présence du Tb-156g et des autres isotopes du terbium. Ces deux isotopes présentent aussi l'intérêt de rendre impossible la production du Tb-160 de période longue ($T_{1/2} = 72.3$ (2) j).

La réaction Gd-154(d,n) Le Tb-155 est produit par la réaction Gd-154(d,n) sans énergie seuil et le Tb-154 à partir de 6.6 MeV par la réaction Gd-154(d,2n). Bien que le Gd-154 irradié par un faisceau de deutons puisse conduire à la production du Tb-156 par la réaction Gd-154(d, γ), cette réaction a une section efficace négligeable. Le Tb-155 pourrait donc être produit avec une quantité très faible de contaminant mais seulement en utilisant un faisceau d'énergie inférieure à 6.6 MeV, énergie seuil de la réaction Gd-154(d,2n). Une étude expérimentale sur la réaction Gd-154(d,2n) est nécessaire pour pouvoir éventuellement élargir la gamme en énergie sur laquelle le Tb-155 pourrait être produit en utilisant une cible de Gd-154 et des deutons comme projectiles. Cependant, le Gd-154 est présent en faible quantité dans le Gd-nat (2.2 %) ce qui conduit à un coût de matériau cible élevé. La société Trace Sciences International Corporation [230] propose notamment du Gd-154 sous forme d'oxyde mais avec un taux d'enrichissement de seulement 64 à 67 %. L'ensemble de ces informations nous amène à la conclusion que la production du Tb-155 à grande échelle n'est pas envisageable par la réaction Gd-154(d,n).

La réaction Gd-155(p,n) La société Trace Sciences International Corporation [230] propose aussi du Gd-155, enrichi à hauteur de 90 à 94 %. Le taux d'enrichissement est alors plus intéressant que dans le cas du Gd-154. De plus, le coût du matériau sera plus faible puisque le Gd-155 est présent dans le gadolinium naturel à hauteur de 14.8 % (voir table 4.11), soit 7 fois plus que le Gd-154.

Le Tb-155 peut être produit avec ce matériau cible par la réaction Gd-155(p,n) qui a une énergie seuil de 1.6 MeV. Dans ce cas, la production du Tb-156g par la réaction Gd-155(p, γ) reste négligeable. A partir de 10.8 MeV la réaction Gd-155(d,2n) peut avoir lieu, produisant le Tb-154. Le Tb-155 peut alors être produit avec une quantité négligeable de contaminants en irradiant une cible de Gd-155 par des protons d'énergie inférieure à 10.8 MeV, énergie adaptée aux cyclotrons commerciaux produisant en routine le fluor-18. Une étude expérimentale sur la réaction Gd-155(p,2n) est toutefois nécessaire afin d'estimer la part de Tb-154 par rapport à la production du Tb-155 si une énergie supérieure à 10.8 MeV, à hauteur de quelques MeV, est utilisée.

L'article de Vermeulen et al., publié en 2012 [226], montre des calculs basés sur des simulations dans le but d'estimer le taux de production en Tb-155 obtenu par la réaction Gd-155(p,n). En se basant sur une énergie des protons incidents de 11 MeV, le Tb-155 est obtenu avec une haute pureté et à hauteur de 5.6 MBq/ μ A.h. D'après cet article [226], compte tenu du taux d'enrichissement en Gd-155 et de la valeur de taux de production extraite, la réaction Gd-155(p,n) est commercialement viable pour la production du Tb-155.

Cette voie de réaction semble donc la plus prometteuse pour la production du Tb-155 en utilisant une cible de gadolinium enrichi. Une étude expérimentale utilisant une cible enrichie en Gd-155 et des protons comme projectiles est toutefois nécessaire pour obtenir des informations précises sur les taux de production.

Un article publié en 2014 [231] a montré des résultats sur la production du Tb-155 par l'irradiation d'une cible de Tb-159 par des protons de haute énergie, de 50 à 70 MeV. Ces énergies sont accessibles au cyclotron ARRONAX. Dans ce cas, le Dy-155 est produit et génère par décroissance le Tb-155. Deux séparations chimiques sont nécessaires dans ce cas : une première pour séparer le dysprosium de la cible et une seconde pour séparer le Tb-155 des isotopes du dysprosium. Cette voie de production mène à une haute pureté radionucléidique de 99.9 % en partant d'un faisceau de 60 MeV et de 88 % avec un faisceau de 70 MeV.

4.6 Conclusion du chapitre 4

Trois émetteurs d'électrons ont été étudiés durant ce travail de thèse : le rhénium-186g émetteur β^- , l'étain-117m émetteur d'électrons de conversion et le terbium-155 émetteur d'électrons Auger. Ces trois types d'émissions ont des propriétés physiques différentes en terme de parcours dans les tissus et de dépôt d'énergie. Ainsi, le radioisotope peut être adapté à la pathologie.

Les émetteurs β^- : l'exemple de la production du rhénium-186g Le rhénium-186g est utilisé en essais cliniques pour soulager les douleurs des métastases osseuses résultant du cancer du sein ou de la prostate. Il a des propriétés chimiques proche du Tc-99m. Ainsi, la paire Re-186g/Tc-99m est d'intérêt pour une approche théranostic. Le Re-186g est actuellement produit en réacteurs par la réaction Re-185(n, γ) avec une faible activité spécifique. Cette activité spécifique est améliorée en le produisant en accélérateur avec une cible de tungstène. Le Re-186g est avantageusement produit en utilisant des deutons plutôt que des protons comme projectiles.

Il existe des désaccords entre les différentes séries de données de sections efficaces expérimentales liées à la réaction W-nat(d,x)Re-186g, notamment pour la description du maximum de la section efficace. Les valeurs de taux de production en cible épaisse diffèrent également selon les auteurs. Au cours de cette thèse, une

série de données additionnelles a été obtenue. A partir de ces données, le taux de production en cible épaisse a été calculé et comparé à ceux publiés en 2009 et 2010, ainsi qu'aux valeurs recommandées par l'IAEA. Notre taux de production est supérieur à celui obtenu en 2010 et jusqu'à 10 % plus élevé que celui recommandé par l'IAEA, à 33 MeV. Il est cependant inférieur aux données de 2009.

Des informations additionnelles sur la production des radioisotopes du rhénium ont été extraites et notamment pour le Re-184m pour lequel aucunes données n'avaient été jusqu'alors publiées au dessus de 16 MeV.

Cette étude montre que l'utilisation d'une cible enrichie en W-186 et d'un faisceau de deutons d'énergie inférieure à 17.6 MeV permet de produire de hautes activités en Re-186g. Ces conditions permettent notamment d'éviter la présence du Re-184, isotope radioactif du Re-186g. L'activité spécifique obtenue à 17.6 MeV pour le Re-186g est de 52 kCi/g, à la fin de l'irradiation.

Les émetteurs d'électrons de conversion : l'exemple de la production de

l'étain-117m L'étain-117m est un radioisotope d'intérêt pour le traitement de cancers et de maladies cardiovasculaires. Le radiopharmaceutique est développé par la société Clear Vascular, aux États-Unis. L'étain-117m est produit avec une haute activité spécifique par l'irradiation de Cd-116 par des particules α . Durant ce travail de thèse, la section efficace de production de l'étain-117m a été déterminée, à partir d'un faisceau de particules α et d'une cible de cadmium d'abondance naturelle. En effet, les deux séries de données existantes montrent des désaccords importants entre elles. Deux isotopes du cadmium présents dans la cible de Cd-nat contribuent à la production de Sn-117m : le Cd-114 et le Cd-116. A partir de nos nouvelles données obtenues sur une cible de Cd-nat et de celles disponibles dans la littérature pour la réaction Cd-114(α ,n), la section efficace associée à la réaction Cd-116(α ,3n) a été déduite.

Le taux de production en cible épaisse de l'étain-117m à partir de cette dernière réaction et de nos données est calculé. Il est de 5.2 MBq/ μ A.h à 47 MeV. Le taux de production calculé avec les données expérimentales de la littérature montre un taux de production plus élevé avec 6.1 MBq/ μ A.h à 42.5 MeV. Il ne peut pas être calculé à 47 MeV par manque de données. Cependant nous pouvons affirmer que, pour une énergie de 47 MeV, sa valeur sera encore plus élevée que celle obtenue pour une énergie de 42.5 MeV, augmentant d'autant plus le désaccord avec le taux de production obtenu à partir de nos données. La société Clear Vascular présente un taux de production de 5.5 MBq/ μ A.h à 47 MeV, en bon accord avec le résultat obtenu durant ce travail de thèse.

Les émetteurs d'électrons Auger : l'exemple de la production du terbium-

155 Le terbium est un élément d'intérêt pour la médecine nucléaire. Deux radioisotopes du terbium, le Tb-149 et le Tb-161, ont montré leurs effets thérapeutiques. Deux autres, le Tb-152 et le Tb-155, permettent une bonne visualisation des tu-

meurs.

Dans le cadre de notre étude, le Tb-155 a été sélectionné pour une utilisation en thérapie grâce à l'émission d'électrons Auger liée à sa décroissance. Il peut aussi être considéré dans une approche de théranostic puisque ce radioisotope a montré de bon résultats en imagerie TEMP/SPECT.

Afin d'obtenir des informations sur la voie de production Gd-nat(d,x)Tb-155, des expériences stacked-foils ont été réalisées. Nos nouvelles données sont compatibles avec les uniques valeurs disponibles et publiées en 2014. Le taux de production calculé à partir de nos données et celui obtenu à partir des valeurs disponibles dans la littérature pour la réaction Gd-nat(p,x)Tb-155 mettant en jeu des protons comme projectiles, montrent des valeurs proches. La voie de réaction Gd-nat(α ,x)Tb-155 est celle qui conduit aux taux de production en cible épaisse les plus faibles, quelque soit l'énergie du faisceau incident.

L'utilisation d'une cible de Gd-nat conduit à la production de plusieurs contaminants parmi lesquels le Tb-156 nous parait le plus contraignant. Dans le but de limiter la production de contaminants, deux réactions mettant en jeu des cibles de gadolinium enrichies en Gd-154 et Gd-155 et respectivement des deutons et des protons comme projectiles, ont été discutées. La réaction Gd-155(p,n) semble la plus prometteuse pour la production commerciale du Tb-155.

Les émetteurs alpha

Sommaire

5.1	Les caractéristiques physiques de la particule α	148
5.2	Les radionucléides d'intérêt pour la thérapie α ciblée	149
5.3	La cible de thorium-232, source d'émetteurs α	151
5.3.1	La production du générateur U-230/Th-226	152
5.3.2	La production du générateur Th-227/Ra-223	158
5.3.3	La production du générateur Ac-225/Bi-213	161
5.4	Les taux de production des émetteurs α détectés	162
5.5	Conclusion du chapitre 5	164

L'irradiation d'une cible de thorium naturel par des particules légères, comme les protons et les deutons, conduit à la production d'isotopes et d'éléments radioactifs générant directement ou par décroissance des émetteurs α d'intérêt médical. La production du protactinium-230 décroît sur l'uranium-230 qui lui-même produit le thorium-226. Le thorium-227 est produit dans une cible de thorium naturel générant par décroissance le radium-223, déjà utilisé en routine clinique ("Xofigo"). Enfin, l'actinium-225 est lui aussi produit. Il conduit, après la décroissance de plusieurs éléments radioactifs, à la production du bismuth-213.

Une introduction sur les émetteurs α et leur utilisation médicale débutera ce chapitre puis suivra une explication détaillée de la production des radionucléides précédemment cités.

Les résultats relatifs à la section efficace de production du Pa-230 en utilisant un faisceau de deutons ont fait l'objet d'une publication dans le journal "Nuclear Data Sheets" 119 (2014) 267–269 et ceux relatifs au taux de production de l'uranium-230 dans le journal "Nuclear Medicine and Biology" 41 (2014) e19–e22.

L'ensemble des données montrées dans ce chapitre ont été publiées dans le journal "Physics in Medicine and Biology" en janvier 2015, sous la référence Phys. Med. Biol. 60 (2015) 931.

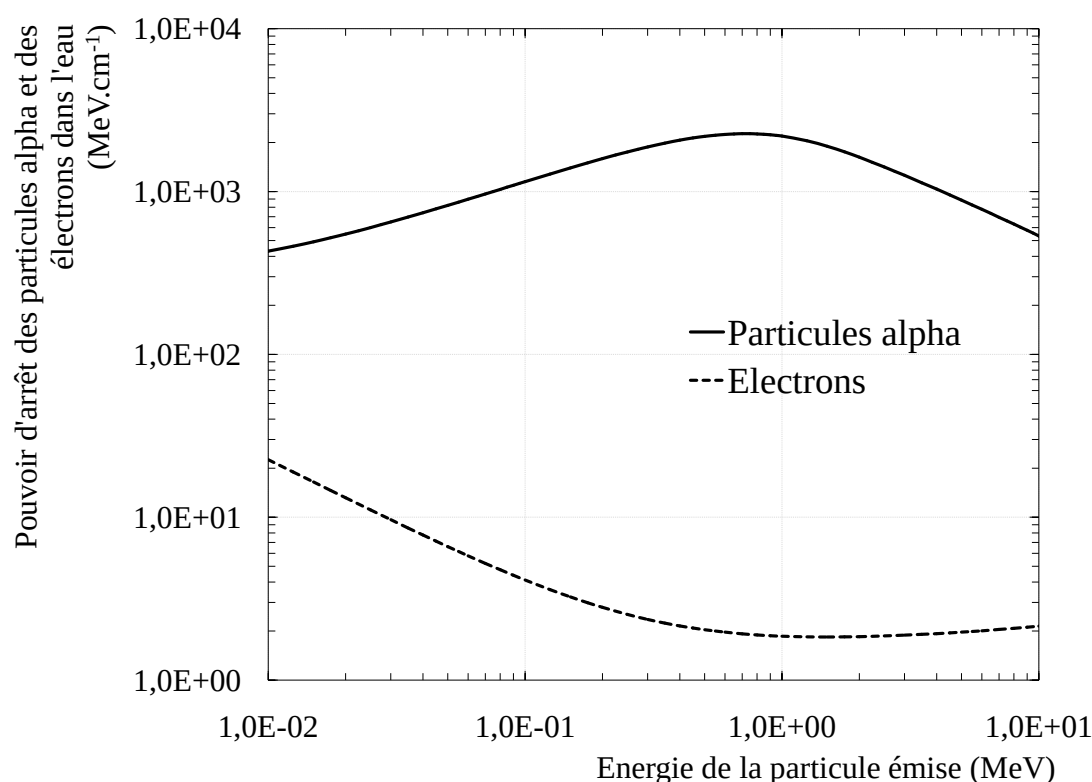


FIGURE 5.1 – Comparaison du pouvoir d'arrêt des particules alphas et des électrons dans l'eau.

5.1 Les caractéristiques physiques de la particule α

Les particules α (noyaux d'hélium-4) émis par certains radioisotopes lors de leur désintégration, sont aujourd'hui utilisées en thérapie sous le nom "Targeted Alpha Therapy (TAT)", pouvant être traduit par thérapie α ciblée. L'efficacité thérapeutique des particules alpha s'explique par leurs propriétés physiques, donnant lieu à un fort pouvoir d'ionisation sur une courte distance dans la matière. En comparaison aux électrons, eux aussi utilisés pour la thérapie ciblée (voir chapitre 4), la particule α de masse 4.003 uma [114], est 7290 fois plus lourde que l'électron, de masse $9.109 \cdot 10^{-31}$ kg [232] (équivalent à 0.000548 uma). La figure 5.1 montre le pouvoir d'arrêt des particules α [74] comparé à celui des électrons [73], dans l'eau. A 10 keV, le pouvoir d'arrêt des particules α est 19 fois plus grand que celui des électrons. Cette valeur atteint 1100 MeV.cm⁻¹ pour des particules émises avec une énergie de 1 MeV. La figure 5.2 montre le parcours des particules α et des électrons dans l'eau, pour des énergies allant de 10 keV à 10 MeV. Avec une énergie de 10 keV, la particule α déposera cette énergie sur une distance 275 nm alors que l'électron ionisera le milieu sur une distance de 2.5 μ m, soit presque 10 fois supérieure. Avec une énergie de 1 MeV, l'électron parcourt une distance

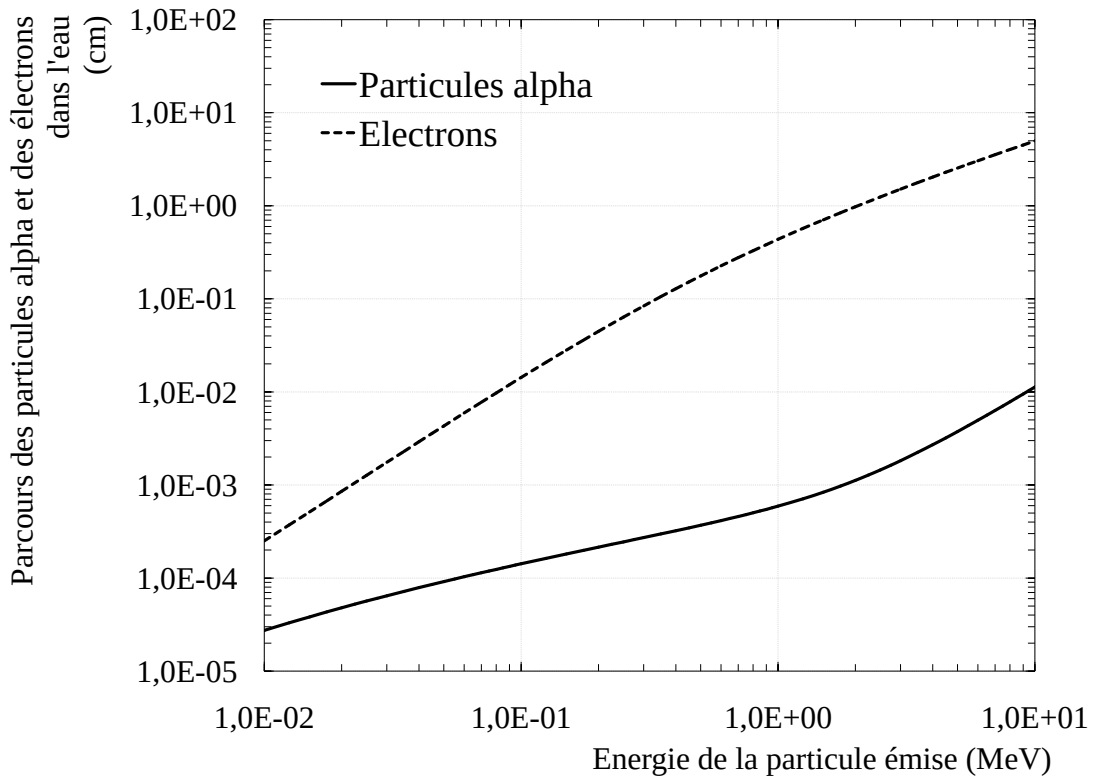


FIGURE 5.2 – Comparaison du parcours des particules alphas et des électrons dans l'eau.

de 4.4 mm soit 740 fois plus grande que la particule α traversant l'eau avec la même énergie (parcours de $5.9 \mu\text{m}$). Le parcours des particules α émises par la décroissance de radionucléides, allant du μm à plusieurs dizaines de μm , permet de délivrer une dose élevée sur un parcours faible permettant ainsi l'irradiation des cellules ciblées en limitant l'irradiation des cellules saines environnantes. Les émetteurs α sont alors particulièrement bien adaptés au traitement des cellules isolées ou disséminées. Au contraire, les électrons sont mieux adaptés pour l'irradiation de cellules malades groupées en amas pouvant aller jusqu'à quelques millimètres de diamètre, en tirant avantage de la technique des feux croisés (voir chapitre 1 partie 1.2.2.2).

5.2 Les radionucléides d'intérêt pour la thérapie α ciblée

Bien que l'efficacité thérapeutique des particules α soit bien reconnue, cette technique est limitée par le coût de développement, la disponibilité des radionucléides et la chimie associée [233]. Plusieurs radionucléides émetteurs de particules α ont montré un intérêt pour la thérapie ciblée de micro-métastases ou cellules

cancéreuses disséminées dans le corps, comme l'actinium-225 [234], l'astate-211 [75],[98], le bismuth-212 [235],[236], le bismuth-213 [237], le radium-223 [238], le thorium-226 [76], le thorium-227 [239] et le terbium-149 [240].

Le radium-223 a été approuvé en tant que radiopharmaceutique aux Etats-Unis en 2013, par la FDA (Food and Drug Administration), et est commercialisé sous le nom Xofigo [241]. Il est aussi autorisé en Europe depuis 2013.

De plus, une étude a comparé la mort cellulaire induite par le bismuth-213 et le thorium-226 [76],[242], montrant que ce dernier radionucléide a aussi son intérêt pour la thérapie α ciblée.

Enfin, proposé en 1996 par Allen et al. [243], le terbium-149 est un émetteur α du groupe des lanthanides dont de récentes études in-vivo ont montré son efficacité anti-tumorale [240],[244].

La table 5.1 montre l'énergie de la particule α ayant la plus grande probabilité d'être émise par chaque radionucléide précédemment cité, avec le pouvoir d'arrêt et le parcours moyen qui lui est associé [74]. D'après les informations présentées dans la table 5.1, l'énergie déposée par les particules α émises par ces radionucléides est 270 à 370 fois plus élevée (plusieurs centaines de MeV par centimètre) que celle déposée par les électrons¹ issus de la désintégration β^- de l'iode-131 (quelques MeV par centimètre), sur une distance 9 à 16 fois plus faible (plusieurs dizaines de micromètres contre plusieurs centaines de micromètres).

La dernière colonne de la table 5.1 montre le nombre de particules α émises dans la chaîne de décroissance du radionucléide d'intérêt. L'émission de plusieurs particules α signifie que plusieurs éléments fils sont produits suite à la décroissance de l'élément père. Si les éléments fils créés ont des périodes très courtes et que l'on est capable d'empêcher leur dissémination dans le corps du patient, l'efficacité destructrice du radionucléide injecté sera fortement augmentée.

Les paramètres d'irradiation ainsi que les modes de production de l'At-211 sont aujourd'hui bien connus. Sa production est notamment réalisée au cyclotron ARRONAX par irradiation d'une cible de bismuth-209 par des particules α [100]. Le Tb-149, quant à lui, est un isotope radioactif éloigné de la vallée de stabilité. Le Tb-149 [240] est, comme le Tb-155 discuté dans le chapitre précédent, collecté par spallation en utilisant des protons de 1.4 GeV et une cible de tantale suivi d'un processus de séparation en masse en ligne, à ISOLDE [225] au CERN.

Les autres radionucléides répertoriés dans la table 5.1 peuvent être notamment obtenus à partir de l'irradiation d'une cible de thorium-232, et en utilisant des particules légères telles que les protons et les deutons.

1. Partant avec l'énergie moyenne

Radio-nucléide	Période radioactive [52]	Energie (MeV) [136]	Pouvoir d'arrêt (MeV.cm ⁻¹) [73],[74]	Parcours moyen (μ m) [73],[74]	Intensité d'émission % [136]	Nombre de part. α émises dans la cascade
I-131	8.02070(11) j	0.19158(30)	2.8	440	89.6(8)	-
Tb-149	4.118(25) h	3.967(3)	1041	27	16.7	1
At-211	7.214(7) h	5.8695(22)	790	48	41.80	1
Bi-212	60.55(6) m	6.05078(3)	770	50	25.13(7)	1
Bi-213	45.59(6) m	5.875(4)	790	48	1.959(9)	1
Ra-223	11.435(4) d	5.71623(29)	810	46	51.6(13)	3
		6.8191(31)	710	60	79.4(10)	
		7.3861(8)	670	69	99.99977	
Ac-225	10.0(1) d	5.830(2)	800	48	50.7(15)	4
		6.3410(13)	750	54	83.4(8)	
		7.0669(16)	688	65	99.89(10)	
		5.875(4)	790	48	1.959(9)	
Th-226	30.57(10) m	6.3368(10)	750	54	75.5(3)	4
		6.559(5)	726	58	96.90(10)	
		7.1292(12)	688	65	99.870(10)	
		7.68782(7)	649	74	99.9895(6)	
Th-227	18.72(2) d	6.03801(15)	770	50	24.2(9)	4
		5.71623(29)	810	46	51.6(13)	
		6.8191(31)	710	60	79.4(10)	
		7.3861(8)	670	69	99.99977	

TABLE 5.1 – Pouvoir d'arrêt et parcours dans l'eau des particules α émises suite à la désintégration de radionucléides d'intérêt pour la thérapie ciblée, comparés à ceux des électrons issus de la désintégration β - de l'iode-131.

5.3 La cible de thorium-232, source d'émetteurs

α

Dans cette thèse, la production des générateurs U-230/Th-226, Th-227/Ra-223 et Ac-225/Bi-213 a été étudiée en utilisant des protons et des deutons comme projectiles, sur une cible de thorium-232 d'abondance naturelle. De plus, des données de section efficace ont été extraites pour les autres radionucléides détectés dans les cibles de thorium comme les isotopes du protactinium (voir annexe N) ainsi que les produits de fissions qui sont présentés dans le chapitre suivant.

Les cibles de thorium-232 utilisées lors de nos expériences proviennent du fournisseur de matériaux GoodFellow [119]. Elles sont pures à 99.5 % et d'épaisseur moyenne 43.1(2) μ m sur une surface de 25*25 mm². Cinq stacks ont été irradiés avec des deutons d'énergie incidente 16.9 à 34 MeV, dont les énergies moyennes

traversant les cibles, obtenues après simulation SRIM, sont listées en table 5.2. Quatre stacks ont été irradiés avec des protons comme projectiles, jusqu'à l'énergie maximale délivrée par le cyclotron ARRONAX de 70.3 MeV. Les énergies des protons simulées pour chaque feuille cible composant les stacks sont répertoriées en table 5.3. Dans le cas des données obtenues aux deux plus hautes valeurs d'énergie, des cibles de thorium-232 de 9.8 et 9.1 μm ont été utilisées. Les énergies moyennes traversant les feuilles moniteurs sont listées en table 5.4 dans le cas de deutons et en table 5.5 pour les protons comme projectiles.

Énergie du faisceau incident (MeV)	Intensité moyenne du faisceau (nA)	Énergie Cible 1 Th-232	Énergie Cible 2 Th-232	Énergie Cible 3 Th-232	Énergie Cible 4 Th-232
22.59 (25)	102	21.47 (32)	19.61 (39)		
30.70 (25)	106	29.88 (32)	28.33 (38)	25.23 (45)	23.43 (52)
28.00 (25)	51	27.79 (33)	22.98 (46)		
16.95 (25)	141	16.60 (69)	14.33 (81)	11.79 (93)	8.73 (114)
34.00 (25)	109	33.10 (32)	32.00 (37)	31.00 (39)	26.74 (51)

TABLE 5.2 – Énergie au milieu des cibles de thorium pour les différents stacks irradiés avec des deutons comme projectiles.

Energie du faisceau incident (MeV)	Intensité moyenne du faisceau (nA)	Énergie Cible 1 Th-232	Énergie Cible 2 Th-232	Énergie Cible 3 Th-232
46.30 (50)	103	45.92 (56)	41.06 (79)	36.92 (93)
30.70 (50)	106	30.19 (56)	25.53 (79)	20.08 (107)
70.30 (50)	145	70.12 (53)	57.68 (103)	
30.70 (50)	103	17.81 (118)	14.38 (141)	11.05 (178)

TABLE 5.3 – Énergie au milieu des cibles de thorium pour les différents stacks irradiés avec des protons comme projectiles.

5.3.1 La production du générateur U-230/Th-226

5.3.1.1 L'intérêt du Th-226

Le thorium-226 est un radioisotope d'intérêt en médecine nucléaire, de période courte ($T_{1/2} = 30.57(10)$ minutes). Il a été mis en évidence que le thorium-226, couplé à un anticorps, permet de déclencher l'apoptose² des cellules ciblées plus

2. Mort cellulaire

Energie du faisceau incident (MeV)	Intensité moyenne du faisceau (nA)	Énergie Cible 1 Ti-nat	Énergie Cible 2 Ti-nat	Énergie Cible 3 Ti-nat	Énergie Cible 4 Ti-nat
22.59 (25)	102	21.01 (32)	19.09 (39)		
30.70 (25)	106	29.43 (34)	27.91 (39)	24.73 (46)	22.91 (61)
28.00 (25)	51	22.03 (48)			
16.95 (25)	141	16.03 (73)	13.75 (83)	11.11 (95)	7.86 (116)
34.00 (25)	109	33.44 (28)	32.39 (34)	31.34 (38)	26.32 (52)

TABLE 5.4 – Énergie au milieu des moniteurs en titane pour les différents stacks irradiés avec des deutons comme projectiles.

Energie du faisceau incident (MeV)	Intensité moyenne du faisceau (nA)	Énergie Cible 1 Ni-nat	Énergie Cible 2 Ni-nat	Énergie Cible 3 Ni-nat
46.30 (50)	103	45.66 (58)	40.78 (80)	36.63 (106)
30.70 (50)	106	29.85 (58)	25.13 (85)	19.63 (108)
		Cible 1 Cu-nat	Cible 2 Cu-nat	
70.30 (50)	145	69.99 (55)	57.55 (107)	
		Cible 1 Ti-nat	Cible 2 Ti-nat	Cible 3 Ti-nat
30.70 (50)	103	17.06 (126)	13.55 (148)	10.01 (190)

TABLE 5.5 – Énergie au milieu des moniteurs pour les différents stacks irradiés avec des protons comme projectiles.

rapidement et avec une meilleure efficacité que le bismuth-213 [76], un autre émetteur α d'intérêt médical. L'explication se trouve dans le nombre de particules α émises lors de la décroissance du radionucléide. En effet, le thorium-226 est un émetteur α à 100% et produit une cascade de quatre particules α lors des désintégrations successives qui ont lieu pour l'amener vers le Pb-210 (voir figure 5.3). Le bismuth-213 est un émetteur α qui n'émet qu'une seule particule α lors de sa décroissance.

Les radionucléides produits par la décroissance du thorium-226 et générant cette cascade de particules α ont des périodes courtes (voir figure 5.3). La décroissance du polonium-214 conduit à la formation du plomb-210 de longue durée de vie ($T_{1/2} = 22.3(2)$ ans). La publication numéro 68 de la "International Commission on Radiological Protection (ICRP)", traduit par "Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR)" permet le calcul de la dose efficace engagée due au plomb-210 en Sv/Bq. Ce calcul mène à une valeur de 700 μ Sv pour 10 mCi

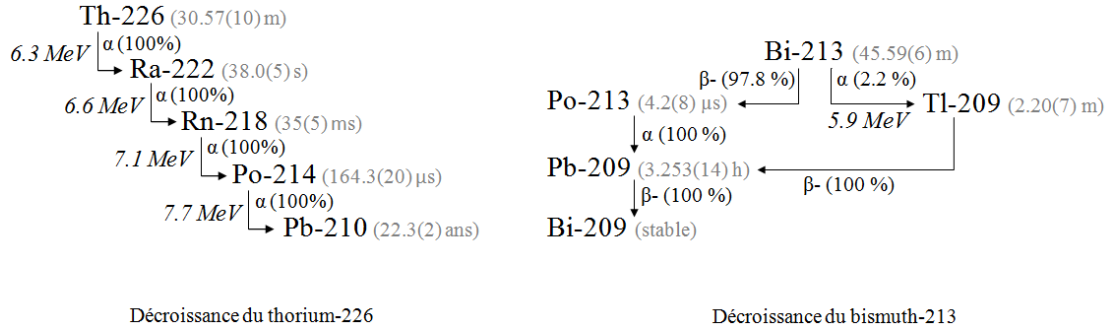


FIGURE 5.3 – Schéma de la décroissance du thorium-226 et du bismuth-213.

de thorium-226 injecté, dose tolérable lors d'un traitement à visée thérapeutique. La dose injectée dans le cas d'émetteurs α dépend de la période radioactive, du nombre de particules α émises lors de la décroissance, de sa forme bio-chimique etc. Des activités de l'ordre de la dizaine de mCi sont couramment admises [93], [245].

5.3.1.2 Les voies de production du Th-226

Le thorium-226 est obtenu par décroissance de l'uranium-230, sous la forme d'un générateur U-230/Th-226. L'uranium-230, de période $T_{1/2} = 20.8$ jours, peut être directement produit par la réaction $\text{Pa-231}(p,2n)$ [242] et par la réaction $\text{Pa-231}(d,3n)$ [246]. Cependant, la cible de Pa-231 est radioactive ($T_{1/2} = 32\,760(110)$ ans) et doit être artificiellement produite, ce qui représente un coût important pour la production du radioisotope d'intérêt.

Une alternative est l'utilisation d'une cible de thorium-232 de composition naturelle. Dans ce cas, l'uranium-230 est obtenu par décroissance β^- du protactinium-230 obtenu par la réaction $\text{Th-232}(p,3n)\text{Pa-230}(\beta^-)\text{U-230}$ ou par la réaction $\text{Th-232}(d,4n)\text{Pa-230}(\beta^-)\text{U-230}$. Le Pa-230, de demi-vie $17.4(5)$ jours [52], décroît à $0.0032(1)\%$ [136] par émission α sur l'actinium-226 ($T_{1/2} = 29.37(12)$ heures), à $92.2(7)\%$ par capture électronique [136] vers le thorium-230 ($T_{1/2} = 75380(300)$ ans [52]) et à $7.8(7)\%$ par émission β^- [136] vers l'uranium-230 ($T_{1/2} = 20.8$ jours [52]). C'est cette dernière voie de production qui nous intéresse.

5.3.1.3 Les sections efficaces de production

De nouvelles données de section efficace de production du Pa-230 par les réactions $\text{Th-232}(p,3n)$ et $\text{Th-232}(d,4n)$ ont été extraites durant ce travail, en utilisant la méthode des stacked-foils. Elles sont représentées sous la forme de points rouges en figure 5.4 dans le cas de protons comme projectiles et en figure 5.5 dans le cas de deutons comme projectiles. Ces données sont comparées avec les données expérimentales présentes dans la littérature et avec les résultats du code TALYS. Les valeurs numériques sont listées en annexe N.

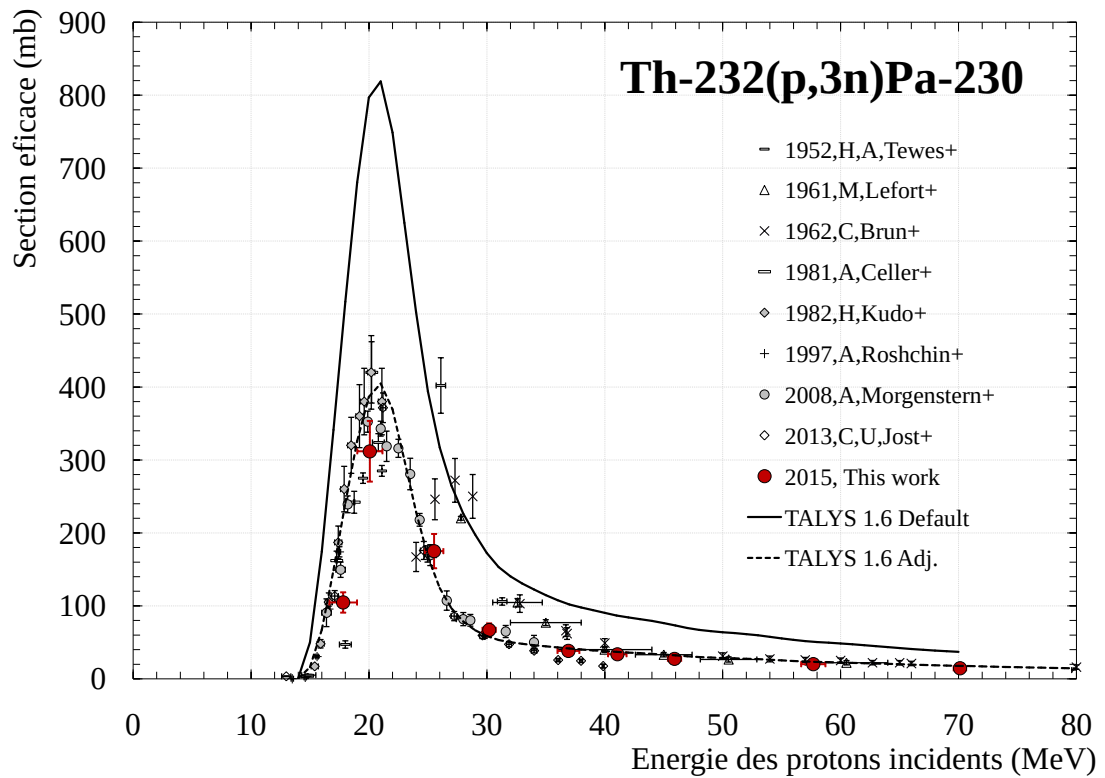


FIGURE 5.4 – Section efficace de production du Pa-230 par la réaction $Th-232(p,3n)$.

Protons La figure 5.4 montre qu'en utilisant des protons comme projectiles, la section efficace de production du Pa-230 atteint un maximum autour de 350 mb pour une énergie voisine de 22 MeV. La forme et l'amplitude de la section efficace sont maintenant bien décrites puisque huit auteurs y ont contribué entre 1952 et 2013 [247], [248], [249], [250], [251], [252], [253], [254], d'après la base de données EXFOR [115] du National Nuclear Data Center. Nos données expérimentales viennent compléter cette tendance et notamment au dessus de 35 MeV où le nombre de points expérimentaux est moins important qu'à plus basse énergie. De plus, nos nouvelles valeurs expérimentales sont cohérentes avec le seuil en énergie de la réaction $Th-232(p,3n)$ à 13.7 MeV [136]. En utilisant les modèles par défaut, le code TALYS génère des résultats sur-estimant la section efficace. Cependant, les résultats issus de la combinaison optimisée de modèles TALYS, représentés en ligne pointillée dans la figure 5.4, reproduisent bien la tendance expérimentale de la section efficace ainsi que son amplitude.

Deutons En utilisant des deutons comme projectiles (voir figure 5.5), nos nouvelles données montrent un maximum de 300 mb autour de 25 MeV et sont en accord avec l'énergie seuil de la réaction $Th-232(d,4n)$ à 16.0 MeV [136]. La comparaison avec la série de données publiée en 1986 par Rama Rao et al. [255],

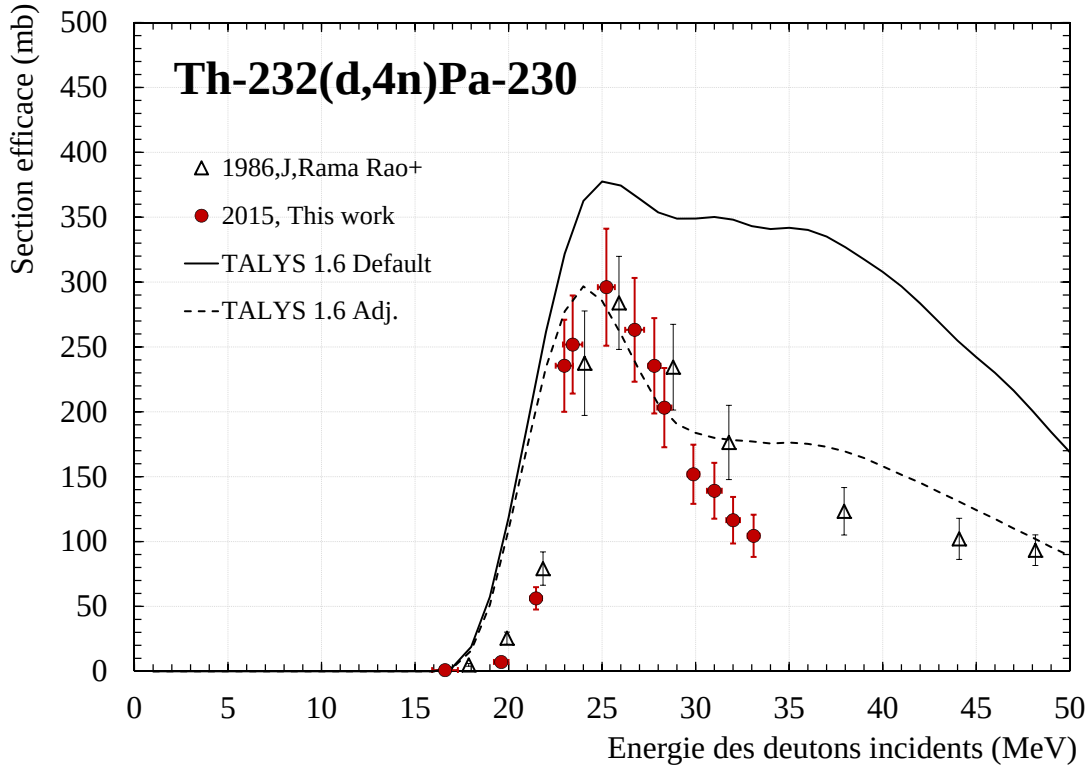


FIGURE 5.5 – Section efficace de production du Pa-230 par la réaction Th-232(d,4n).

montre un bon accord dans la forme et l'amplitude. Cependant, la position du maximum est décalée de 2 MeV vers les basses énergies, par rapport à nos données expérimentales. En 1986, les auteurs spécifient avoir utilisé les valeurs de perte d'énergie dans la matière issues des tables de Northcliffe et al. (1970) [256], qui listent des valeurs de perte d'énergie dans l'uranium mais pas dans le thorium. Une mauvaise estimation de l'énergie traversant chaque feuille cible peut mener à l'utilisation d'une mauvaise valeur de section efficace recommandée et de ce fait, à un calcul incorrect de la section efficace du radionucléide recherché. De plus, le rapport d'embranchement utilisé par Rama Rao et al. en 1986 (28 %) est différent du consensus actuel (29.1 % [52]). En calculant la section efficace avec la valeur utilisée par Rama Rao et al., nos valeurs augmentent de 5 % et deviennent plus proches de la série publiée en 1986. Le code TALYS utilisé avec les modèles par défaut ne reproduit ni la forme ni la valeur maximale de la section efficace. L'utilisation de la combinaison de modèles permet d'obtenir le bon ordre de grandeur avec une tendance proche de celle obtenue expérimentalement, bien qu'elle soit décalée vers les basses énergies.

Ces nouvelles données de section efficace, combinées à celles publiées par Morgenstern et al. en 2009 pour la réaction Pa-231(d,3n) [246], et en 2008 pour la

réaction $\text{Pa-231}(p,2n)$ [242], permettent de calculer la taux de production en cible épaisse de l'uranium-230, en tenant compte du rapport d'enbranchement de 7.8 % lié à la décroissance du Pa-230 vers U-230. Comme l'uranium-230 a une durée de vie très supérieure (980 fois) à celle du thorium-226, l'équilibre séculaire sera rapidement atteint. Le taux de production calculé en uranium-230 est donc identique à celui obtenu pour le thorium-226.

5.3.1.4 La comparaison des taux de production en cible épaisse

Les valeurs de sections efficaces publiées par Morgenstern et al. en 2008 et 2009 pour les réactions $\text{Pa-231}(p,2n)$ et $\text{Pa-231}(d,3n)$, respectivement, ont été utilisées pour définir le taux de production en cible épaisse associé à ces réactions. Ces taux de production sont comparés à ceux obtenus à partir des nouvelles données de sections efficaces présentées précédemment pour les réactions $\text{Th-232}(p,3n)\text{Pa-230}(\beta^-)$ et $\text{Th-232}(d,4n)\text{Pa-230}(\beta^-)$ comme le montre la figure 5.6.

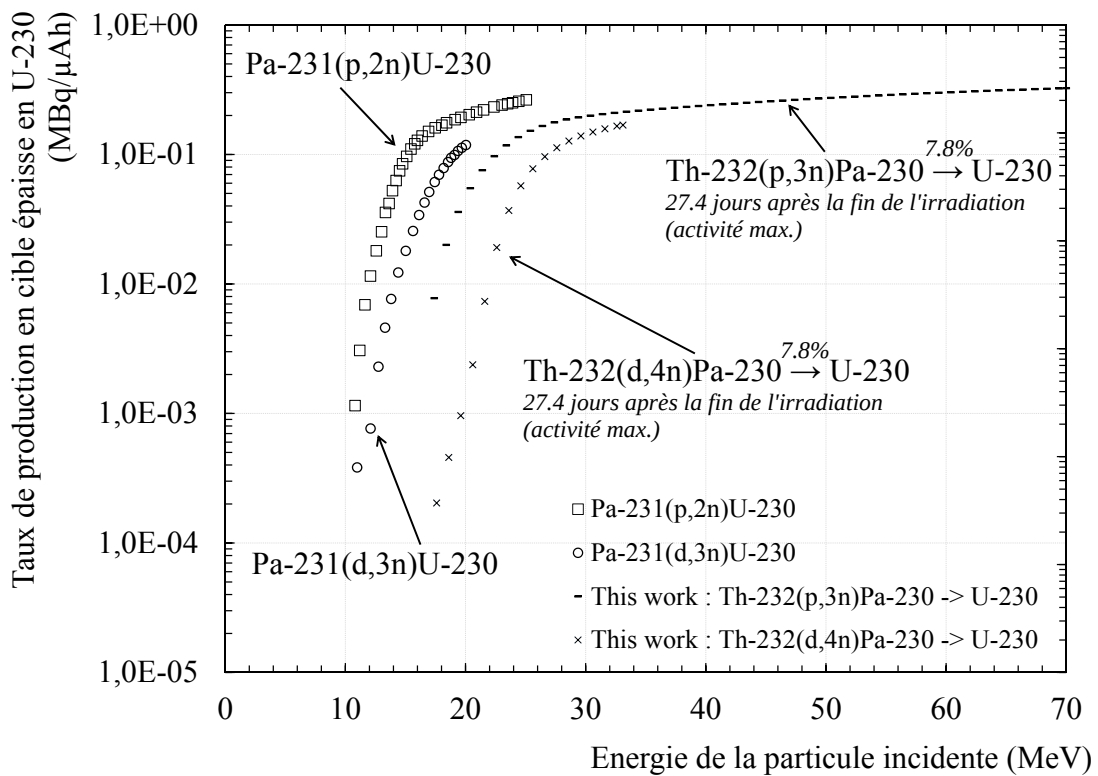


FIGURE 5.6 – Comparaison des taux de production en cible épaisse pour les quatre voies de production de l'uranium-230.

En irradiant une cible de Pa-231, avec un faisceau de protons de 25 MeV, assez épaisse pour que l'énergie en sortie de cible soit au seuil de la réaction $\text{Pa-231}(p,2n)$, soit à 7.1 MeV, la quantité d'uranium-230 créée est de 0.3 MBq/μA.h. Il est de 0.2 MBq/μA.h à 20 MeV. La voie utilisant les deutons comme projectiles montre un

taux de production de 0.1 MBq/ μ A.h en partant d'un faisceau de deutons de 20 MeV, sortant de la cible à l'énergie seuil de la réaction Pa-231(d,3n), soit 9.3 MeV. L'utilisation de deutons comme projectiles conduit donc à un taux de production deux fois plus faible.

L'activité maximale en U-230 est atteinte après 27.4 jours de décroissance β -du Pa-230. Cette valeur est obtenue par la résolution des équations de bateman, montrée en annexe E.

En utilisant un faisceau de protons de 70 MeV et une cible de thorium-232, le taux de production en cible épaisse d'U-230 est de 0.3 MBq/ μ A.h. Il est de 0.2 MBq/ μ A.h à 30 MeV.

Avec des deutons d'énergie cinétique 30 MeV, le taux de production en cible épaisse d'U-230 est de 0.1 MBq/ μ A.h.

Dans le cas d'une cible de thorium-232, l'utilisation de protons permet une production, à 30 MeV, deux fois plus élevée qu'en utilisant des deutons. Une perte d'énergie de 30 MeV par des protons requiert une épaisseur de thorium 30 % plus élevée que dans le cas de deutons.

L'utilisation de protons comme projectiles est alors le meilleur choix en comparant l'épaisseur de la cible requise et le rendement de production en U-230 obtenu.

Des taux de production similaires sont obtenus en utilisant des protons et une cible de Pa-231 et une cible de Th-232. Les avantages de l'utilisation d'une cible de thorium par rapport à une cible de Pa-231 résident dans le fait qu'elle est moins coûteuse et plus facile à manipuler avant irradiation. De plus, les protons mènent à des taux de production supérieurs à ceux obtenus dans le cas de deutons comme projectiles. Les accélérateurs délivrant des protons sont plus nombreux que ceux accélérant des deutons. Le générateur U-230/Th-226 est donc avantageusement produit en utilisant des protons comme projectiles. L'utilisation d'une cible de Pa-231 permet cependant une irradiation à des énergies plus faibles que celles mises en jeu avec le Th-232, permettant de limiter la quantité de produits de fission générés.

5.3.2 La production du générateur Th-227/Ra-223

5.3.2.1 L'intérêt du Ra-223

L'irradiation d'une cible de thorium par des particules légères mène à la production du thorium-227, de période radioactive 18.72(2) jours [52]. Le thorium-227 décroît par émission α (100 %) vers le radium-223 ($T_{1/2} = 11.435(4)$ jours), d'intérêt médical. Depuis mai 2013, le radiopharmaceutique radium-223 dichloride [238], est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis. Il est mis sur le marché sous le nom "Xofigo" par Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. [241], pour le traitement des patients atteints de cancers de la prostate résistants, se dispersant en métastases osseuses.

5.3.2.2 Les réactions étudiées

L'énergie maximale des deutons traversant les cibles de thorium lors des expériences stacked-foils réalisées au cours de cette thèse est de 33.3 MeV. Or, le seuil de la réaction $\text{Th-232}(d,p+6n)\text{Th-227}$ est à 33.2 MeV. La section efficace de production du Th-227 en utilisant des deutons comme projectiles n'a pas pu être déterminée. Cependant, le seuil de la réaction $\text{Th-232}(p,p+5n)\text{Th-227}$ est à une énergie de 30.8 MeV. Les résultats liés à la détermination de la section efficace de production du Th-227, en utilisant des protons comme projectiles jusqu'à 70.1 MeV, sont représentés en figure 5.7. Une figure supplémentaire (figure 5.8) représente les données en échelle logarithmique. Elle permet de visualiser la tendance des données par rapport à l'énergie seuil de la réaction.

Les nouvelles valeurs de section efficace obtenues durant ce travail de thèse sont supérieures à celles publiées par Hogan et al. 1979 [257], Ermolaev et al., 2012 [258] et Weidner et al., 2012 [259], mais suivent la même tendance. Les deux points obtenus à plus basses énergies sont néanmoins proches des données obtenues par Ermolaev et al, 2012, compte tenu des incertitudes.

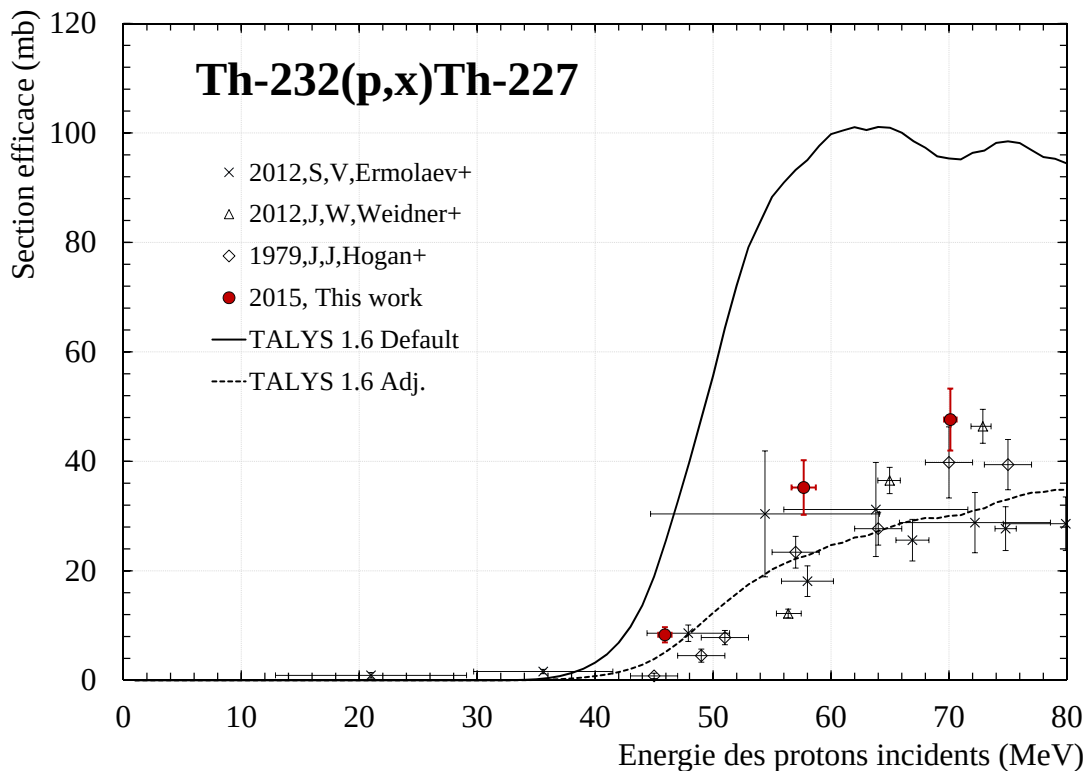


FIGURE 5.7 – Section efficace de production du Th-227 par la réaction $\text{Th-232}(p,x)$, en échelle linéaire.

Les données publiées par Ermolaev et al. et celles publiées par Weidner et al., viennent d'un faisceau de protons de haute énergie (supérieure à 100 MeV), dégradée pour atteindre l'énergie désirée. Une telle dégradation conduit à une

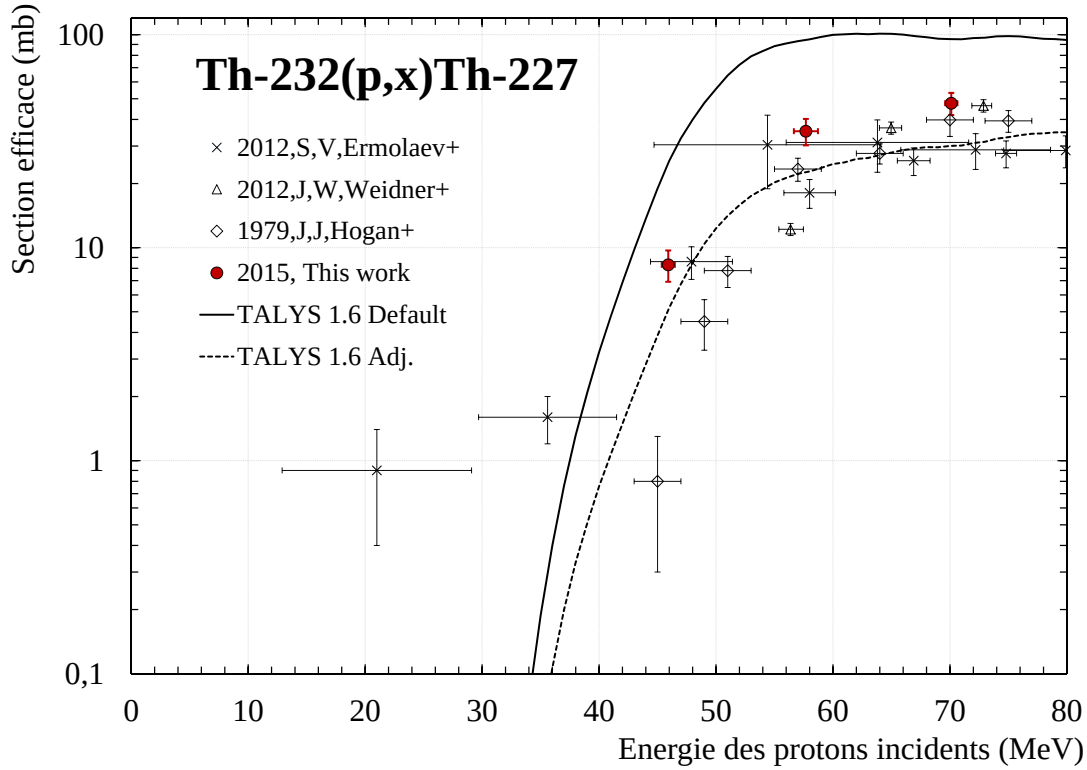


FIGURE 5.8 – Section efficace de production du Th-227 par la réaction $\text{Th-232}(p,x)\text{Th-227}$, en échelle logarithmique.

augmentation de l'incertitude sur l'énergie du faisceau incident et contribue aux erreurs faites sur la détermination de la section efficace recherchée et/ou sur la valeur de la section efficace de référence.

Dans l'expérience de Hogan et al, une extraction chimique a été réalisée après irradiation avec un rendement de seulement 65 %, qui peut induire des erreurs non-négligeables. Au cours de nos expériences, la première feuille de thorium des deux stacks, ayant permis la détermination de la section efficace du thorium-227, reçoit directement l'énergie extraite du cyclotron. Seule la seconde feuille de thorium (point à 57.7 MeV), composant le stack irradié avec un faisceau de proton de 70.3 MeV, est traversée par un faisceau dont l'énergie a été dégradée (voir table 5.3). Aucune procédure chimique n'a suivi l'irradiation dans notre cas. De plus, la figure 5.8 représentant les données en échelle logarithmique montre que nos données sont en accord avec le seuil de la réaction à 30.8 MeV. Les résultats du code TALYS obtenus avec les modèles théoriques inclus par défaut ne permettent pas de reproduire la tendance expérimentale. La combinaison de modèles donne des résultats proches de la tendance expérimentale en forme et en amplitude.

Ermolaev et al, 2012 [258], ont montré que le thorium-228 ($T_{1/2} = 1.9$ ans) est aussi produit suite à l'irradiation d'une cible de thorium par des protons. Cependant, le choix de nos paramètres d'irradiation n'a pas permis de le produire

en quantité suffisante pour être détecté par spectrométrie gamma.

En se basant sur les résultats publiés par Engle et al. [260] en 2014, nous pouvons conclure que le thorium-227 est avantageusement produit en utilisant des protons avec une énergie supérieure à 70 MeV. Il n'y a donc pas d'intérêt à le produire avec le cyclotron ARRONAX.

5.3.3 La production du générateur Ac-225/Bi-213

5.3.3.1 L'intérêt du générateur

L'actinium-225 est un émetteur α produisant une cascade de trois particules α lors de sa décroissance vers le bismuth-213 (voir figure 5.9).

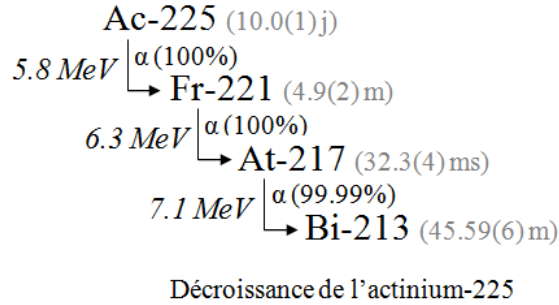


FIGURE 5.9 – Schéma de la décroissance de l'Ac-225 vers le Bi-213.

Le bismuth-213 ($T_{1/2} = 45.59$ (6) minutes) a montré son efficacité thérapeutique pour la thérapie alpha ciblée [77]. L'actinium-225 ($T_{1/2} = 10.0$ (1) jours) est utilisé pour générer le bismuth-213 par décroissance via un système de générateur, mais peut aussi être directement utilisé pour la thérapie α [234].

5.3.3.2 Les voies de production de l'Ac-225

L'actinium-225 peut être produit en accélérateur en utilisant une cible de thorium irradiée par des protons ou des deutons de plusieurs dizaines de MeV. En effet, le seuil de la réaction $\text{Th-232}(d,2p+7n)\text{Ac-225}$ est à 44.5 MeV [136] et celui de la réaction $\text{Th-232}(p,2p+6n)\text{Ac-225}$ est à 42.1 MeV [136]. Comme pour la production du thorium-227, l'énergie seuil requise en utilisant des deutons comme projectiles, ne permet pas d'extraire de données de section efficace de production de l'actinium-225 au cyclotron ARRONAX. Les expériences stacked-foils ont cependant permis d'obtenir quatre points expérimentaux en utilisant des protons comme projectiles, représentés en points rouges sur la figure 5.10.

Ces nouveaux résultats sont comparés à ceux publiés par Gauvin en 1963 [261], Weidner et al. en 2012 [259] et Ermolaev et al. en 2012 [258], et aux prédictions du code TALYS. La section efficace de production de l'Ac-225, jusqu'à 80 MeV, est faible (< 8 mb). Comme remarqué lors de la production du Th-227, les résultats de ce travail sont proches des données obtenues par Ermolaev et al. en 2012. Bien

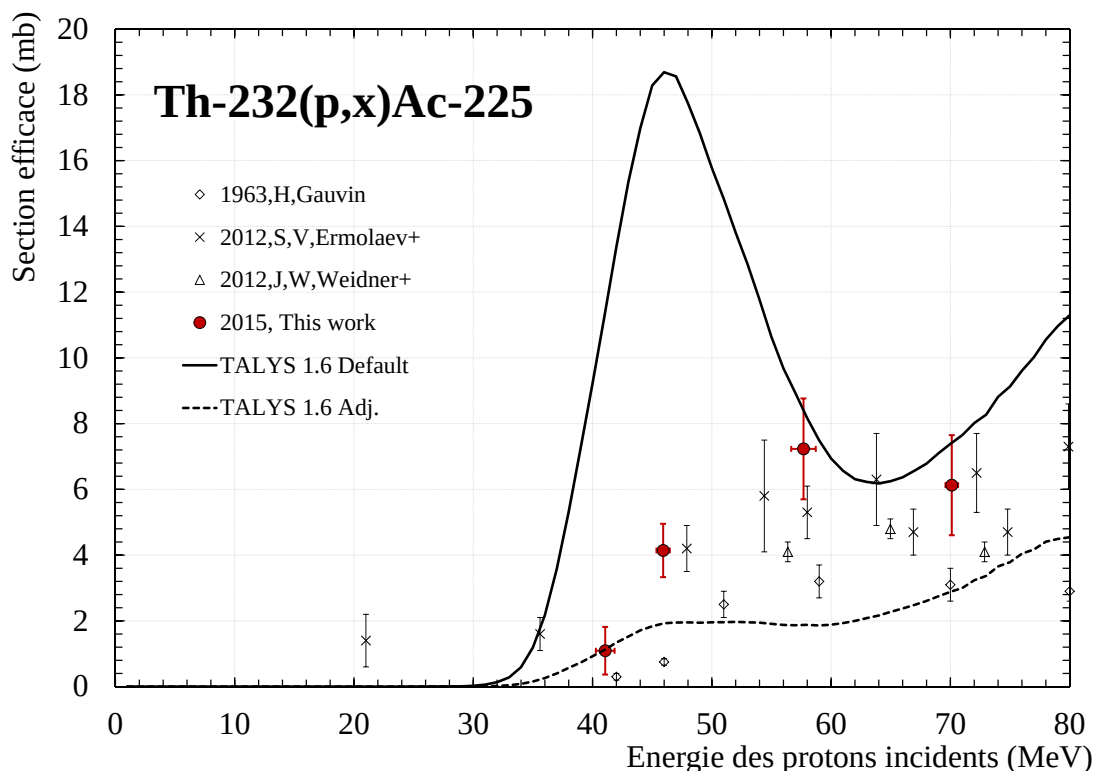


FIGURE 5.10 – Section efficace de production de l'Ac-225 par la réaction $Th-232(p,x)$.

que nos points montrent la même tendance que celle obtenue avec les résultats de Gauvin, 1963, et Weidner et al, 2012, les valeurs sont plus élevées.

Les résultats du code TALYS ne reproduisent ni l'amplitude ni la tendance de la section efficace expérimentale.

Comme dans le cas de la production du thorium-227, des faisceaux de protons avec des énergies supérieures à celles délivrées par le cyclotron ARRONAX doivent être utilisés pour produire l'Ac-225 en quantité suffisante aux applications médicales [260].

5.4 Les taux de production des émetteurs α détectés

La figure 5.11 montre les taux de production en cible épaisse des différents radionucléides discutés précédemment.

Le taux de production lié à l'actinium-225, par la réaction $Th-232(p,x)Ac-225$ atteint 1.6 MBq/ μ A.h à 70 MeV. Comme le montre la figure 5.9, l'actinium-225 décroît sur le bismuth-213 après 3 décroissances α . Le Bi-213 a une période radioactive 316 fois plus faible que l'Ac-225. En appliquant la relation de filiation

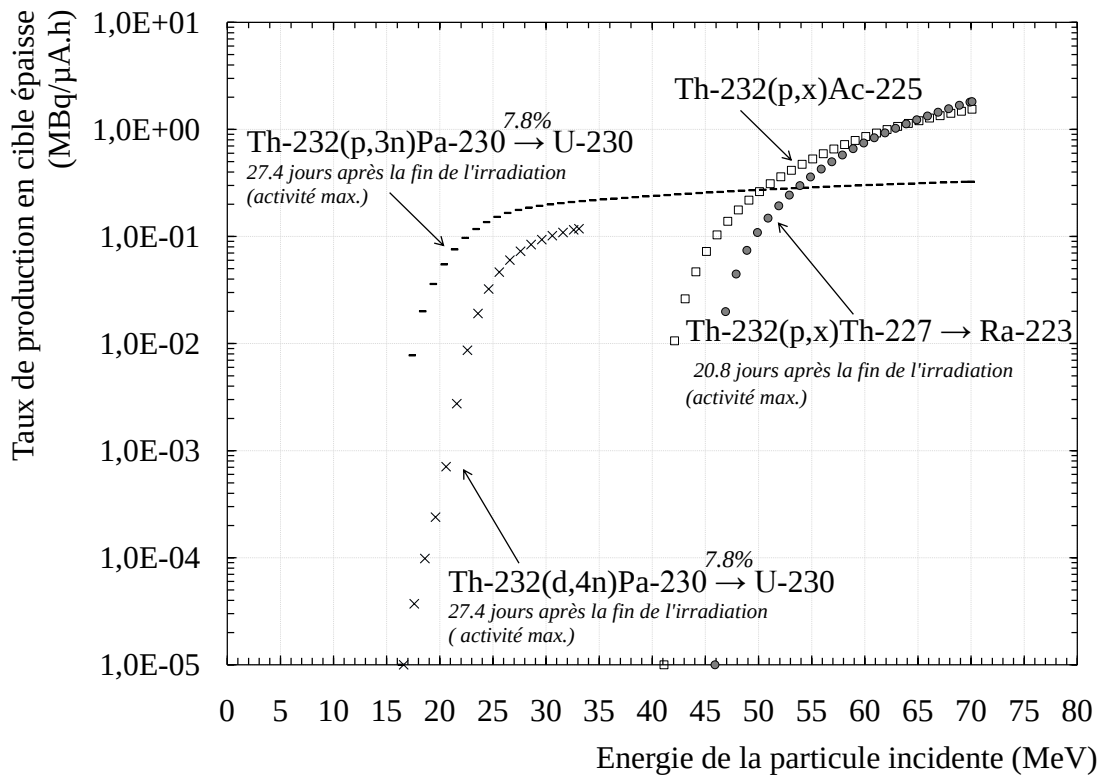


FIGURE 5.11 – Taux de production en cible épaisse des émetteurs α détectés dans la cible de thorium-232.

présentée en annexe E, on s'aperçoit que l'activité en Bi-213 devient en quelques heures très proche de celle de l'Ac-225. L'Ac-225 et le Bi-213 sont à ce moment en équilibre séculaire. Le taux de production montré en figure 5.11 pour l'Ac-225 est alors comparable à celui obtenu en Bi-213 après l'irradiation d'une cible de thorium-232 par des protons.

En figure 5.11 est également tracé le taux de production du Ra-223 par la réaction $\text{Th-232}(p,x)\text{Th-227}$. Les valeurs sont calculées après 20.8 jours de décroissance α du Th-227, correspondant à l'activité maximale atteinte en Ra-223. Dans ces conditions, le taux de production du Ra-223 atteint 1.8 MBq/ $\mu\text{A.h}$ à 70 MeV.

La figure 5.11 montre le taux de production de l'U-230 par la réaction $\text{Th-232}(p,3n)\text{Pa-230}$ et $\text{Th-232}(d,4n)\text{Pa-230}$, 27.4 jours après la fin de l'irradiation. Comme mentionné précédemment, l'utilisation de protons comme projectiles est le meilleur choix dans ce cas.

La production du Ra-223 et du Bi-213 requiert des faisceaux de protons d'énergie supérieure à la gamme en énergie étudiée durant cette thèse, puisque l'énergie seuil des réactions les produisant est à plusieurs dizaines de MeV. Aucune donnée expérimentale n'a été publiée concernant l'éventuel avantage à utiliser des deutons plutôt que des protons pour leur production, à des énergies supérieures à 35 MeV. Dans le cas de la production d'U-230 par l'irradiation de thorium-232, l'utilisation

de protons est à privilégier face aux deutons.

5.5 Conclusion du chapitre 5

Quatre réactions engendrant la production d'émetteurs α d'intérêt pour la médecine nucléaire ont été étudiées.

Il s'agit, pour la production de l'uranium-230, de la réaction $\text{Th-232(d,4n)Pa-230}(\beta^-)\text{U-230}$ et de la réaction $\text{Th-232(p,3n)Pa-230}(\beta^-)\text{U-230}$. Des isotopes radioactifs du protactinium, le Pa-232 ($T_{1/2} = 1.31(2)$ jours) et le Pa-233 ($T_{1/2} = 26.967(2)$ jours), ont été détectés lors des comptages par spectrométrie γ et leur section efficace de production est montrée en annexe O, avec les valeurs numériques associées. Cette étude a montré que l'utilisation d'une cible de thorium-232 plutôt qu'une cible de Pa-231 pour la production de l'uranium-230 doit être favorisée puisque des taux de production similaires sont obtenus et que les contraintes liés à l'utilisation d'une cible de Pa-231 sont plus grandes. De plus, l'utilisation de protons est à privilégier aux deutons.

La production du Ra-223 a été étudiée en considérant la réaction $\text{Th-232(p,p+5n)Th-227}(\alpha)$ ainsi que celle de l'Ac-225 par la réaction Th-232(p,2p+6n) et de son noyau fils, le Bi-213, tous les trois d'intérêt pour la thérapie ciblée α . Les sections efficaces obtenues jusqu'à 70 MeV ont permis de compléter la tendance expérimentale. Cependant, pour la production de ces radionucléides, il est plus intéressant d'utiliser des faisceaux de protons à des énergies supérieures à 100 MeV [260], comme ceux délivrés par les accélérateurs du Los Alamos National Laboratory (LANL) aux Etats-Unis, du Brookhaven National Laboratory (BNL) aux Etats-Unis ou de l'Institute for Nuclear Research (INR) en Russie.

Le Th-227 et le Th-229 (qui décroît vers l'Ac-225) peuvent aussi être produits dans des réacteurs à haut flux de neutrons en irradiant du Ra-226, de période 1600 ans.

La fission du thorium-232

Sommaire

6.1	Le phénomène de fission	165
6.1.1	La description du phénomène de fission	166
6.1.2	Les mécanismes des réactions de fission	170
6.1.3	La comparaison avec le code TALYS	171
6.1.4	La fission symétrique	172
6.2	Les informations sur la fission obtenues par la technique des stacked-foils	173
6.2.1	Les expériences stacked-foils	174
6.2.2	Les produits de fission du thorium	175
6.3	Les sections efficaces de fission	176
6.4	L'estimation de la fission totale du Th-232	178
6.5	La mise en évidence expérimentale de la fission symétrique	181
6.5.1	La distribution en masse des produits de fission	181
6.5.2	La comparaison avec le code TALYS	183
6.6	Conclusion du chapitre 6	184

Dans le chapitre 5, nous avons vu que l'irradiation d'une cible de thorium-232 par des particules légères conduit à la production, par activation, de radionucléides émetteurs α : protactinium-230/thorium-226, thorium-227/radium-223, actinium-225/bismuth-213. Dans ce chapitre, nous verrons que le thorium-232 peut aussi fissionner suite à l'interaction avec des particules chargées. Ce chapitre présente les informations pouvant être extraites par la méthode des stacked-foils sur la fission du thorium-232 induite par des particules chargées : des deutons sur une gamme d'énergie allant de 8 à 34 MeV et des protons de 11 à 70 MeV. Parmi les produits de fissions formés, certains sont d'intérêt pour la médecine nucléaire. Nous étudierons plus spécifiquement, dans le chapitre 7, la production du Mo-99.

6.1 Le phénomène de fission

La fission est un phénomène physique amenant un noyau lourd à se scinder en deux noyaux plus légers, spontanément ou suite à l'interaction avec un projectile. La découverte de la fission a été présentée en janvier 1939 lors de la parution de

l'article de O. Hann et F. Strassmann [262], concluant à la formation de barium ($Z=56$) après le bombardement d'une cible d'uranium par des neutrons. Cette observation est confirmée un mois plus tard par la publication de l'article de L. Meitner et O.R. Frisch [263], dans laquelle la notion de fission est clairement exposée avec la possibilité que l'uranium, ayant une faible stabilité de forme, puisse, après capture d'un neutron, se scinder en deux noyaux de masses proches qui se repoussent et acquièrent une énergie cinétique de l'ordre de 200 MeV. Dans cet article, la fission du thorium induite par des neutrons est aussi abordée puisqu'elle produirait les mêmes fragments que lors de la fission de l'uranium.

6.1.1 La description du phénomène de fission

6.1.1.1 L'énergie de déformation

Au début des années 1930, George Gamow (1904-1968) propose de traiter les nucléons constituant un noyau comme une goutte liquide chargée [264]. En 1935 [265] et en 1936 [266], deux articles sont publiés afin de proposer un concept pour décrire le phénomène de fission par application du modèle dit "de la goutte liquide" (ou Liquid Drop Model (LDM), internationalement). Le concept de Bethe-Weizsäcker, issu des deux articles précédemment cités, est étudié par N. Bohr et J.A. Wheeler et donne lieu à une nouvelle publication en 1939 [267]. Depuis, plusieurs travaux ont été publiés dans le but de mieux décrire le phénomène de fission, basés sur le modèle de la goutte liquide.

Le modèle de la goutte liquide évalue de façon macroscopique l'énergie potentielle de déformation d'un système en l'assimilant à un liquide incompressible chargé. Le phénomène de fission est alors décrit en utilisant une certaine séquence de forme. La séquence de forme permet de décrire le passage d'un système assimilé à une sphère, à deux sphères. Cette séquence décrit la forme du col formé avant la création des deux sphères : il peut être large et peu profond (ovales de Cassini) ou profond et étroit (formes quasi-moléculaires). Ces séquences de formes sont schématisées en figure 6.1 (elles sont reproduites d'après [268]).

La théorie associée au modèle de la goutte liquide décrit l'énergie potentielle du système comme la somme des cinq contributions de l'équation 6.1 [269], [270], [271], [272].

$$E_{LDM} = E_{volume} + E_{surface} + E_{coulombien} + E_{symétrie} + E_{appariement} \quad (6.1)$$

Le terme " E_{volume} " exprime la force exercée par chaque nucléon à l'intérieur du noyau. Chaque nucléon est en contact avec un autre et ressent la même force d'attraction nucléaire. Chaque nucléon contribue ainsi à l'énergie de liaison du noyau. Ce terme attractif est proportionnel au nombre de nucléons (A) composant le noyau. Le nombre de nucléons est constant puisque le liquide est incompressible.

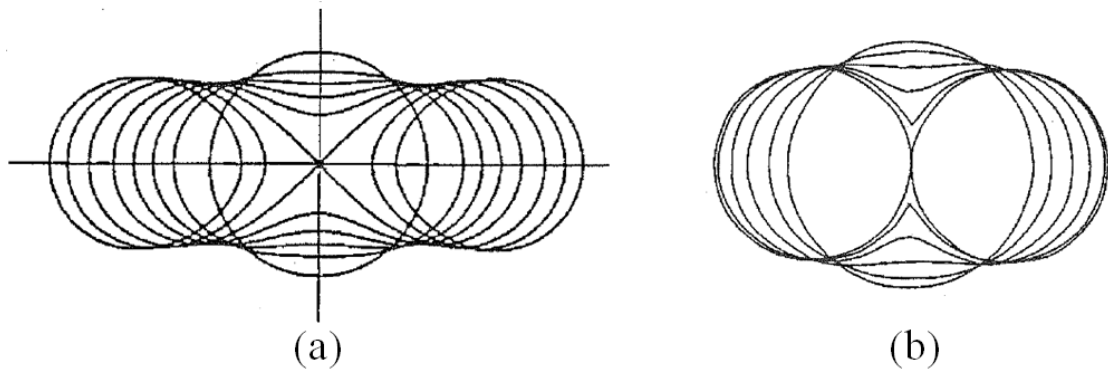


FIGURE 6.1 – Deux séquences de formes différentes : les ovales de Cassini (a) et les formes quasi-moléculaires (b).

Le terme " E_{surface} " prend en compte le fait que les nucléons placés en surface du noyau interagissent avec moins de nucléons que ceux situés au milieu du noyau. Leur énergie de liaison est alors plus faible que celle des électrons de cœur. Ce terme répulsif est proportionnel au nombre de nucléons de surface et donc à la surface du noyau ($S = 4\pi.(A^{1/3})^2$) en supposant un noyau sphérique.

Le terme " $E_{\text{coulombien}}$ " est lié au fait qu'une répulsion électrique existe entre les protons constituant le noyau. Celle-ci contribue à diminuer l'énergie de liaison. Ce terme est proportionnel au nombre de protons Z au carré (Z^2) et est inversement proportionnel au rayon du noyau ($A^{1/3}$), en supposant toujours un noyau sphérique. Ce terme est du même ordre de grandeur que le terme de surface.

Le terme " $E_{\text{symétrie}}$ " est associé au principe d'exclusion de Pauli selon lequel les particules à spin demi-entier tels que les neutrons, protons et électrons ne peuvent pas se trouver dans le même état quantique. Wolfgang Pauli a reçu le prix Nobel de physique en 1945 pour ce principe [273]. Deux protons ne peuvent pas occuper le même état. Ils vont alors chacun contribuer à l'occupation d'états d'énergies plus élevées. De la même façon, deux neutrons ne peuvent pas occuper le même état. Si le nombre de protons présent dans le noyau est supérieur au nombre de neutrons, le noyau est asymétrique ; les protons rempliront des niveaux d'énergies plus élevés que les neutrons. L'énergie potentielle totale du noyau augmente mais l'énergie de liaison diminue. Le principe de Pauli montre que les noyaux ayant le même nombre de protons et de neutrons (noyaux symétriques) sont plus liés. Ce terme de symétrie est inversement proportionnel au nombre de nucléons.

Le terme " $E_{\text{appariement}}$ " est un terme de correction pour le couplage nucléaire, dont la description théorique a été proposée en 1958 par Bohr, Mottelson et Pines [274]. Lorsqu'il y a un nombre pair/pair ou impair/impair de protons/neutrons dans le noyau, chaque proton et neutron trouve un analogue pour former une paire. Pour exciter un tel système, il faut une énergie capable de briser cette paire. Au contraire, dans le cas où il y a un nombre pair de protons et un nombre impair

de neutrons dans le noyau, ou inversement, un neutron ou un proton sera non apparié. Le noyau sera alors moins stable et nécessitera moins d'apport en énergie pour être excité. Le terme d'appariement est inversement proportionnel à $A^{1/2}$.

Deux autres contributions permettent d'affiner la description de l'énergie potentielle totale du système pour certaines séquences de forme [271],[275]. Son expression est alors définie selon l'équation 6.2.

$$E = E_{LDM} + E_{proximité} + E_{rotation} \quad (6.2)$$

Avec,

$E_{proximité}$ Lorsque le système tend à fissionner, un col se forme et la distance entre les centres de masse des deux fragments naissant s'agrandit. Des surfaces sont en regard dans le col formé. Le terme " $E_{proximité}$ " intervient dès la formation du col et prend en compte l'énergie d'interaction nucléaire qui agit sur les surfaces en regard, en fonction de la distance qui les sépare. Cette force est à courte portée et sa contribution va fortement dépendre de la séquence de forme utilisée. L'énergie de proximité sera particulièrement importante pour des séquences de forme compactes et crevassées.

$E_{rotation}$ Le terme " $E_{rotation}$ " prend en compte la rotation du système. De ce fait, le noyau tend à s'aplatir perpendiculairement à l'axe de rotation. Le moment d'inertie, contribuant à l'énergie de déformation du système, est proportionnel à la masse de la sphère et au carré de son rayon.

6.1.1.2 Les effets de couches

En 1967, trois auteurs [276], [277] ont cherché à expliquer les anomalies dans les masses nucléaires et les distributions en masse asymétriques des produits de fission, qui ne sont pas reproduits par le modèle de la goutte liquide [268]. Pour cela, ils ont émis l'idée que les énergies de liaison des noyaux sont dépendantes des nombres dits magiques [278], pour lesquels un noyau est particulièrement stable. Dans un noyau, les nucléons sont organisés en niveaux d'énergie selon le modèle en couches standard (prix Nobel de physique 1963 [279]). Chaque niveau d'énergie peut être rempli avec un nombre défini de nucléons qui se positionnent sur les niveaux d'énergie disponibles les plus bas. Les nombres magiques correspondent aux cas où les couches sont complètes; les noyaux sont alors sphériques. Alors, plus les noyaux sont éloignés de ces nombres magiques plus ils sont déformés. L'amplitude des effets de couches est dépendante de la déformation du noyau.

6.1.1.3 Les barrières de fission

La figure 6.2, basée sur le schéma présenté en [271], montre l'évolution de l'énergie potentielle en fonction de la déformation du noyau lors de la fission, en utilisant le modèle de la goutte liquide, en appliquant ou non les effets de couches, et pour une séquence de forme donnée.

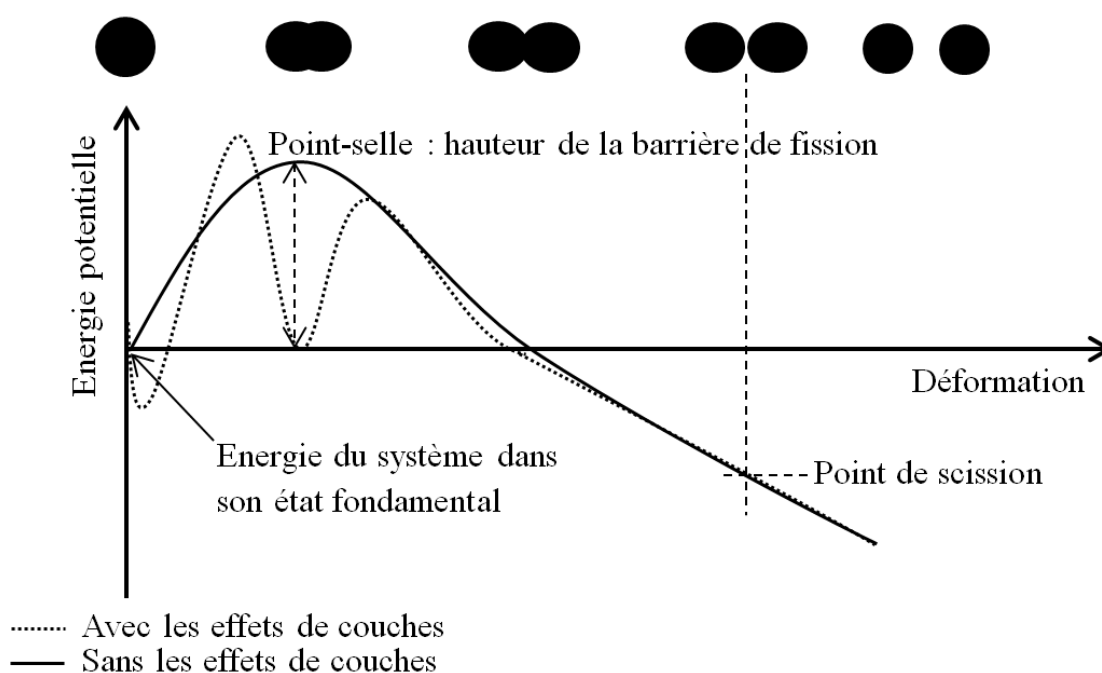


FIGURE 6.2 – Schéma de l'évolution de l'énergie potentielle par rapport à la déformation du noyau par le modèle de la goutte liquide, avec et sans la prise en compte des effets de couches.

Comme le montre la description des différentes contributions au calcul de l'énergie potentielle du système, les termes de surface, coulombien, de proximité et de rotation dépendent du rayon du noyau et donc de sa forme. Depuis son état fondamental, le système va se déformer et son énergie potentielle va augmenter jusqu'à atteindre un maximum appelé point-selle [280], comme schématisé par la ligne continue en figure 6.2. La différence entre l'énergie potentielle maximale au point-selle et l'énergie de l'état fondamental est égale à la hauteur de la barrière de fission. Cette hauteur diffère en fonction du noyau.

En prenant en compte les effets de couches, on va amener une modification de l'énergie potentielle, différente selon le type de déformation. On voit alors apparaître des minimums locaux (voir figure 6.2), caractérisant la présence d'états isomériques en plus de l'état fondamental [271].

Après le point selle, la déformation devient de plus en plus grande et l'énergie potentielle diminue, jusqu'à arriver à un point critique, appelé point de scission, où le noyau se scinde en deux fragments.

6.1.2 Les mécanismes des réactions de fission

Il existe une différence dans le processus de fission, s'il est engendré par des projectiles de basses ou de hautes énergies. La figure 6.3, tirée de l'article de Duijvestijn et al. [281], illustre la différence entre le "first chance process", caractéristique de la fission à basse énergie (de l'ordre quelques MeV), et le "multi-chance process" pour la fission aux énergies dites intermédiaires (jusqu'à plusieurs centaines de MeV).

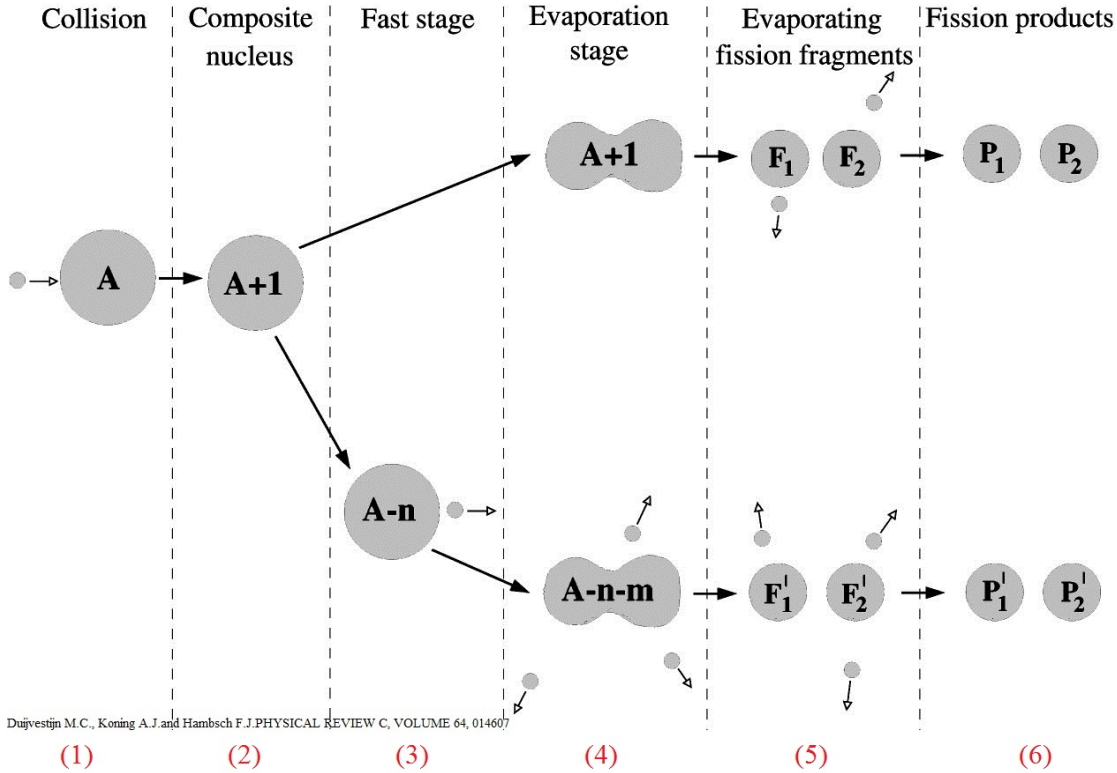


FIGURE 6.3 – Schéma décrivant la différence entre deux processus de fission : "first-chance process" et "multi-chance process" (issu de l'article de Duijvestijn M.C., Koning A.J. and Hambsch F.J. Physical Review C, Vol. 64, 014607).

Pour que la fission ait lieu, il faut tout d'abord qu'un projectile entre en collision avec le noyau cible (1) constitué de A nucléons. Cette collision entraîne la formation d'un noyau composé (2) [271], [272].

En figure 6.3, la branche supérieure représente le "first-chance process". Dans ce cas, le projectile ayant entraîné la formation du noyau composé (2) a une énergie de l'ordre de quelques MeV. Il conduit à l'excitation et la déformation du noyau composé (4) qui va fissionner avant d'émettre des particules d'évaporation. Cette fission va conduire à la formation de deux fragments (5) dont la somme des nucléons est égale au nombre de nucléons présents dans le noyau composé. Ces fragments sont dans un état excité et vont perdre cette énergie d'excitation en émettant des neutrons et/ou des photons γ (5). Alors, deux produits de fissions

sont finalement produits. Les produits de fissions sont riches en neutrons et vont tendre à rejoindre la vallée de stabilité par émission β^- .

La branche inférieure, en figure 6.3, représente le "multi-chance process". Dans ce cas, le projectile ayant entraîné la formation du noyau composé (2) a une énergie dite intermédiaire, de plusieurs dizaines de MeV. Le noyau composé va émettre des nucléons durant la phase dite rapide (3), que l'on peut rapprocher au phénomène de pré-équilibre, et le noyau déformé va émettre des particules (4). C'est l'étape d'évaporation. Dans ce cas, le noyau est thermalisé mais l'énergie d'excitation est élevée et l'émission de nucléons, phénomène plus rapide que la fission, peut prendre place. Le noyau qui se déforme conduit à la formation de fragments de fission qui peuvent être excités et émettre des particules (5), donnant des produits de fission (6).

Dans nos conditions expérimentales, les activités des fragments sont obtenues bien après que la phase d'évaporation a eu lieu.

Durant son travail de thèse, M.C. Duijvestijn [270] a travaillé sur l'extension du modèle de U. Brosa et al. [282] afin d'obtenir une meilleure description théorique liée à la production des produits de fission et notamment leur répartition en masse à des énergies allant jusqu'à plusieurs centaines de MeV. Dans le code TALYS, les prédictions sont basées sur cette extension du modèle de Brosa, appelée "temperature-dependent Brosa model" [110],[111],[281]. La thèse de Duijvestijn M.C. expose également des données expérimentales sur la fission de différents matériaux, et notamment le thorium-232, avec des protons d'énergie 190 MeV, dans le but de combler le manque de données expérimentales au dessus de 30 MeV.

Les données expérimentales obtenues au cours de ce travail de thèse sur la fission du thorium-232 par des protons et des deutons comme projectiles, à des énergies allant de 8 à 70 MeV, viennent s'inscrire dans ce contexte. Elles seront donc comparées aux valeurs fournies par le code TALYS.

6.1.3 La comparaison avec le code TALYS

Le code TALYS permet d'obtenir des valeurs de sections efficaces de production de produits de fission suite à l'interaction d'un projectile avec un noyau. Le code TALYS fournit également la répartition en masse des noyaux créés suite à la fission du noyau cible, en lui associant un fichier contenant leur section efficace de production.

TALYS prend aussi en compte les corrections liées à la phase d'évaporation des fragments. Il est capable de différencier les sections efficaces des produits de fission selon qu'ils ont été créés avant ("pre-n") ou après ("post-n") l'émission de neutrons. Compte tenu de nos conditions expérimentales, nos données ont été comparées aux valeurs "post-n" générés par TALYS. La correction liée au phénomène d'évaporation discuté en figure 6.3 a été appliquée pour chaque simulation puisque les produits de fissions détectés lors de nos expériences sont créés par interaction

de projectiles d'énergie allant de quelques MeV à plusieurs dizaines de MeV.

Le modèle lié à la détermination de la barrière de fission peut être choisi parmi cinq dont le premier, entré par défaut dans le code, est basé sur des valeurs expérimentales et les quatre autres sur des calculs théoriques [111],[110]. Les données présentées dans la suite de ce chapitre ont été obtenues en gardant le modèle entré par défaut puisqu'il s'appuie sur des données expérimentales. Nos valeurs sont comparées au code TALYS en gardant les modèles optique, de pré-équilibre et de densité de niveaux inclus par défaut dans le code (TALYS 1.6 Default) et ceux de la combinaison discutée en chapitre 2 (TALYS 1.6 Adj.).

Pour les radionucléides détectés, issus de décroissance(s) β^- , la comparaison avec le code est réalisée en additionnant les valeurs de section efficace de chaque radionucléide de masse A calculées par TALYS, pouvant décroître sur le radionucléide pour lequel nous avons obtenu des valeurs d'activités expérimentales¹. Dans le cas de l'exemple de la détection du Mo-99 présenté en partie 6.2.1 dans la figure 6.5, la section efficace déduite du code TALYS est calculée comme la somme des sections efficaces de production des radionucléides allant du Sr-99 au Mo-99.

6.1.4 La fission symétrique

Plusieurs articles montrent des résultats sur la distribution en masse des produits de fission. Un article publié en 2014 [283] recense quelques résultats expérimentaux à ce propos. On constate alors rapidement que l'allure du taux de production des produits de fissions en fonction de leur masse diffère selon le noyau cible et en fonction de l'énergie du projectile provoquant sa fission. À partir des données de sections efficaces de production des produits de fission obtenues durant ce travail de thèse, il est alors intéressant de montrer leur évolution en fonction de la masse atomique A du produit de fission détecté et en fonction de l'énergie de la particule incidente. En effet, en fonction du noyau initial qui fissionne, la distribution en masse des produits de fission peut être symétrique ou asymétrique (voir figure 6.4).

Dans le cas de la fission symétrique d'un noyau de masse A, la majorité des produits de fissions créés ont une masse proche de A/2. Dans le cas d'une fission asymétrique, on a une distribution bimodale. La majorité des produits de fissions sont distribués selon deux valeurs de masses A différentes dont l'une est inférieure à A/2 et l'autre supérieure à A/2.

1. Ce calcul ne prend pas en compte la contribution éventuelle provenant des mécanismes d'émissions de neutrons retardés.

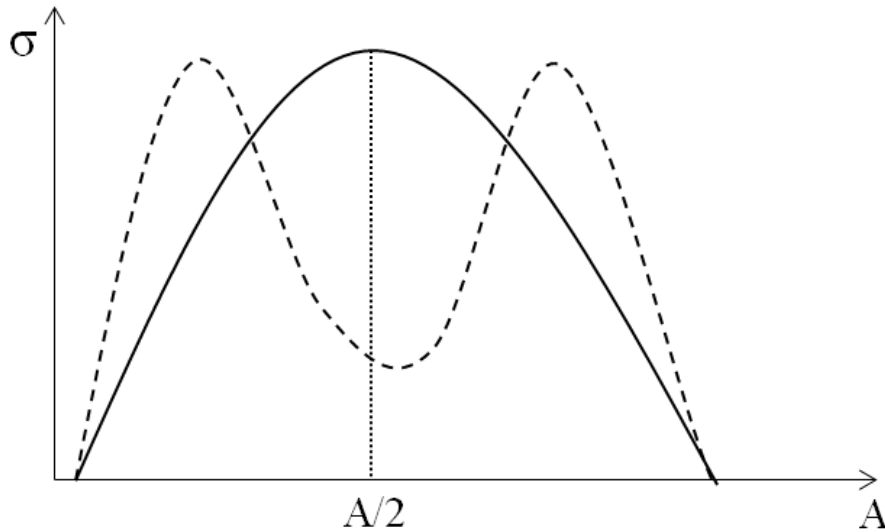


FIGURE 6.4 – Schéma représentant la distribution en masse des produits de fission dans le cas d'une fission symétrique (ligne continue) et asymétrique (ligne discontinue).

6.2 Les informations sur la fission obtenues par la technique des stacked-foils

Durant ce travail de thèse, des résultats ont été obtenus sur la fission du thorium-232 induite par des deutons et des protons. Ces produits de fission ont été détectés dans les spectres γ des feuilles cibles de Th-232 irradiées lors des expériences de mesure de la section efficace de production des émetteurs α présentées en chapitre 5. Ils ont aussi été détectés dans les feuilles moniteurs se trouvant après les feuilles cibles de thorium qui jouaient aussi le rôle de "catcher", défini en chapitre 2. Il est important de préciser que nos données prennent en compte les fragments de fission se retrouvant dans la cible et dans le catcher situé après chaque cible. Cependant, nous n'avons pas pu prendre en compte les produits de fissions projetés dans la direction opposée à celle du faisceau incident, dû à l'absence de catcher avant chaque cible. En effet, l'objectif premier était la mesure de la section efficace de production des émetteurs α . L'expérience n'avait donc pas été adaptée à la mesure de fragments de fission. Ces fragments se sont retrouvés dans les feuilles ayant un rôle de dégradeur, feuilles épaisses fortement activées lors de nos expériences, qui n'ont pas pu être comptées par spectrométrie γ .

Le deuxième noyau le plus lourd étudié au cours de cette thèse, après le thorium, est le noyau de tungstène. Des expériences ont été réalisées avec des deutons allant jusqu'à une énergie de 33.4 MeV et une cible de tungstène, mais aucun produit de fission n'a été détecté dans les spectres γ .

Un article publié en 1978 [284] montre des données relatives à la hauteur de

la barrière de fission en fonction du nombre de nucléons du noyau A . La barrière de fission est 4 fois plus élevée pour le tungstène (25 MeV) que pour le thorium (6 MeV). L'énergie nécessaire à la fission du tungstène est donc plus élevée que pour le thorium.

Cet article [284] montre aussi l'évolution de la probabilité de fission en fonction de Z^2/A et de l'énergie des protons ; 150, 660 et 1000 MeV. Le probabilité de fission, correspondant à la probabilité pour le noyau de se scinder en deux, est 200 fois plus élevée dans le cas du thorium (autour de 1) que du tungstène (autour de 5.10^{-3}), dans le cas de protons d'énergie 150 MeV².

Ces deux paramètres sont une explication au fait qu'aucun produit de fission n'a été détecté dans nos expériences "stacked-foils" mettant en jeu des deutons d'énergie maximale 33.4 MeV et une cible de tungstène.

De plus, d'un point de vue dynamique, le temps de fission est d'autant plus long que la hauteur de la barrière de fission est grande. Il faut donc plus de temps pour que la fission ait lieu avec un noyau de tungstène qu'avec un noyau de thorium. Pendant ce temps, l'émission de particules peut avoir lieu ce qui permet d'évacuer le surplus d'énergie d'excitation du noyau dans un temps plus court que celui nécessaire à la fission et empêche cette dernière d'avoir lieu.

6.2.1 Les expériences stacked-foils

Les expériences réalisées pour la détermination des sections efficaces de production des produits de fission du thorium-232 sont identiques à celles donnant accès à la production des émetteurs α présentés en chapitre 5. Leurs caractéristiques ainsi que les énergies pour lesquelles des données expérimentales ont été extraites sont répertoriées en table 5.2 dans le cas de deutons comme projectiles et en table 5.3 dans le cas de protons comme projectiles.

Lors de nos expériences, un temps de décroissance d'environ 14 heures est laissé entre la fin de l'irradiation et les premiers comptages par spectrométrie γ . Dans le cas de la détection du molybdène-99, l'activité mesurée correspond à la somme de l'activité en Mo-99 directement produit en tant que produit de fission et de l'activité des isobares de périodes courtes qui ont eu le temps de décroître vers le Mo-99 (voir figure 6.5). Dans le cas de la masse 99, seul le Mo-99 de période 65.94 (1) heures est détectable dans nos conditions de mesures.

Ainsi les résultats montrés dans la suite de ce chapitre sont majoritairement issus de chaînes de décroissances β - successives possibles, donnant lieu à des activités et des sections efficaces de production cumulées.

Parmi les radionucléides détectés, l'antimoine-122, l'antimoine-124 et le césium-136 font exception. Ces noyaux, de charge Z , ne sont pas alimentés par la décroissance β - du noyau de charge $Z-1$. L'activité détectée pour ces radionucléides est donc issue d'une production directe par la fission du thorium-232.

2. Pour le tungstène, $Z^2/A = 29,8$. Pour le thorium, $Z^2/A = 34,9$

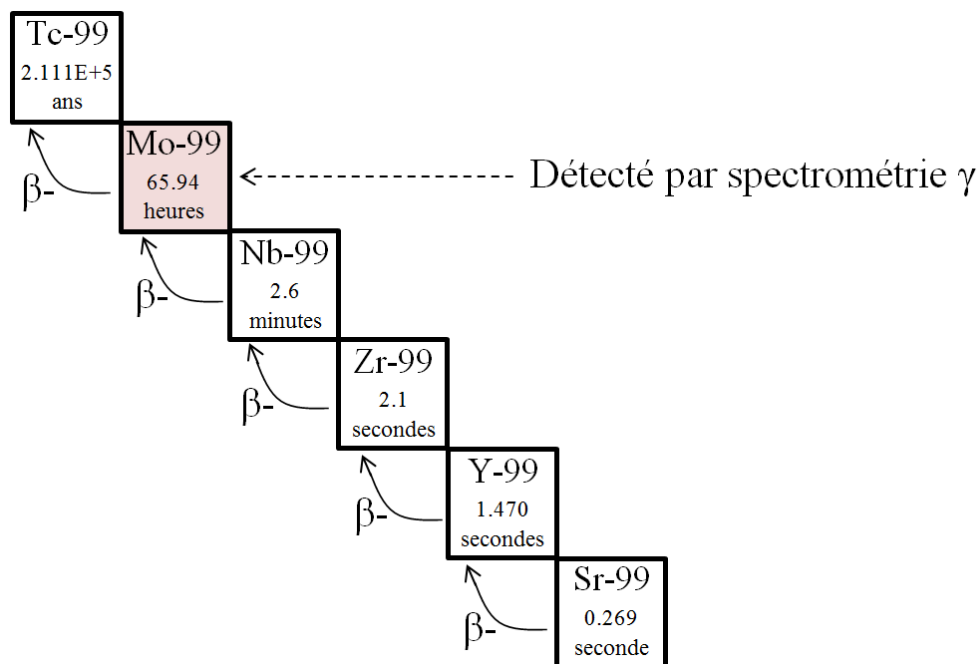


FIGURE 6.5 – Schéma de la décroissance du strontium-99.

6.2.2 Les produits de fission du thorium

L'activité des radionucléides détectés suite à la fission du thorium-232 par les deux types de projectiles, a été obtenue par spectrométrie γ . Ces vingt-cinq radionucléides, avec une masse A allant de 72 à 151, sont présentés en table 6.1 avec leur période radioactive. La présence de l'ensemble de ces radionucléides produits par fission a été confirmée par la détection de plusieurs émissions γ , menant à des valeurs d'activités cohérentes pour chaque raie γ utilisée pour le calcul. Ces calculs sont répétés sur plusieurs comptages espacés de plusieurs jours. Lorsqu'une seule raie γ était disponible pour identifier et quantifier le radionucléide, les comptages réalisés à différents temps ont permis de valider sa présence, par mesure de la période radioactive.

Les feuilles moniteurs (en nickel, titane ou cuivre) irradiées durant ces expériences, et situées après les feuilles de thorium, avaient une épaisseur allant de 10 à 25 μm permettant de collecter, d'après nos simulations, les produits de fission émis dans la direction du faisceau. Une partie des fragments de fission peut partir vers l'arrière. L'absence de catcher dans cette direction ne nous a pas permis d'obtenir de données expérimentales sur cette composante et représente une perspective à ce travail. Des simulations préliminaires nous montrent cependant que l'activité collectée dans le catcher situé après la feuille cible devrait être proche de l'activité qui aurait dû se trouver dans le catcher situé avant la feuille cible.

Radionucléide	Z	A	T _{1/2}	Nombre de γ mesurés
Zinc-72	30	72	46.5 (1) h	2
Strontium-91	38	91	9.63 (5) h	1
Yttrium-93	39	93	10.18 (8) h	3
Zinc-95	40	95	64.02 (5) j	2
Zinc-97	40	97	16.91 (5) h	2
Molybdène-99	42	99	65.94 (1) h	4
Ruthénium-103	44	103	39.26 (2) j	2
Argent-111	47	111	7.45 (1) j	2
Cadmium-115	48	115	53.46 (10) h	4
Antimoine-122	51	122	2.7238 (2) j	1
Antimoine-124	51	124	60.20 (3) j	8
Étain-125	50	125	9.64 (3) j	6
Antimoine-126	51	126	12.46 (3) j	13
Antimoine-127	51	127	3.85 (5) j	1
Tellurium-132	52	132	3.204 (13) j	3
Iode-131	53	131	8.02070 (11) j	4
Iode-133	53	133	20.8 (1) h	1
Iode-135	53	135	6.57 (2) h	11
Césium-136	55	136	13.16 (3) j	8
Barium-140	56	140	12.752 (3) j	5
Cérium-141	58	141	32.501 (5) j	1
Cérium-143	58	143	33.039 (6) h	2
Cérium-144	58	144	284.893 (8) j	2
Néodyme-147	60	147	10.98 (1) j	2
Prométhium-151	61	151	28.40 (4) h	9

TABLE 6.1 – *Produits de fissions dont l'activité a été mesurée dans les cibles de thorium, avec leur période radioactive et le nombre de raies γ ayant permis de les quantifier.*

6.3 Les sections efficaces de fission

Des données relatives à la section efficace de production des produits de fission du thorium-232 ont été extraites pour 11 énergies différentes dans le cas de protons comme projectiles et 16 énergies différentes dans le cas de deutons comme projectiles. Les valeurs numériques sont répertoriées en annexe P et Q, respectivement. Ces données ont été extraites après la détection de l'activité de ces produits de fission dans la cible de thorium et dans la cible moniteur suivante.

La table 6.2 montre le pourcentage d'activité mesuré dans la feuille moniteur, ayant dans ce cas aussi un rôle de catcher, par rapport à l'activité mesurée dans la cible de thorium pour la production du Mo-99, de l'I-131 et du Ce-141 induite

Énergie des protons incidents (MeV)	Mo-99 %	I-131 %	Ce-141 %
70.12 ± 0.53	38.8	28.5	26.0
57.68 ± 1.03	31.6	26.2	24.5
45.92 ± 0.56	5.3	4.1	4.0
41.06 ± 0.79	5.8	4.4	4.0
36.92 ± 0.93	5.4	4.7	3.9
30.19 ± 0.56	6.0	4.5	4.4
25.53 ± 0.79	5.4	4.1	4.0
20.08 ± 1.07	5.0	5.1	3.7
17.81 ± 1.18	5.2	4.0	3.9
14.38 ± 1.41	5.7	3.6	3.9
11.05 ± 1.78	-	-	-

TABLE 6.2 – Pourcentage d’activité mesuré dans le catcher par rapport à l’activité détectée dans la cible de thorium pour quelques produits de fissions produit par la réaction $\text{Th-232}(p,f)$. Dans le cas des deux points à plus hautes énergies, des cibles de thorium-232 de $9\ \mu\text{m}$ d’épaisseur ont été utilisées.

par des protons. Pour les cibles d’épaisseurs proches de $40\ \mu\text{m}$, le pourcentage d’activité dans le catcher est de l’ordre de $4.5\ \%$. Il est autour de $30\ \%$ pour les deux cibles de $9\ \mu\text{m}$ d’épaisseur ayant permis l’extraction de données à 57.7 et $70.1\ \text{MeV}$. En effet, les produits de fission peuvent plus facilement se retrouver dans le catcher puisque l’épaisseur de thorium à traverser est plus faible. La table 6.3 montre ces résultats dans le cas de deutons comme projectiles. Le pourcentage d’activité détecté dans les catchers est également de l’ordre de $4.5\ \%$ de l’activité mesurée dans le thorium, d’épaisseur proche de $40\ \mu\text{m}$.

D’après nos simulations préliminaires, la perte d’activité liée à l’absence de catcher devant les cibles de thorium est estimée comme étant similaire aux pourcentages relatifs montrés en tables 6.2 et 6.3. L’incertitude relative sur les sections efficaces de production est en général située autour de $12\ \%$. L’impact de ces pertes d’activité est alors faible par rapport aux incertitudes des sections efficaces de production. Cela est vrai pour les irradiations réalisées avec des deutons et des protons d’énergie inférieure à $50\ \text{MeV}$. Pour les deux valeurs obtenues avec des protons de plus hautes énergies, l’irradiation de cibles très minces ($9\ \mu\text{m}$ d’épaisseur à comparer aux $40\ \mu\text{m}$ pour les autres cibles utilisées) a conduit à la perte d’une grande partie des produits de fission.

Énergie des deutons incidents (MeV)	Mo-99 %	I-131 %	Ce-141 %
33.10 ± 0.32	5.2	4.5	4.8
32.00 ± 0.37	5.4	4.4	4.2
31.00 ± 0.39	6.3	4.9	4.7
29.88 ± 0.32	5.5	3.6	4.5
28.33 ± 0.38	6.6	4.7	4.9
27.79 ± 0.33	1.9	5.0	4.6
26.74 ± 0.51	5.4	4.4	4.2
25.23 ± 0.45	5.5	3.9	3.8
23.43 ± 0.52	5.1	3.3	4.4
22.98 ± 0.46	2.5	4.9	4.5
21.47 ± 0.32	5.8	3.5	4.9
19.61 ± 0.39	5.5	3.7	4.1
16.60 ± 0.69	5.8	3.7	4.1
14.33 ± 0.81	5.3	3.7	4.3
11.79 ± 0.93	4.6	-	3.3
8.73 ± 1.14	-	-	-

TABLE 6.3 – *Pourcentage d'activité mesuré dans le catcher par rapport à l'activité détectée dans la cible de thorium pour quelques produits de fissions produit par la réaction Th-232(d,f).*

6.4 L'estimation de la fission totale du Th-232

Suite aux informations obtenues sur les produits de fissions détectés, la section efficace de fission totale du Th-232 peut être estimée en sommant l'ensemble des sections efficaces de production obtenues, dans la gamme de masse allant de $A = 72$ à $A = 151$.

Cependant, certains produits de fission créés dans cette même gamme de masse n'ont pas pu être détectés lors de nos expériences. Ceci est lié à des périodes radioactives trop courtes par rapport au délai de 14 heures laissé entre la fin de l'irradiation et la mesure par spectrométrie γ . Ces noyaux ont déchu vers un noyau stable ou émetteur β^- pur, engendrant une perte d'information sur la fission du thorium-232.

Les radionucléides produits par fission sont riches en neutrons. Ils vont alors décroître par émission β^- . En se basant sur cette information, nous pouvons supposer que les noyaux d'As-80, Br-84, Rh-108, Ag-114, Ba-139 et Pr-146, par exemple, ont été créés par fission. Cependant, leur période radioactive courte (de 4 s à 83 min) n'ont pas permis de les détecter dans nos conditions expérimentales.

Il se peut aussi que les émissions γ liées à la désintégration des radionucléides produits par fission ne permettent pas une quantification de leur activité par spec-

trométrie γ à cause d'un rapport d'embranchement ou d'une énergie d'émission trop faible. C'est le cas de l'Y-90 et du Pd-109, par exemple.

De plus, certains radionucléides ont des périodes radioactives très longues. C'est le cas du Cs-137 avec $T_{1/2} = 30.07$ (3) ans. L'activité en Cs-137 n'a pas pu être déterminée dans nos conditions expérimentales. L'adaptation des conditions de mesures pour l'obtention de l'activité de ce radionucléide lors des prochaines expériences fait partie des perspectives de ce travail de thèse.

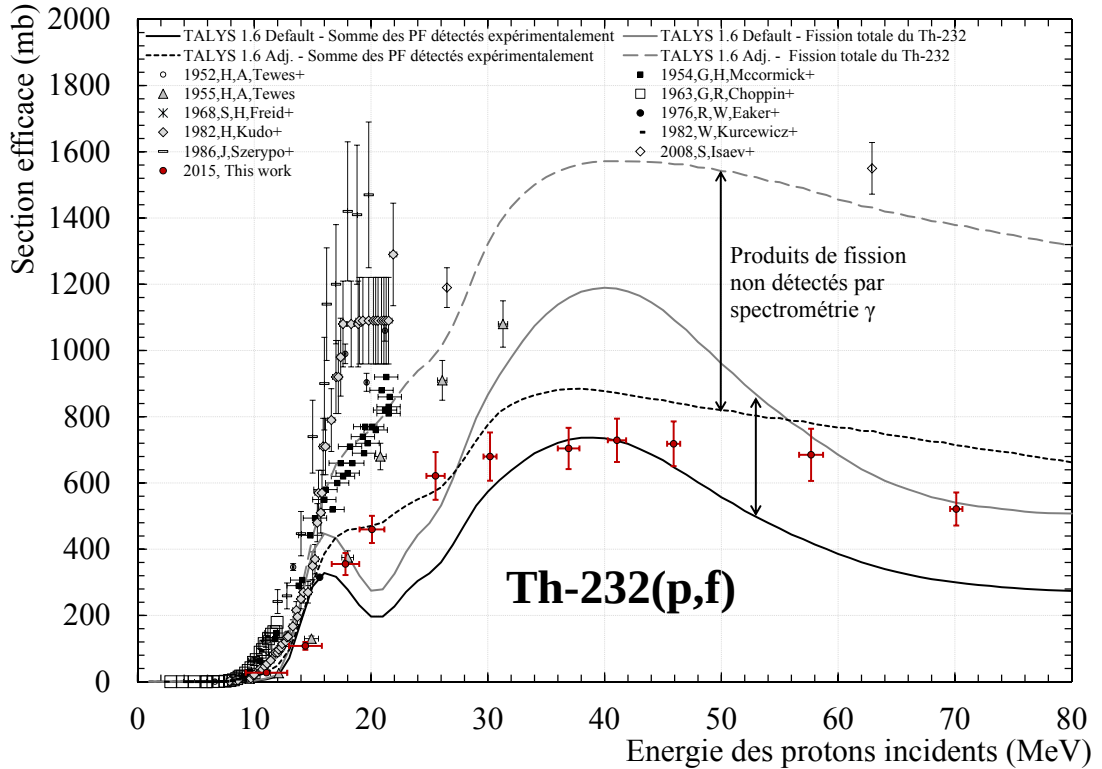


FIGURE 6.6 – Somme des sections efficaces de production des produits de fission détectés par spectrométrie γ , pour la réaction $\text{Th-232}(p,f)$.

Enfin, certains radionucléides n'émettent pas de photons γ lors de leur décroissance. Ils sont alors indétectables par spectrométrie γ . C'est le cas du Sn-121, par exemple.

Les résultats de la somme des sections efficaces de production des produits de fission présentées en annexe P et Q, sont visibles en figure 6.6 pour la réaction $\text{Th-232}(p,f)$ et en figure 6.7 pour la réaction $\text{Th-232}(d,f)$. Pour les deux réactions, cette somme est comparée à celle obtenue en sommant les résultats de section efficace générés par le code TALYS. Le tracé des valeurs de fission totale du Th-232, obtenues avec TALYS, permet d'estimer la part de radionucléides non détectés lors des expériences stacked-foils.

Pour les deux types de projectiles, la tendance obtenue avec TALYS en utili-

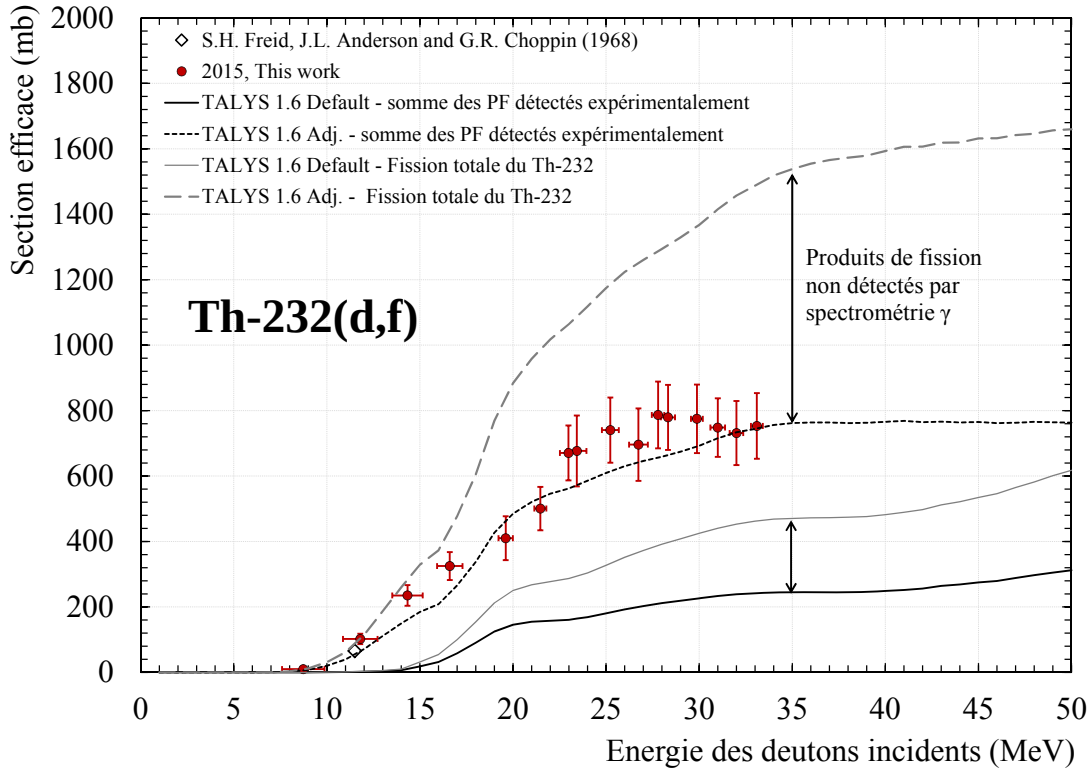


FIGURE 6.7 – Somme des sections efficaces de production des produits de fission détectés par spectrométrie γ , pour la réaction $\text{Th-232}(d,f)$.

sant la combinaison de modèles (lignes discontinues) est plus représentative des données expérimentales que celle obtenue avec TALYS 1.6 Default (lignes continues). La somme des valeurs de sections efficaces obtenue par TALYS 1.6 Adj. est en bon accord avec l'allure de la somme des résultats expérimentaux (représentée en points rouges) pour les deux réactions. Le code TALYS, utilisé avec la combinaison de modèles, montre que la section efficace de fission totale du thorium-232 (représentée en ligne discontinue grise) est en réalité plus élevée. En effet, dans le cas de protons (voir figure 6.6) l'allure de la somme des sections efficaces obtenue avec TALYS 1.6 Adj. et la section efficace de fission totale du Th-232 diffèrent d'un facteur 1.7 à 30 MeV et d'un facteur 1.9 à 50 et 70 MeV. De la même façon, en utilisant des deutons comme projectiles (voir figure 6.7), la différence est d'un facteur 1.9 à 30 MeV.

Pour nos deux points de plus hautes énergies dans le cas de protons comme projectiles, il faut prendre en compte la perte d'activité liée à l'absence de catcher devant les cibles de thorium, dont l'effet est particulièrement important.

D'après les estimations du code TALYS, les expériences stacked-foils réalisées dans nos conditions expérimentales, permettent alors d'accéder à la détermination de l'activité de la moitié des radionucléides initialement produits par la fission du thorium-232.

6.5 La mise en évidence expérimentale de la fission symétrique

6.5.1 La distribution en masse des produits de fission

La distribution en masse des valeurs de sections efficaces cumulées, pour les produits de fissions pouvant être alimentés par décroissances β - et détectables par leur(s) émission(s) γ dans nos conditions expérimentales, est représentée en figure 6.8 dans le cas de protons et en figure 6.9 dans le cas de deutons comme projectiles. La figure 6.8 montre la répartition en masse des produits de fissions pour cinq valeurs d'énergie de 17 à 70 MeV, sur les onze valeurs d'énergie pour lesquelles des données ont été extraites. Ce choix est fait pour une meilleure lisibilité de la figure.

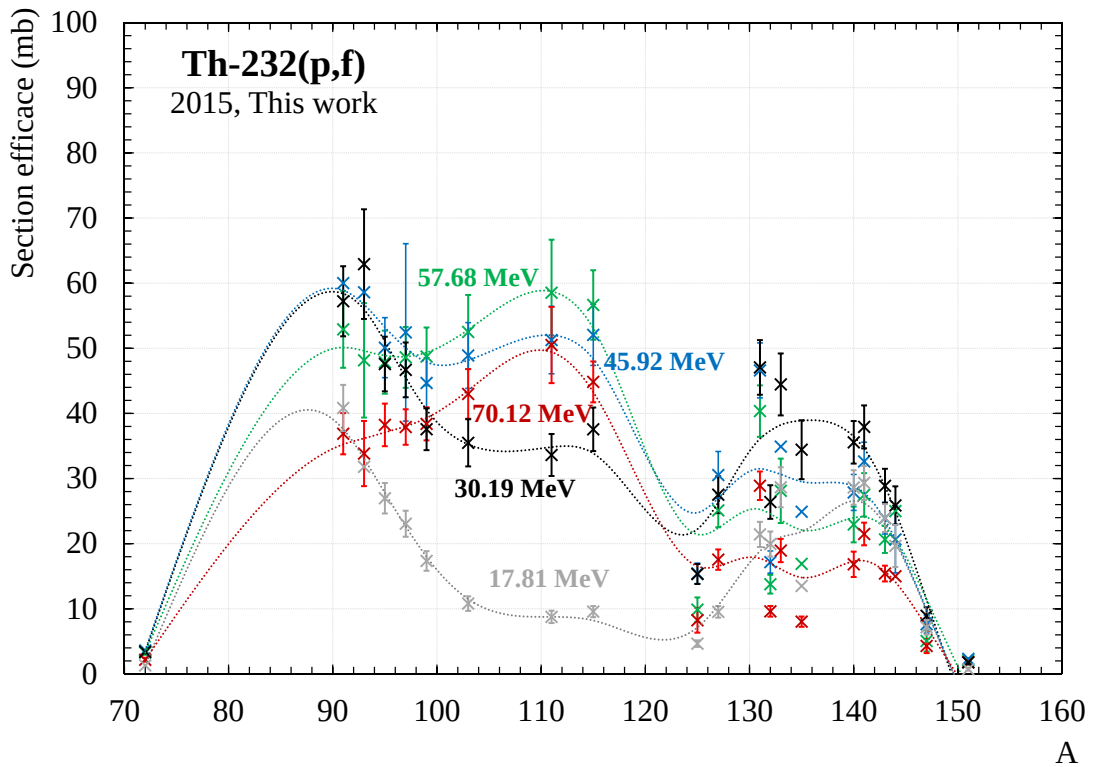


FIGURE 6.8 – Section efficace de production des fragments de fission en fonction de leur masse atomique et de l'énergie des protons incidents.

De même, dans le cas de deutons comme projectiles, la répartition en masse est montrée pour quatre valeurs d'énergie, de 11 à 33 MeV, sur les seize valeurs d'énergie pour lesquelles des données expérimentales ont été obtenues. Les produits de fission utilisés pour cette distribution en masse ont une section efficace de production cumulée due à l'alimentation possible par des décroissances β -. Les sections efficaces liées aux radionucléides ne pouvant pas être alimentés par ces

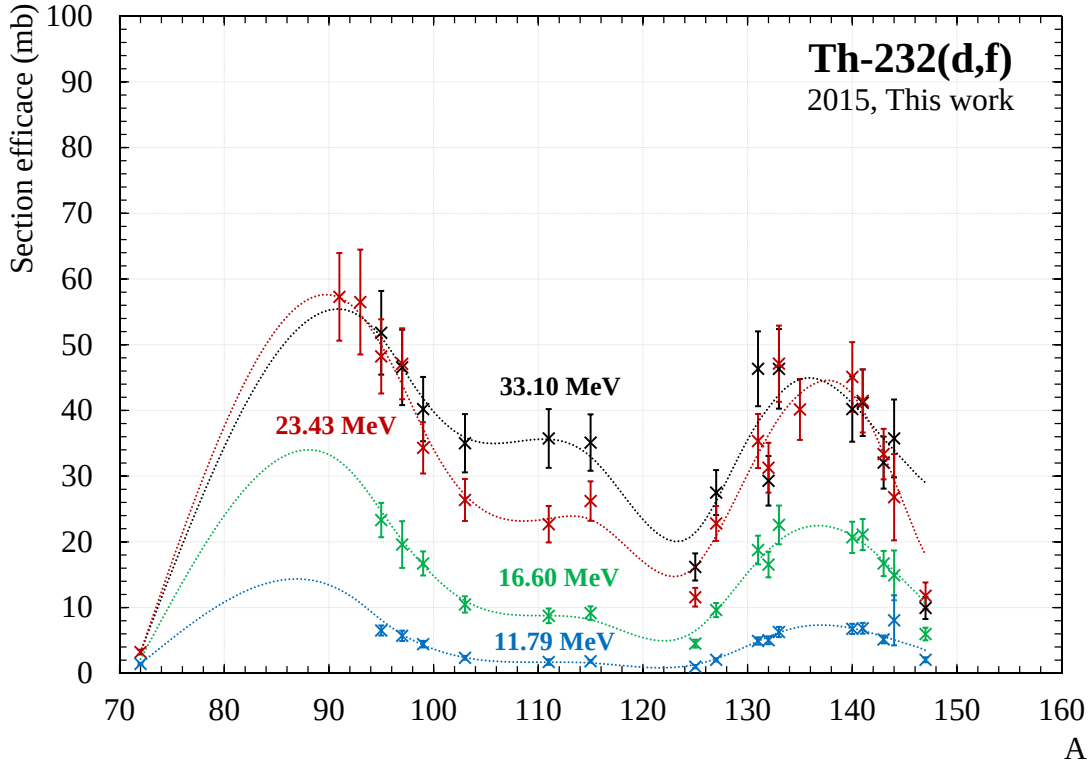


FIGURE 6.9 – Section efficace de production des fragments de fission en fonction de leur masse atomique et de l'énergie des deutons incidents.

décroissances ne sont pas représentées, puisqu'ils ne représentent qu'une minorité des produits de fissions détectés lors de nos expériences.

Dans le cas de deutons et de protons comme projectiles, un ajustement par la méthode des splines cubiques a été réalisé afin de mieux visualiser la tendance dessinée par les points expérimentaux. Une remarque commune aux deux figures 6.8 et 6.9 est que les deux composantes asymétriques ont des amplitudes différentes. La contribution autour de $A = 91$ est plus importante que celle située autour de $A = 137$. Ceci peut être expliqué par l'absence d'informations sur la section efficace de production entre $A = 136$ et $A = 139$.

En effet, la section efficace de production du césium-136 n'est pas reproduite sur ces figures puisqu'elle n'est pas cumulative. Le césium-137 n'a pas pu être détecté suite à l'absence d'émission γ . Le césium-138 et le baryum-139 ont des périodes radioactives trop courtes (respectivement, 32 minutes et 83 minutes) par rapport au temps de décroissance laissé entre la fin de l'irradiation et les comptages par spectrométrie γ . Ils n'ont donc pas pu être détectés.

La figure 6.8 montre que la contribution symétrique autour de $A = 112$ augmente avec l'énergie de la particule incidente et qu'elle devient plus probable que la contribution asymétrique pour les données obtenus à 57.7 MeV et 70.1 MeV.

Dans le cas de deutons comme projectiles, l'énergie maximale pour laquelle des

données de sections efficaces ont été obtenues est à 33.10 MeV. La distribution en masse représentée en figure 6.9 montre, comme dans le cas de la fission induite par des protons, que la contribution symétrique augmente avec l'énergie cinétique des deutons incidents. Cependant, on ne la voit pas devenir prépondérante puisque la gamme en énergie des projectiles est réduite.

Les valeurs de sections efficaces associées à la fission induite par des protons et des deutons sont du même ordre de grandeur. En effet, pour des protons autour de 30 MeV, la contribution symétrique est à hauteur de 35 mb. La même valeur est obtenue pour des deutons d'énergie proche de 33 MeV. Il en est de même à plus basse énergie où cette contribution est à 8 mb pour des protons et des deutons, d'énergie cinétique de 18 et 17 MeV, respectivement.

6.5.2 La comparaison avec le code TALYS

La distribution en masse des sections efficaces de production des produits de fissions détectés expérimentalement est comparée avec celle obtenue avec le code TALYS. Les résultats issus de TALYS correspondent à la somme des sections efficaces de production des radionucléides pouvant contribuer par décroissance β à celle du radionucléide de masse A (voir figure 6.5) détecté expérimentalement. Les valeurs obtenues avec le code TALYS sont donc comparables à nos conditions de mesures. La figure 6.10 montre la comparaison de ces données dans le cas de protons d'énergie 30.19 MeV et la figure 6.11 dans le cas de deutons d'énergie 23.43 MeV.

Dans le cas de protons comme projectiles pour l'exemple d'une énergie cinétique incidente de 30.19 MeV, la figure 6.10 montre que les résultats du code TALYS obtenus avec les modèles inclus par défaut et ceux obtenus avec la combinaison de modèles, reproduisent bien la forme et l'amplitude de la contribution asymétrique autour de $A = 137$. Celle présente autour de $A = 91$ est sous-estimée dans les deux cas. Cependant, les résultats de TALYS 1.6 Adj. permettent d'obtenir une meilleure reproduction de la contribution symétrique et notamment en amplitude. En effet, elle est de l'ordre de 35 mb expérimentalement ainsi qu'en utilisant TALYS 1.6 Adj., mais seulement de 8 mb en prenant les résultats de TALYS 1.6 Default. Aucun résultat de section efficace n'est donné par TALYS pour la masse $A = 72$, contrairement à ce que l'on mesure expérimentalement.

Dans le cas de deutons, pour l'exemple d'une énergie cinétique incidente de 23.43 MeV, la figure 6.11 montre que TALYS 1.6 Default ne reproduit pas les amplitudes des contributions asymétrique et symétrique obtenues expérimentalement. Cependant, les résultats de TALYS 1.6 Adj. reproduisent bien l'amplitude de la contribution asymétrique autour de $A = 137$. Une amplitude 30 % plus faible est obtenue pour celle située expérimentalement autour de $A = 91$. De plus, cette contribution montre un maximum plutôt autour de $A = 95$ dans le cas des résultats de TALYS. La contribution symétrique représentée par TALYS 1.6 Adj. est du même ordre de grandeur que celle obtenue expérimentalement.

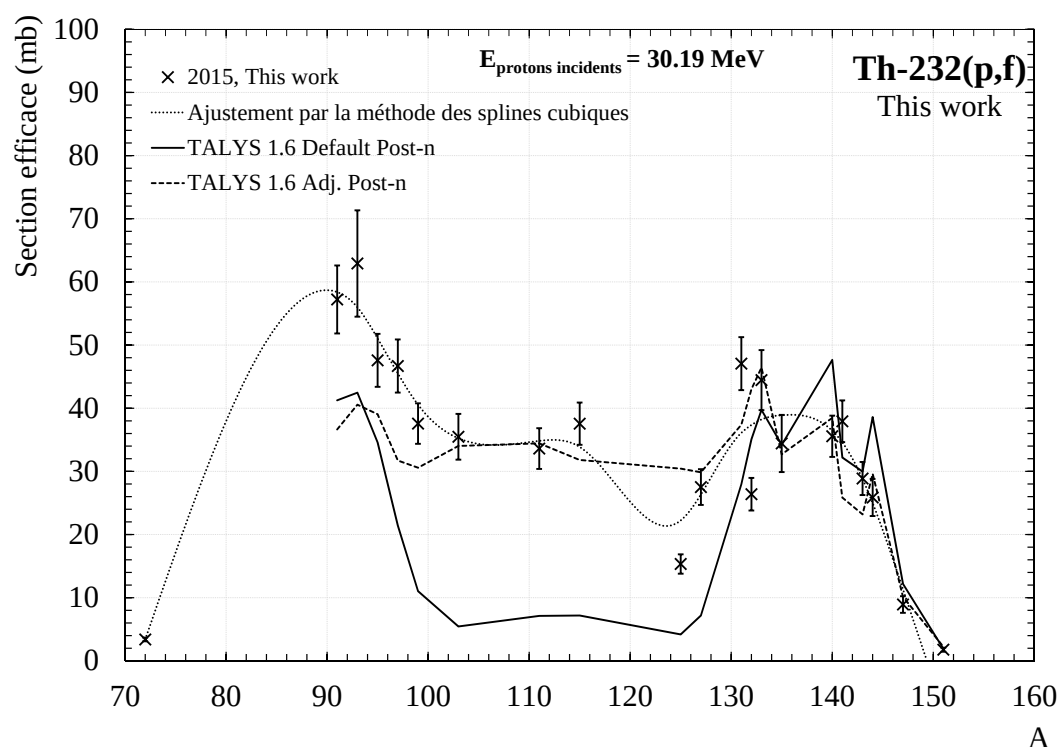


FIGURE 6.10 – Section efficace de production des fragments de fission en fonction de leur masse atomique pour des protons d'énergie incidente 30.19 MeV, comparée aux prédictions du code TALYS.

6.6 Conclusion du chapitre 6

Ce chapitre montre les résultats obtenus par la méthode des stacked-foils sur la fission du thorium-232 induite par des particules chargées. Il montre notamment que des informations sur la fission et sur la distribution en masse des produits de fission peuvent être extraites avec un dispositif simple et économique. La présence de catchers de part et d'autre de la feuille cible est cependant nécessaire à la bonne quantification des noyaux produits par la fission.

Cette méthode a aussi ses limites puisque nos conditions expérimentales n'ont pas permis de détecter tous les produits de fissions créés et de quantifier leur activité. En effet, nos mesures par spectrométrie γ ont été réalisées après un temps de décroissance de plusieurs heures, ne permettant pas de détecter les radionucléides de période radioactive courte. De plus, durant ce délai des décroissances β - successives ont eu le temps de se produire, contribuant, dans la majeure partie des cas, à l'obtention de valeurs d'activités cumulées. Des expériences dédiées permettront de fixer des conditions d'irradiation et de mesures adaptées à ces problématiques.

De plus, les caractéristiques physiques de certains noyaux formés sont un frein à leur détection et quantification par spectrométrie γ : certains produits de fis-

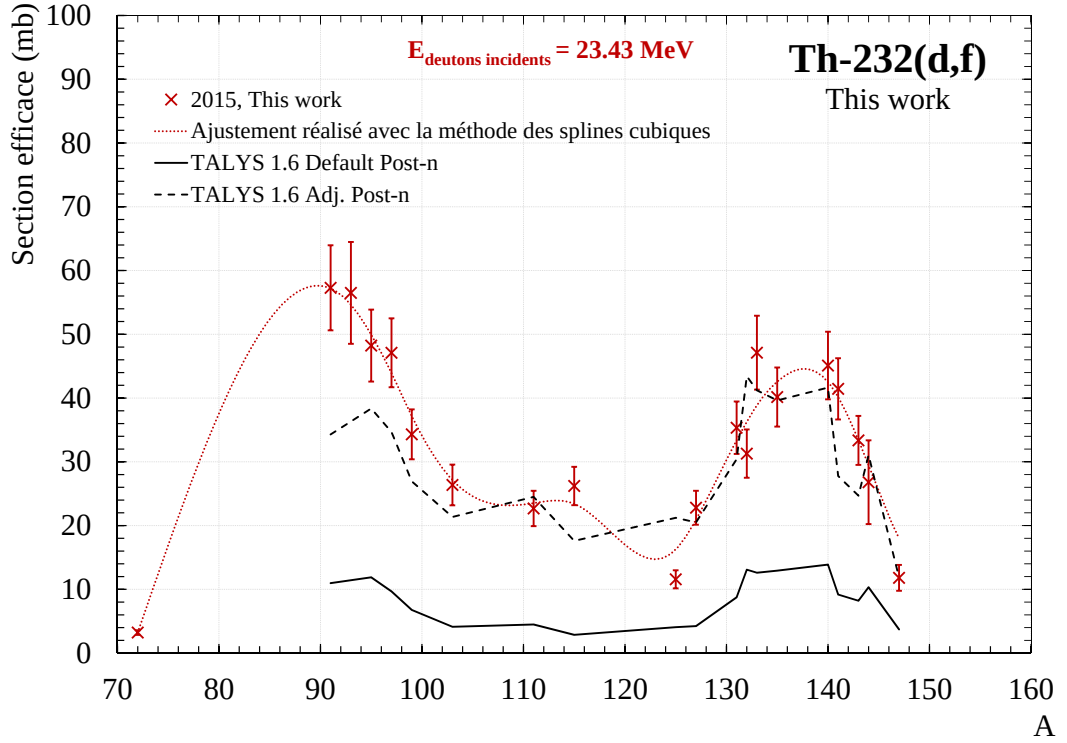


FIGURE 6.11 – Section efficace de production des fragments de fission en fonction de leur masse atomique pour des deutons d'énergie incidente 23.43 MeV, comparée aux prédictions du code TALYS.

sions sont des émetteurs β - purs, ou émettent des γ avec une intensité et/ou une énergie trop faible. D'autres méthodes de quantification associées à la radiochimie pourraient être mises en œuvre pour quantifier ces radionucléides.

La section efficace de production de chaque radionucléide produit par fission a été déterminée pour les deux types de projectiles et montre des ordres de grandeurs similaires dans les deux cas.

Ces valeurs ont permis d'estimer la section efficace de fission totale du thorium-232, en se basant sur les radionucléides détectés. Elle n'est donc que partielle. L'utilisation du code TALYS nous a permis de montrer que les mesures d'activités obtenues expérimentalement ne représenteraient que la moitié de l'activité relative à la totalité des produits de fission présents à la fin de l'irradiation.

Ces résultats ont également permis d'obtenir des informations sur la distribution en masse des produits de fission, en fonction de l'énergie des particules incidentes. Dans le cas de deutons, l'énergie maximale pour laquelle des données ont été obtenues est située autour de 33 MeV. Dans ce cas, nos résultats permettent de montrer l'augmentation de la contribution symétrique en fonction de l'énergie. Dans le cas de protons, le fait d'avoir accès à des données jusqu'à 70 MeV donne des informations supplémentaires. La fission symétrique devient, comme dans le

cas des deutons, de plus en plus probable en fonction de l'augmentation de l'énergie des particules incidentes. Elle devient la contribution la plus importante au dessus de 57 MeV.

Parmi les radionucléides détectés et dont la section efficace de production a été mesurée, trois sont d'intérêt médical : le Cd-115g, l'I-131 et le Mo-99. La production du Mo-99 par la fission du thorium-232 est détaillée dans le chapitre suivant, puisque la production de ce radioisotope est une problématique d'actualité [\[285\]](#).

Le générateur Mo-99/Tc-99m

Sommaire

7.1	Introduction et actualités	187
7.2	La production du Mo-99 avec une cible de thorium	189
7.2.1	Les sections efficaces de production	189
7.2.2	Les taux de production	192
7.3	La comparaison avec les autres voies de production	194
7.4	Conclusion du chapitre 7	196

Dans les deux chapitres précédents, s'intéressant au thorium-232 comme matériau cible, il a été vu que son irradiation par des particules chargées comme les protons et les deutons, induit la production d'émetteurs α d'intérêt pour la thérapie. De plus, la fission du thorium-232 induite par ces particules chargées a été mise en évidence expérimentalement et différents produits de fission ont été identifiés par spectrométrie γ . Parmi ces produits de fission se trouvent des radioisotopes d'intérêt médical comme l'iode-131 et le molybdène-99. Ce dernier est particulièrement intéressant puisqu'il est utilisé dans le monde entier pour l'imagerie TEMP, mais son approvisionnement est compromis à court terme. Dans un premier temps, la situation actuelle liée à la production du Mo-99 est présentée. Ensuite, la production du Mo-99 en utilisant des protons et des deutons sur une cible de thorium-232 est explicitée et comparée aux autres données disponibles dans la littérature ainsi qu'aux autres voies de production générant le Mo-99.

7.1 Introduction et actualités

Le technétium-99m, noté Tc-99m, est l'élément radioactif le plus utilisé dans le monde pour la Tomographie d'Émission MonoPhotonique (TEMP), avec un nombre d'examens compris entre 25 et 30 millions en 2008, et qui devrait connaître une augmentation de l'ordre de 1.5 à 2.5 % jusqu'en 2020 [285].

Le Tc-99m a une période radioactive relativement courte ($T_{1/2} = 6.01$ (1) heures). Il est obtenu par la décroissance β^- (82 %) du molybdène-99 de période radioactive 65.94 (1) heures. On parle alors de générateur Mo-99/Tc-99m. Le Tc-99m est extrait de ce générateur par élution.

Le Mo-99 est actuellement produit en réacteurs via la fission d'une cible d'uranium-235. Cette cible est placée à proximité du cœur du réacteur et est soumise à

Nom du réacteur	Pays	Année de mise en service	% de la production mondiale en Mo-99
National Research Universal (NRU)	Canada	1957	40 %
High Flux Reactor (HFR)	Pays-Bas	1961	30 %
SAFARI-1 Reactor	Afrique du Sud	1965	10 %
BR-2 Nuclear Research Center	Belgique	1961	9 %
OSIRIS Reactor	France	1966	3 %
OPAL Reactor	Australie	2007	3 %
Maria Research Reactor	Pologne	1974	< 10 %
LVR-15 RE2 Reactor	Rép. Tchèque	1966	< 3 %

TABLE 7.1 – Réacteurs produisant du Mo-99 destiné à un usage médical.

l'important flux de neutrons produit. Huit réacteurs dans le monde produisent le Mo-99 requis pour les applications médicales [286].

Cinq réacteurs produisant près de 90 % de la production mondiale en Mo-99 sont âgés et souffrent, depuis 2009, de problèmes à répétition entraînant leur arrêt momentané. De plus, les réacteurs OSIRIS et NRU, qui fournissent environ 43 % de la production mondiale en Mo-99 (voir table 7.1 [286]), doivent stopper leur activité prochainement (2015 et 2016, respectivement). La diminution de la production face à l'accroissement des examens a créé une dénommée "crise du Tc-99m" et plusieurs comités internationaux se sont mis en place pour trouver des solutions à ce problème. Le comité de pilotage de la Nuclear Energy Agency (NEA), ou Agence pour l'Énergie Nucléaire, a établi le High-Level Group on the Security of Supply of Medical Radioisotopes (HLG-MR)¹ et a demandé de passer en revue toutes les autres méthodes pour la production du générateur Mo-99/Tc-99m en utilisant des réacteurs ou des accélérateurs de particules [287].

Afin de contribuer à la recherche de voies alternatives pour la production du Mo-99, des données de sections efficaces et les taux de production associés sont nécessaires.

La production directe du Tc-99m est une alternative actuelle puisque, en janvier 2015, une équipe de TRIUMF [288] au CANADA a montré qu'il est possible de

1. Pouvant être traduit par "Groupe sur la sûreté d'approvisionnement en radioisotopes à usage médical"

fournir assez de Tc-99m pour 500 patients à partir d'une production de six heures avec un cyclotron [289].

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la production du Mo-99 par la fission du thorium-232.

7.2 La production du Mo-99 avec une cible de thorium

Plusieurs voies de production utilisant des particules chargées plutôt que des neutrons peuvent conduire à la production du Mo-99. Dans ce travail de thèse, la voie de production étudiée est la fission du thorium-232 induite par un flux de particules chargées : protons et deutons.

7.2.1 Les sections efficaces de production

Suite aux expériences stacked-foils mises en place pour la détermination de la section efficace de production d'émetteurs α d'intérêt médical, des données sur la section efficace du Mo-99 produit par la fission du thorium-232 ont été extraites.

Les sections efficaces de production du Mo-99 à partir des réactions Th-232(p,f) et Th-232(d,f) sont montrées en figure 7.2 (a) et (b) (This work), respectivement. Elles sont comparées à d'autres données expérimentales quand elles sont disponibles et aux valeurs issues du code TALYS en utilisant les modèles théoriques inclus par défaut (TALYS 1.6 Default) et la combinaison de modèles (TALYS 1.6 Adj.).

Dans le cas de l'utilisation de protons pour la production du Mo-99, la section efficace mesurée au cours de cette thèse (voir figure 7.2 (a)) est en bon accord avec la valeur publiée en 1971 à 11.5 MeV [290].

En 1982, un nombre important de mesures a été réalisé entre 7.9 MeV et 21.3 MeV, décalés en énergie et/ou plus élevée par rapport à nos nouvelles valeurs expérimentales. H.Kudo et al. mentionnent dans l'article publié en 1982 [291] avoir calculé la perte d'énergie des particules dans de l'uranium et non dans du thorium dû à un manque de données dans ce matériau dans les tables de Northcliffe et Schilling [292].

En 2012, K. Abbas et al. ont publié un article [293] sur l'estimation du taux de production en Mo-99 induit par des protons sur une cible de thorium en ajustant jusqu'à 40 MeV les données expérimentales de Kudo et al., 1982, mesurées expérimentalement jusqu'à 21.3 MeV. Le résultat de cet ajustement est montré en ligne continue bleue sur la figure 7.2 (a). Comme nos données ne sont pas en accord avec les valeurs expérimentales publiées par Kudo et al., 1982, elles ne sont pas non plus en accord avec l'estimation faite en 2012 par Abbas et al. avec une différence allant jusqu'à 25 %. La procédure expérimentale mise en place par K.Abbas,

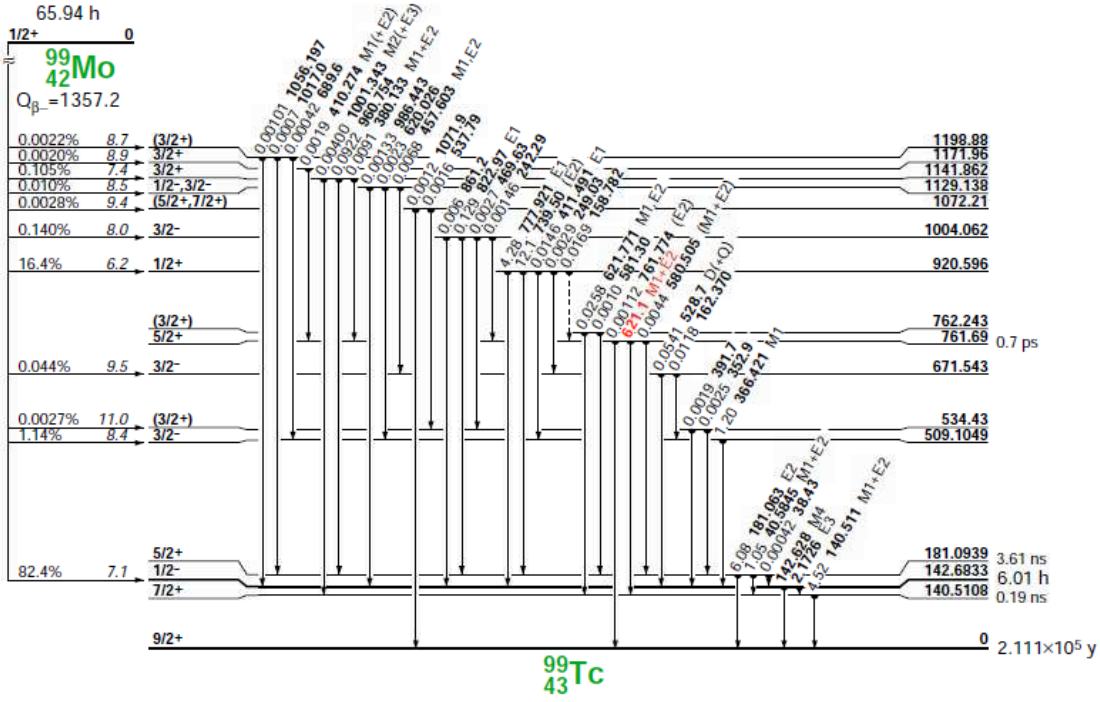


FIGURE 7.1 – Décroissance du Mo-99.

d'après l'article publié [291], a fait appel à une séparation chimique après l'irradiation. Des comptages en spectrométrie γ avant et après séparation chimique ont été réalisés pour déterminer son rendement. De plus, les feuilles moniteurs utilisées diffèrent des nôtres puisque les valeurs issues des séries de Collé et al., publiées en 1974 [294] pour les réactions Cu-63(p,n), Cu-65(p,n) et Ag-107(p,n) ont été prises comme référence dans le travail de H.Kudo. Ces différences peuvent amener une explication aux écarts observés avec nos données.

Selon les valeurs expérimentales de sections efficaces de production du Mo-99 par la réaction Th-232(p,f), extraites durant ce travail de thèse (voir figure 7.2 (a)), la section efficace atteint son maximum autour de 60 MeV. La décroissance observée à plus haute énergie peut être due à l'absence de catcher devant la feuille cible de thorium d'épaisseur 10 μm utilisée, qui a engendré une perte d'activité en Mo-99 comme discuté dans le chapitre 6.

Concernant le code TALYS, les modèles inclus par défaut dans le code ne sont pas capables de reproduire la tendance expérimentale et l'amplitude dans le cas de protons et de deutons comme projectiles, contrairement à la combinaison de modèles.

En figure 7.2 (b), les données obtenues durant cette thèse sur la production de Mo-99 induite par des deutons peuvent seulement être comparées à la valeur à 11.5 MeV publiée en 1971 [290]. Les deux séries de données sont en accord. La section efficace est du même ordre de grandeur et montre la même tendance que celle obtenue avec des protons comme projectiles. Comme le point à plus haute énergie

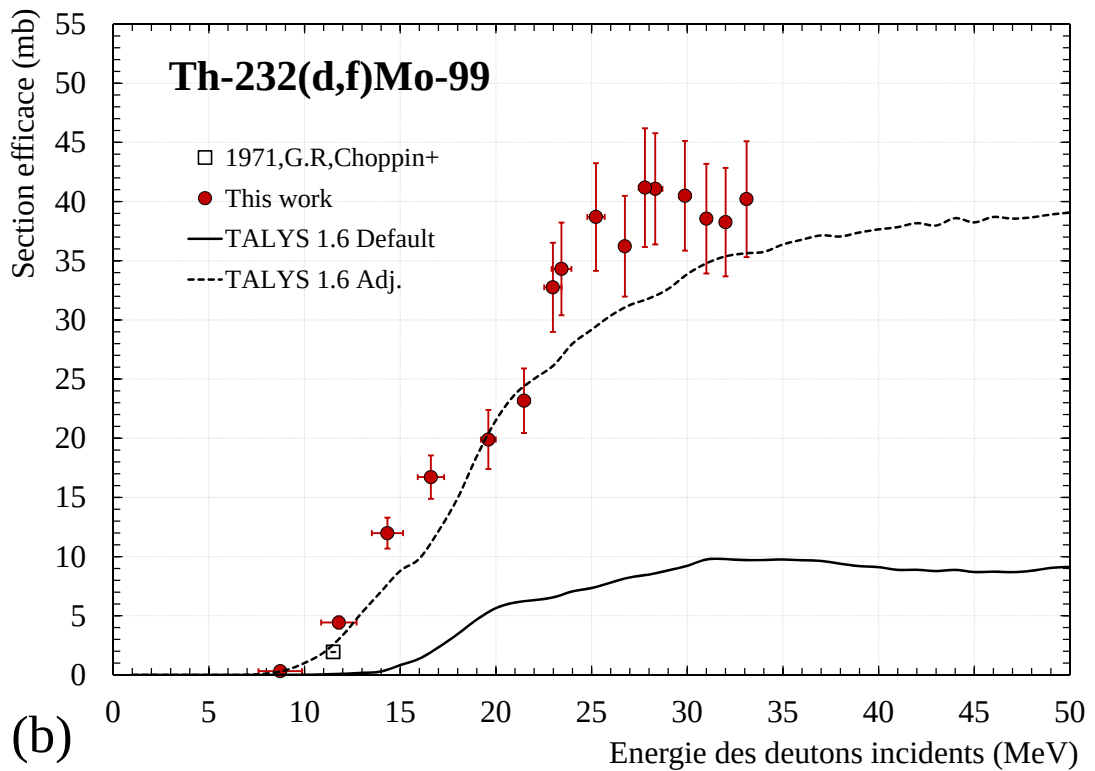
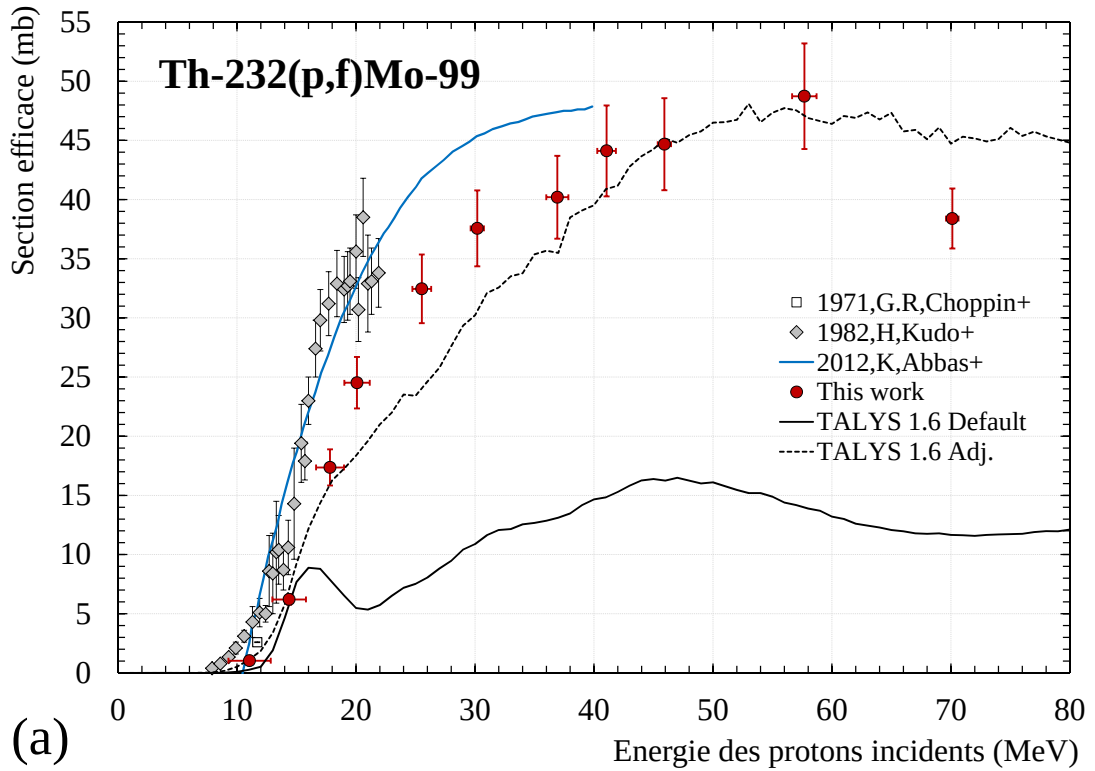


FIGURE 7.2 – Les sections efficaces de production du Mo-99 en utilisant des protons et des deutons comme projectiles sur une cible de thorium-232.

avec des deutons est à 33.1 MeV et qu'il n'existe pas d'autres données disponibles pour la production de Mo-99 au dessus de cette énergie, il peut seulement être proposé comme hypothèse que le comportement de cette section efficace à plus haute énergie sera similaire à celui observé avec des protons. Les modèles combinés (TALYS 1.6 Adj.) donnent des résultats plus proches de l'expérience comparés aux résultats obtenus avec les modèles inclus par défaut dans le code TALYS.

Il faut cependant rappeler que nos données prennent en compte l'activité des fragments de fission se trouvant dans la feuille moniteur située après chaque cible, mais pas celle des produits de fission projetés dans la direction opposée. En se référant aux tables 6.2 et 6.3, la perte d'activité en Mo-99 peut être estimée à 5 % pour les produits de fissions obtenus avec un faisceau de deutons et à 5.5 % pour ceux obtenus avec un faisceau de protons entre 11 et 46 MeV. Elle est inférieure à l'incertitude relative calculée sur la section efficace de production. Elle est cependant de 40 % pour les points situés à 57.7 et 70.1 MeV. Malgré cela, nos données restent éloignées des données de H.Kudo et de l'estimation de K.Abbas jusqu'à 40 MeV.

7.2.2 Les taux de production

A partir des valeurs de sections efficaces obtenues durant ce travail de thèse et montrées sur la figure 7.2, les taux de production en cible épaisse du Mo-99 sont extraits et présentés sur la figure 7.3.

La ligne discontinue correspond au cas de deutons comme projectiles sur une cible de thorium-232, la ligne continue aux protons et la ligne pointillée est l'estimation de Abbas et al., publiée en 2012 en utilisant des protons comme projectiles. Cette figure montre que le taux de production en cible épaisse du Mo-99 en utilisant des deutons est inférieur à celui obtenu en utilisant des protons comme projectiles.

Dans la table 7.2 sont présentées les valeurs numériques liées aux courbes tracées en figure 7.3. Les valeurs de sections efficaces étant différentes, il y a donc une différence notable de 24 % entre notre valeur à 40 MeV en protons et celle estimée par Abbas et al. en 2012 [293] à partir des données expérimentales de Kudo et al. [291].

Aux valeurs de taux de production présentées en table 7.2 est associée l'épaisseur de la cible de thorium nécessaire pour obtenir ces activités².

L'utilisation de protons de 33 MeV conduit à un taux de production 1.5 fois plus élevé qu'en utilisant des deutons avec la même énergie cinétique. Cependant, pour arrêter totalement les protons dans la cible, elle devra être 1.5 fois plus épaisse que dans le cas de deutons.

En prenant la même cible que celle qui serait utilisée dans le cas de deutons de 33 MeV ($e = 1.5$ mm de Th-232 (voir table 7.2)), des protons de 33 MeV sortiront

2. La valeur indiquée correspondant à l'épaisseur nécessaire pour que les particules soient totalement arrêtées dans la cible

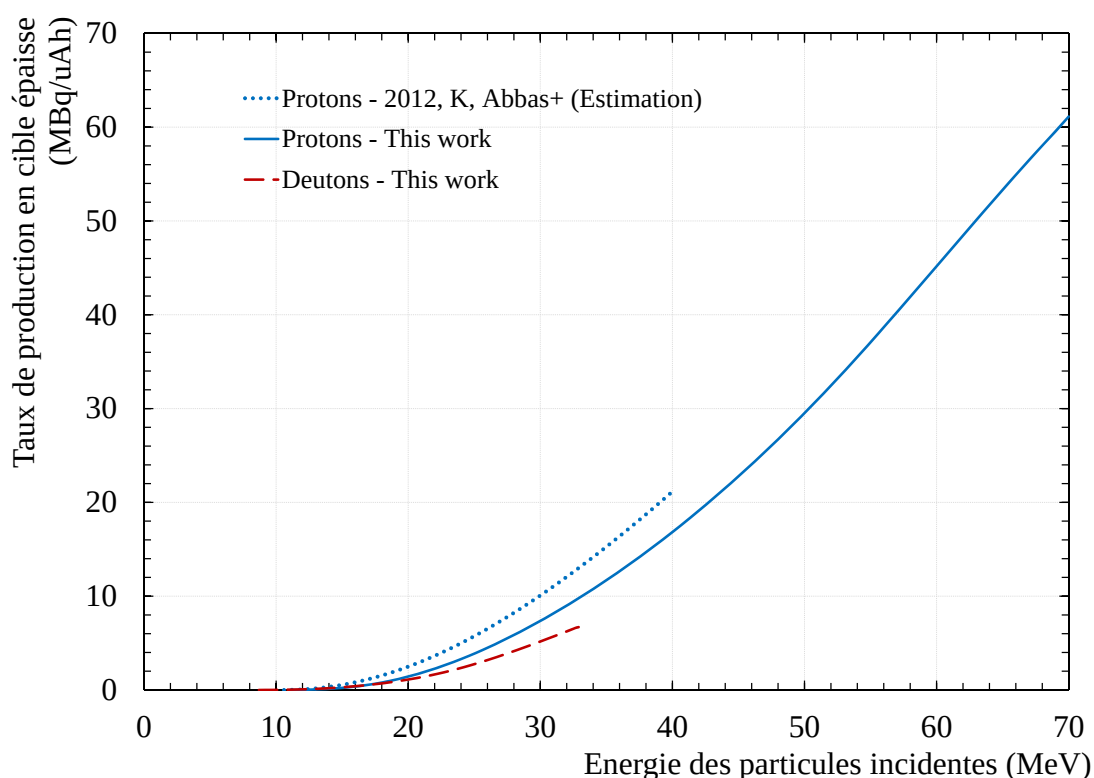


FIGURE 7.3 – Taux de production en cible épaisse du Mo-99 en utilisant des protons et des deutons comme projectiles sur une cible naturelle de thorium-232.

Particule incidente	Auteurs	Énergie (MeV)	Taux de production en cible épaisse (MBq/μA.h)	Épaisseur de la cible de Th-232 (mm)
Deutons	This work 2015 [295]	33	6.7	1.5
Protons	This work 2015 [295]	33	10	2.3
Protons	This work 2015 [295]	40	17	3.1
Protons	Abbas et al. 2012 [293]	40	21	3.1
Protons	This work 2015 [295]	70	61	8.1

TABLE 7.2 – Taux de production du Mo-99 sur une cible de thorium-232.

de cette cible avec une énergie de 17 MeV, d'après les simulations SRIM [120]. Le taux de production est dans ce cas de 9 MBq/μA.h, 1.3 fois supérieur à celui obtenu avec des deutons de 33 MeV (voir figure 7.3).

En utilisant une cible de 8.1 mm et des protons d'énergie incidente 70 MeV, la

production de Mo-99 atteint 61 MBq/ μ A.h.

Compte tenu des taux de production calculés et du nombre d'accélérateurs permettant de délivrer des protons plutôt que des deutons, l'utilisation de protons comme projectiles est à privilégier pour la production du Mo-99 avec une cible de thorium-232.

7.3 La comparaison avec les autres voies de production

Cette partie est dédiée à la comparaison des différentes voies de production du Mo-99 en utilisant un accélérateur de particules. Comme vu en introduction, l'Agence pour l'Energie Nucléaire (NEA) a publié un rapport demandant de passer en revue d'autres méthodes de production que celle actuellement utilisée³ pour la production du générateur Mo-99/Tc-99m en utilisant des réacteurs ou des accélérateurs [287]. Une comparaison des voies de production possibles en accélérateur dont des données sont accessibles dans la littérature [136] est présentée dans cette partie. Les valeurs de taux de production, présentées en table 7.3, sont calculées à partir des données de sections efficaces disponibles dans la littérature ainsi que celles obtenues durant ce travail de thèse. Ces résultats ont été intégrés en considérant un temps d'irradiation de trois jours et les paramètres d'irradiation accessibles avec un cyclotron commercial similaire au cyclotron ARRONAX ; délivrant des protons avec une énergie maximale de 70 MeV et une intensité de 350 μ A, des deutons de 34 MeV avec une intensité de 50 μ A et des particules α de 68 MeV et d'intensité 70 μ A. Un calcul final a été réalisé supposant un cyclotron dédié à la production du Mo-99, avec 90 productions par an.

Les valeurs données en table 7.3 montrent que les taux de production les plus élevés en Mo-99 sont obtenus en utilisant des protons comme projectiles, allant de 1.3 à 98.8 MBq/ μ A.h selon la cible. Parmi ces réactions mettant en jeu des protons, celle utilisant des protons à 38 MeV et une cible enrichie à 100 % en Mo-100 permet de produire la plus grande quantité de Mo-99, via la réaction Mo-100(p,p+n) dont l'énergie seuil est située à 8.4 MeV. Cette irradiation conduit aussi à la production directe du Tc-99m par la réaction Mo-100(p,2n) ($E_{seuil} = 7.8$ MeV), étudiée par une équipe de TRIUMF au CANADA [289].

Les autres voies de production, engendrant un taux de production élevé en Mo-99, mettent en jeu la fission du matériau cible (uranium naturel [296], plomb naturel [297] ou, dans notre cas, thorium naturel [295]) induite par des protons. La production sur le plomb naturel reste tout de même 32 fois moins importante que celle obtenue avec du thorium naturel et 62 fois moins que les résultats obtenues avec de l'uranium naturel, pour les mêmes énergies.

Il est cependant nécessaire de préciser que la séparation du Mo-99 d'un mélange

3. La fission de l'uranium-235 en réacteur

de produits de fission et d'émetteurs α , obtenu par des réactions mettant en jeu des noyaux lourds comme le plomb, le thorium ou l'uranium, est difficile et requière un temps de traitement long. De ce fait, la réaction mettant en jeu une cible de Mo-100 et des protons comme projectiles semble la plus intéressante pour une production à grande échelle.

Afin de préciser quelques ordres de grandeur ; un générateur de Mo-99/Tc-99m contient environ 3 Ci de Mo-99 lorsqu'il est reçu par l'hôpital. Aux États-Unis, la plupart des services de médecine nucléaire reçoit des générateurs de 10 Ci chaque semaine.

Réaction étudiée	Auteurs	Energie (MeV)	Taux de prod. en cible épaisse (MBq/ μ A.h)	Prod. pendant 3 jours (Ci)	Prod. dédiée 90/an (Ci)
$^{100}\text{Mo}(\text{p,pn})$	Tárkányi et al. (2012) [298]	38	98.8	67.3	6 057
$^{nat}\text{U}(\text{p,f})$	Uosif et al. (2005) [296]	70	80.4	54.8	4 932
$^{232}\text{Th}(\text{p,f})$	This work (2015) [295]	70	61.1	41.6	3 744
$^{nat}\text{Pb}(\text{p,f})$	Kuhnkenn et al. (2001) [297]	70	1.3	0.9	81
$^{100}\text{Mo}(\text{d,p2n})$	Tárkányi et al. (2011) [299]	35	76.0	7.4	666
$^{232}\text{Th}(\text{d,f})$	This work (2015) [295]	33	6.7	0.7	63
$^{100}\text{Mo}(\alpha,\alpha\text{n})$	Levkovskij (1991) [178]	46	2.0	0.3	25
$^{96}\text{Zr}(\alpha,\text{n})$	Pupillo et al. (2014) [300]	30	1.6	0.2	18

TABLE 7.3 – Comparaison de différentes voies de production du Mo-99 en utilisant des particules chargées.

7.4 Conclusion du chapitre 7

La fission du thorium permet d'accéder à des taux de production en Mo-99 élevé et de l'ordre de grandeur de ce qui est requis pour les applications médicales. Bien que la production de Mo-99 par la fission de l'uranium donne un taux de production presque 2 fois plus élevé que par celle du thorium, l'activation de l'uranium produit des radionucléides de périodes très longues comme ^{237}Np ($2 \cdot 10^6$ ans), ^{236}Np ($1.5 \cdot 10^5$ ans) et ^{236}U ($2.3 \cdot 10^7$ ans), qui ne sont pas produits avec une cible de thorium.

Cependant, des modes de production générant moins de déchets radioactifs et dont la séparation chimique est plus aisée sont à privilégier.

La réaction $\text{Mo-100}(p,p+n)$ conduit à une activité en Mo-99 élevée mais la présence d'autres isotopes du molybdène devra alors être prise en compte dans le choix de la taille de la résine à placer dans le générateur. Cette réaction permet cependant d'accéder à la production directe du Tc-99m. Cette réaction est à ce jour privilégiée dans l'optique d'une production de Tc-99m en accélérateur (i.e. TRIUMF [288]).

Conclusions

Au cours de ce travail de thèse, un ensemble de mesures de sections efficaces de production de radionucléides d'intérêt pour la médecine nucléaire a été obtenu. Ces mesures ont été réalisées auprès du cyclotron ARRONAX, en utilisant la technique des stacked-foils et la spectrométrie γ .

Les radioisotopes étudiés ont été choisis pour des applications en imagerie ou en thérapie. Un intérêt particulier a été porté sur l'exploration de voies de production alternatives, utilisant des deutons ou des particules α comme projectiles.

Le Sc-44 est un radioisotope émetteur β^+ . Il est d'intérêt pour l'imagerie TEP mais aussi pour une nouvelle modalité d'imagerie basée sur la détection de trois photons : les deux photons d'annihilation émis après l'émission d'un positon et un troisième photon de décroissance, d'énergie 1.157 MeV dans le cas du Sc-44g. Cette technique a pour but d'identifier événement par événement le point source et de réduire la dose injectée au patient pour des résultats de qualité comparable à la TEP conventionnelle. Le Sc-44 peut être produit avec des particules chargées et une cible de calcium-44. Durant ce travail, nous avons obtenu la première série de mesures de la section efficace de production de ce radioisotope par la réaction Ca-44(d,2n), à partir d'une cible de carbonate de calcium enrichi en calcium-44. Des informations sur la production du Sc-43, K-42 et K-43 ont également été extraites. De plus, les données publiées pour la réaction utilisant des protons comme projectiles, Ca-44(p,n), nous ont permis de déterminer la meilleure voie de production du Sc-44, en fonction des applications potentielles : imagerie conventionnelle TEP, imagerie à 3 photons et générateur Sc-44m/Sc-44g in-vivo.

Pour des applications en thérapie, la production de différents radionucléides émetteurs d'électrons et émetteurs α a été étudiée.

Le rhénium-186g, émetteur β^- , est actuellement utilisé en essais cliniques à but palliatif. Il peut être produit avec une grande activité spécifique en accélérateurs, en particulier en utilisant des deutons comme projectiles et une cible de tungstène. Nous avons effectué une nouvelle série de mesures de sections efficaces de production du Re-186g par la réaction W-nat(d,x). Celle-ci est motivée par le fait que différentes séries publiées pour cette réaction montrent certains désaccords entre elles. Les résultats obtenus conduisent au calcul du taux de production, qui s'est révélé être jusqu'à 10 % plus élevé que celui recommandé par l'Agence Internationale à l'Énergie Atomique. De plus, une comparaison avec les données publiées pour la voie utilisant des protons comme projectiles W-nat(p,x) a été réalisée. Il a été montré que l'utilisation de deutons permet de produire une activité trois fois plus importante de Re-186g que dans le cas de protons. Des informations additionnelles sur la production des radioisotopes du rhénium ont été extraites et notamment pour le Re-184m pour lequel aucune donnée n'avait été jusqu'alors

publiée au-delà de 16 MeV.

L'étain-117m est un émetteur d'électrons de conversion d'intérêt pour le traitement de cancers et de maladies cardiovasculaires. Il est produit avec une haute activité spécifique par l'irradiation de Cd-116 avec des particules α . Durant ce travail de thèse, la section efficace de production de l'étain-117m a été déterminée, à partir d'un faisceau de particules α et d'une cible de cadmium naturel. A partir des valeurs obtenues, la section efficace associée à la réaction $\text{Cd-116}(\alpha, n)$ a été déduite. Le taux de production de l'étain-117m calculé est de 5.2 MBq/ $\mu\text{A.h}$ à 47 MeV, ce qui est en accord avec la valeur présentée par la société Clear Vascular.

Le terbium est un élément dont plusieurs isotopes radioactifs sont utilisables en médecine nucléaire : le Tb-149 est un émetteur alpha, Le Tb-152 est un émetteur β^+ et le Tb-161 est un émetteur β^- . Nous avons sélectionné le Tb-155 dans le cas de l'étude de la production d'un émetteur d'électrons Auger. Le Tb-155 est connu dans la littérature pour son intérêt en imagerie TEMP/SPECT. Il est actuellement produit pour les besoins des recherches pré-cliniques à ISOLDE au CERN. Cependant, une voie de production alternative doit être définie pour sa production à long terme, en utilisant des cyclotrons ou accélérateurs de particules plus compacts. La réaction étudiée durant ce travail de thèse est $\text{Gd-nat}(d, x)$. Les résultats ont été comparés avec la voie de production utilisant des protons comme projectiles. Le taux de production en cible épaisse est, dans ce dernier cas, le plus élevé. L'utilisation d'une cible naturelle engendre la production de plusieurs isotopes du terbium. De ce fait, la production du Tb-155 à partir de cibles enrichies a été discutée. La voie de production $\text{Gd-155}(p, n)\text{Tb-155}$ semble la plus prometteuse, dans le cas de l'utilisation d'une cible de gadolinium.

Le Th-226 est un émetteur α qui décroît en émettant une cascade de plusieurs particules α et donc la production est possible par un système de générateur U-230/Th-226. La production de ce générateur a été étudiée à partir de l'interaction d'un faisceau de protons et de deutons avec une cible de thorium-232. Les résultats issus de ces deux voies de production ont été comparés à ceux utilisant une cible de Pa-231. Pour le développement du générateur U-230/Th-226, la voie à privilégier est celle utilisant le thorium-232 et des protons. Le cyclotron ARRONAX est capable de délivrer des protons jusqu'à 70 MeV. Cette énergie a permis d'obtenir des informations sur la production du Ra-223 et de l'Ac-225, tous deux également émetteurs α d'intérêt médical. Les mesures effectuées confirment que la production de ces radionucléides requière des faisceaux de haute énergie (> 70 MeV).

Lors de ces différentes expériences, des données ont pu être collectées sur l'ensemble des réactions ayant lieu dans les feuilles moniteurs placées après chaque feuille cible dans notre technique de mesure. De plus, des données provenant d'autres mécanismes de réaction, telle que la fission, ont été obtenues à partir des cibles de thorium. Ainsi plusieurs produits de fission ont été identifiés dans ces cibles et produits en assez grande quantité pour être quantifiés. Leurs sections

efficaces de production ont été extraites et ont permis de montrer que les valeurs obtenues sont du même ordre de grandeur dans le cas de protons ou de deutons comme projectiles. Nous avons ainsi pu extraire des informations sur la distribution en masse des produits de fission qui ont pu être détectés par spectrométrie γ . Ces mesures obtenues pour différentes énergies incidentes montrent que la fission symétrique devient de plus en plus probable en fonction de l'augmentation de l'énergie, comme cela était attendu. Il est donc possible d'utiliser la technique des stacked-foils pour obtenir des informations sur la fission.

Parmi les radionucléides formés par fission, et dont la section efficace de production a été mesurée, trois sont d'intérêt médical : le Cd-115g, l'I-131 et le Mo-99. La production du Mo-99 par fission du thorium-232 a été étudiée plus en détails puisqu'il permet de générer par décroissance le Tc-99m, le radionucléide le plus utilisé en imagerie et pour lequel il pourrait y avoir des problèmes d'approvisionnement dans les années à venir. Les résultats obtenus montrent qu'il est possible d'accéder à des taux de production de Mo-99 élevés en utilisant la fission induite par protons. Cependant, des voies de production permettant la production directe de Tc-99m sont à ce jour préférentiellement envisagées.

L'ensemble des données obtenues lors de ce travail a été comparé avec les résultats issus du code TALYS (version 1.6). Ce code utilise de nombreux modèles théoriques pour décrire l'ensemble des mécanismes présents lors de l'interaction de projectiles sur différents matériaux cibles. Les données collectées ont permis de définir une combinaison particulière de modèles théoriques, différente de celle définie par défaut par les concepteurs de TALYS. Elle permet une meilleure représentation des données expérimentales utilisant des particules chargées sur la gamme d'énergie 0-70 MeV.

Perspectives

Un nouveau dispositif d'irradiation permettant la mise sous vide du stack a été conçu en collaboration avec le service mécanique du laboratoire SUBATECH et sera prochainement mis en fonctionnement. Ce dispositif sera automatisé pour que le stack soit irradié sous vide directement après le réglage du faisceau sur l'alumine, sans intervention dans la casemate. De plus, une cage de Faraday dotée d'un système de récupération des électrons secondaires est intégrée à ce dispositif et permettra une lecture de courant derrière les feuilles cibles avec une meilleure précision que l'arrêt faisceau actuellement utilisé. Elle sera notamment utile à l'obtention de données de section efficace avec une incertitude plus faible que celles obtenues avec l'utilisation de feuilles moniteurs.

La section efficace de production de l'étain-117m a été mesurée à partir de la réaction $\text{Cd-nat}(\alpha, x)$. Cependant, l'énergie du faisceau de particules α délivré par le cyclotron ARRONAX ne nous a pas permis d'obtenir des informations sur la contribution de la réaction $\text{Cd-114}(\alpha, n)$, en dessous de 20 MeV. Ces mesures pourront être réalisées auprès d'une autre installation.

Le Tb-149 est un radioisotope qui a montré son intérêt en médecine nucléaire, et plus particulièrement pour la thérapie ciblée α . Il est actuellement produit à ISOLDE au CERN, comme le Tb-155 étudié durant ce travail de thèse. La même problématique que celle liée à la production du Tb-155 à grande échelle est alors présente. Sa production en utilisant une cible de Gd-152 enrichie et le faisceau de protons de haute énergie délivré par le cyclotron ARRONAX doit être étudiée, puisqu'elle apportera probablement des éléments de réflexion pour la production du Tb-149 sur le long terme.

Le Cu-64 discuté en introduction de ce manuscrit est un radioisotope d'intérêt pour le théranostic. Il est actuellement produit par la réaction $\text{Ni-64}(d, 2n)$ au cyclotron ARRONAX, pour les besoins de la recherche notamment dans le cadre des activités menées à l'INSERM à Nantes. Une campagne de mesures de la section efficace liée à cette réaction est nécessaire, puisque de larges différences existent entre les séries de données disponibles, et également pour celle mettant en jeu des protons comme projectiles. Le nouveau dispositif d'irradiation sera utilisé dans le cadre de cette étude.

Ce travail de thèse a montré que des informations sur le phénomène de fission peuvent être obtenues à partir de la technique des stacked-foils, moyennant un dispositif expérimental et des conditions de mesures adaptées.

En effet, les données sur la fission ont été obtenues sans la présence de catchers devant les feuilles cibles. L'expérience devra être renouvelée et en premier lieu en utilisant des protons de 70 MeV, afin de connaître l'activité réelle se trouvant dans

ce catcher qui n'a pas pu être mesurée au cours de cette thèse.

Ensuite, la fission de l'uranium d'abondance naturelle pourra être étudiée pour la production d'isotopes d'intérêt médical incluant le Mo-99, pour lequel aucune donnée de section efficace n'est disponible dans les bases de données en utilisant des deutons comme projectiles.

D'un point de vue théorique, seuls quelques modèles ont été étudiés dans le code TALYS. Ce code en inclut plusieurs autres qui peuvent être utilisés pour permettre une meilleure description des données de section efficace pour des réactions induites par des particules chargées. Un travail pourra notamment être réalisé sur les différents modèles théoriques décrivant le phénomène de fission. Pour la fission, une requête a été lancée auprès d'A.Koning, concepteur du code TALYS, afin d'ajouter au code une base de temps dans le but d'obtenir des sections efficaces cumulatives en fonction de la période radioactive du radioisotope initialement produit.

Les mesures de sections efficaces associées à la réaction $\text{Cu-nat}(p,x)$

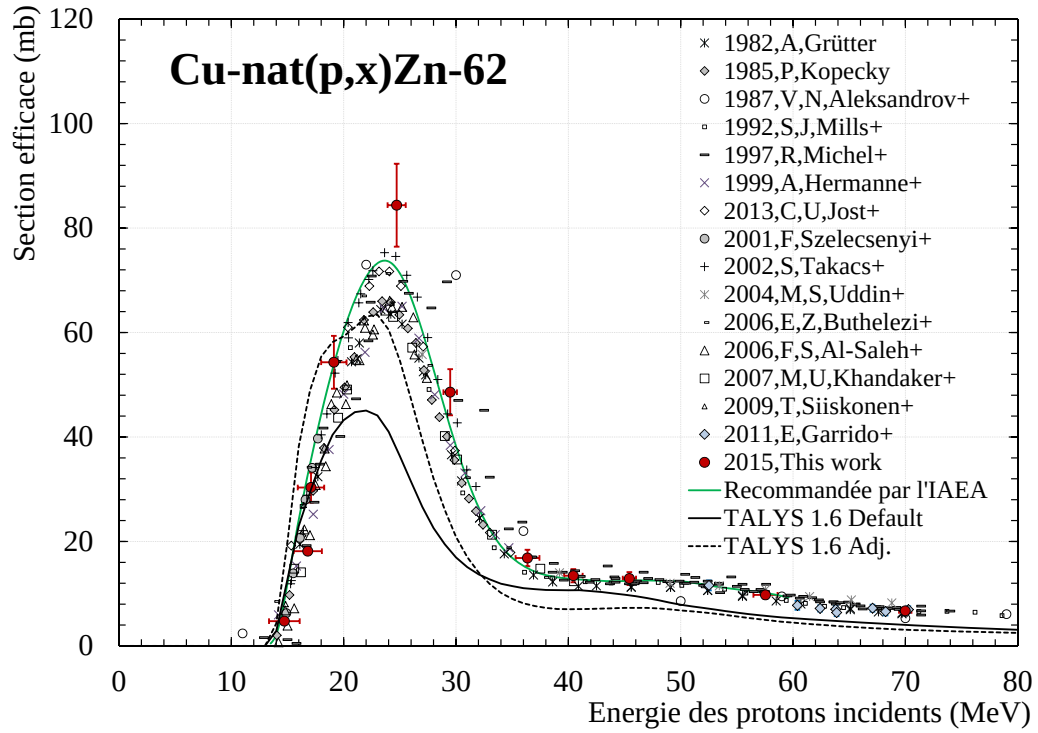


FIGURE A.1 – Sections efficace expérimentale mesurée pour la réaction $\text{Cu-nat}(p,x)\text{Zn-62}$ comparée aux valeurs données par TALYS 1.6.

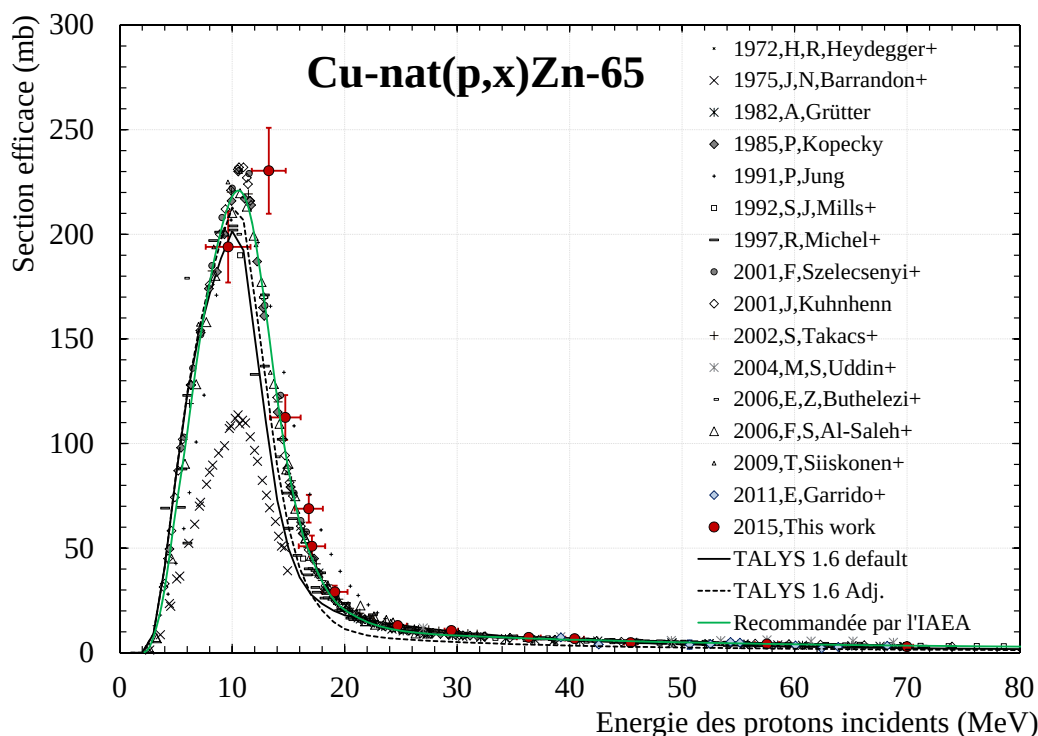


FIGURE A.2 – Sections efficace expérimentale mesurée pour la réaction Cu-nat(p,x)Zn-65 comparée aux valeurs données par TALYS 1.6.

Energie (MeV)	σ Zn-62 (mb)	σ Zn-65 (mb)	σ Co-58 (mb)
69.99 ± 0.55	6.71 ± 0.53	2.89 ± 0.80	39.92 ± 2.94
57.55 ± 1.07	9.77 ± 0.75	4.17 ± 0.90	30.74 ± 3.00
45.43 ± 0.59	12.89 ± 1.23	4.82 ± 1.16	52.34 ± 4.88
40.45 ± 0.83	13.45 ± 1.26	6.73 ± 1.03	61.63 ± 5.72
36.37 ± 1.06	16.84 ± 1.58	7.31 ± 0.94	50.22 ± 5.35
29.48 ± 0.60	48.57 ± 4.42	10.62 ± 1.45	7.90 ± 0.76
24.72 ± 0.81	84.37 ± 7.93	12.98 ± 1.85	
19.13 ± 1.13	54.30 ± 5.06	29.08 ± 2.99	
17.09 ± 1.18	30.32 ± 2.86	50.89 ± 5.12	
16.81 ± 1.25	18.14 ± 1.72	68.84 ± 6.63	
14.72 ± 1.37	4.74 ± 0.45	112.46 ± 10.70	
13.25 ± 1.51		230.37 ± 20.55	
9.64 ± 1.99		193.97 ± 17.02	

TABLE A.1 – Valeurs de section efficace de production du Zn-62, Zn-65 et Co-58 par la réaction Cu-nat(p,x).

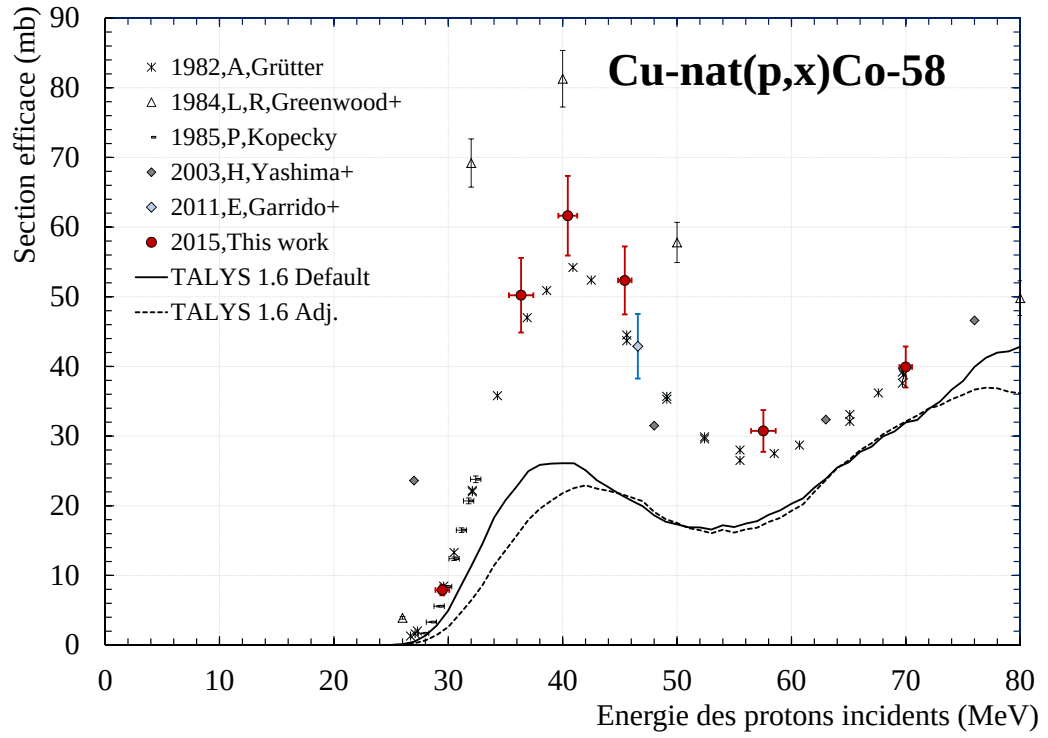


FIGURE A.3 – Sections efficace expérimentale mesurée pour la réaction $\text{Cu-nat}(p,x)\text{Co-58}$ comparée aux valeurs données par TALYS 1.6.

Energie (MeV)	σ Cu-61 (mb)	σ Cu-64 (mb)	σ Ni-57 (mb)
69.99 ± 0.55	68.72 ± 5.20	45.18 ± 9.32	1.15 ± 0.12
57.55 ± 1.07	81.59 ± 8.08	49.78 ± 10.34	2.17 ± 0.24
45.43 ± 0.59	120.22 ± 11.03	60.05 ± 12.96	0.51 ± 0.11
40.45 ± 0.83	169.43 ± 15.31	67.08 ± 11.19	
36.37 ± 1.06	183.10 ± 16.66	71.25 ± 12.13	
29.48 ± 0.60	106.57 ± 10.81	86.10 ± 18.28	
24.72 ± 0.81	9.11 ± 5.43	112.26 ± 26.08	
19.13 ± 1.13		77.83 ± 18.99	
17.09 ± 1.18		47.41 ± 15.53	
16.81 ± 1.25		38.98 ± 11.72	
14.72 ± 1.37		15.23 ± 3.22	
13.25 ± 1.51			
9.64 ± 1.99			

TABLE A.2 – Valeurs de section efficace de production du Cu-61, Cu-64 et Ni-57 par la réaction $\text{Cu-nat}(p,x)$.

Energie (MeV)	σ Co-56 (mb)	σ Co-57(cum.) (mb)	σ Co-60 (mb)
69.99 ± 0.55	13.57 ± 1.34	32.18 ± 2.15	
57.55 ± 1.07	3.32 ± 0.36	51.58 ± 4.73	12.25 ± 2.58
45.43 ± 0.59		26.17 ± 2.32	10.39 ± 2.88
40.45 ± 0.83		4.96 ± 0.52	8.19 ± 2.30
36.37 ± 1.06		0.76 ± 0.22	4.89 ± 1.77
29.48 ± 0.60			
24.72 ± 0.81			
19.13 ± 1.13			
17.09 ± 1.18			
16.81 ± 1.25			
14.72 ± 1.37			
13.25 ± 1.51			
9.64 ± 1.99			

TABLE A.3 – Valeurs de section efficace de production du Co-56, Co-57(cum.) et Co-60 par la réaction Cu-nat(p,x).

Les sections efficaces de production liées aux réactions $\text{Ti-nat}(d,x)\text{Sc-46}$ et $\text{Ni-nat}(d,x)\text{Co-56}$

Les valeurs expérimentales issues de la réaction $\text{Ti-nat}(d,x)$, obtenues durant ce travail de thèse, ont été publiées en juin 2015 dans le journal "Applied Radiation and Isotopes" [117].

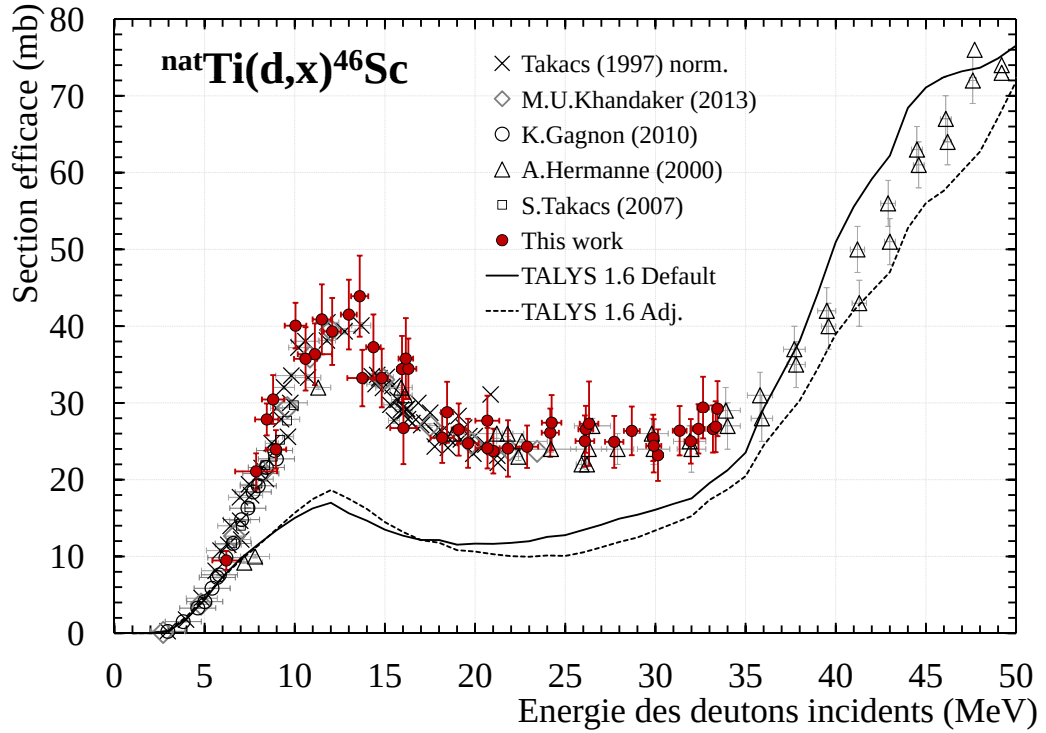


FIGURE B.1 – Sections efficace expérimentale mesurée pour la réaction $\text{Ti-nat}(d,x)\text{Sc-46}$ comparée aux valeurs données par TALYS 1.6.

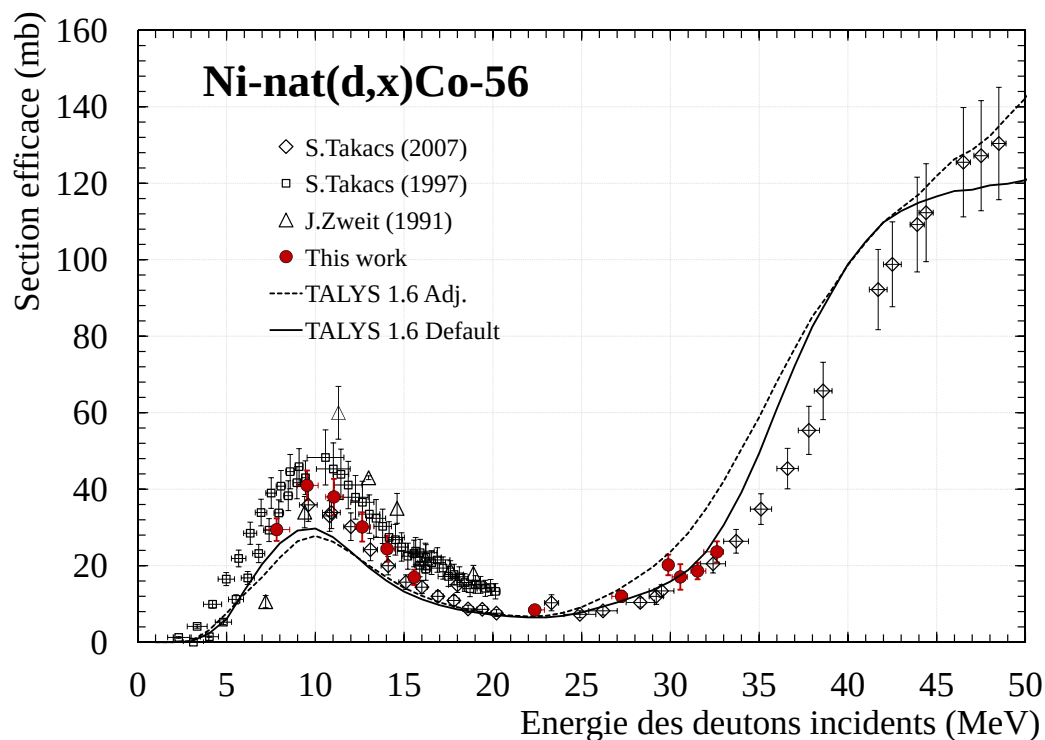


FIGURE B.2 – Sections efficace expérimentale mesurée pour la réaction $Ni-nat(d,x)Co-56$ comparée aux valeurs données par TALYS 1.6.

Energie (MeV)	σ Co-56 (mb)
32.62 ± 0.37	23.62 ± 2.76
31.53 ± 0.47	18.61 ± 2.18
30.56 ± 0.41	17.07 ± 3.35
29.88 ± 0.30	20.20 ± 2.70
27.24 ± 0.33	12.00 ± 1.46
22.36 ± 0.54	8.44 ± 1.02
15.56 ± 0.31	16.96 ± 2.00
14.04 ± 0.41	24.42 ± 3.39
12.64 ± 0.46	30.14 ± 3.82
11.04 ± 0.55	37.99 ± 4.72
9.53 ± 0.62	41.01 ± 3.89
7.82 ± 0.74	29.44 ± 2.95

TABLE B.1 – Valeurs de section efficace de production du Co-56 par la réaction $Ni-nat(d,x)$.

La mesure de section efficace pour la réaction $\text{Al-nat}(\alpha, x)\text{Na-24}$

Energie (MeV)	σ Na-24 (mb)
64.58 ± 0.69	31.02 ± 3.94
54.65 ± 0.96	9.76 ± 1.12
48.43 ± 1.33	2.09 ± 0.28
34.59 ± 1.53	0.16 ± 0.03

TABLE C.1 – Valeurs de section efficace de production du Na-24 par la réaction $\text{Al-nat}(\alpha, x)$.

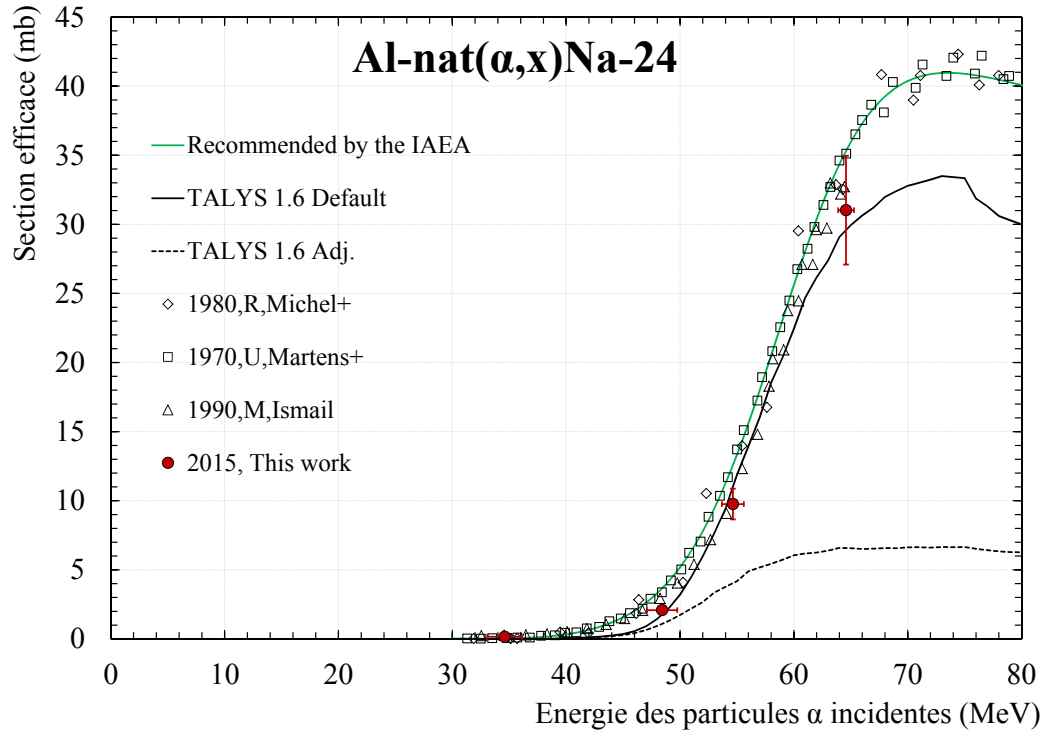


FIGURE C.1 – Sections efficace expérimentale mesurée pour la réaction $\text{Al-nat}(\alpha, x)\text{Na-24}$ comparée aux valeurs données par TALYS 1.6.

Les sections efficaces de production liées à la réaction Cu-nat(α ,x)

Energie (MeV)	σ Ga-66 (mb)	σ Zn-65 (mb)	σ Cu-64 (mb)
47.41 $\pm$ 1.11	101.03 $\pm$ 11.70	171.34 $\pm$ 19.80	102.34 $\pm$ 26.05
45.06 $\pm$ 1.18	105.95 $\pm$ 14.03	172.73 $\pm$ 23.50	100.78 $\pm$ 33.56
40.54 $\pm$ 1.27	94.21 $\pm$ 10.86	239.21 $\pm$ 27.69	80.52 $\pm$ 25.50
38.61 $\pm$ 1.39	86.02 $\pm$ 10.14	332.25 $\pm$ 39.52	63.49 $\pm$ 13.33
33.06 $\pm$ 1.55	30.63 $\pm$ 3.02	654.26 $\pm$ 63.35	54.93 $\pm$ 25.31
31.16 $\pm$ 1.69	30.10 $\pm$ 4.05	661.11 $\pm$ 88.34	38.44 $\pm$ 7.65
27.15 $\pm$ 1.79	68.72 $\pm$ 8.99	694.25 $\pm$ 87.94	
22.95 $\pm$ 1.99	267.37 $\pm$ 34.29	591.72 $\pm$ 74.99	

TABLE D.1 – Valeurs de section efficace de production du Ga-66, Zn-65 et Cu-64 par la réaction Cu-nat(α ,x).

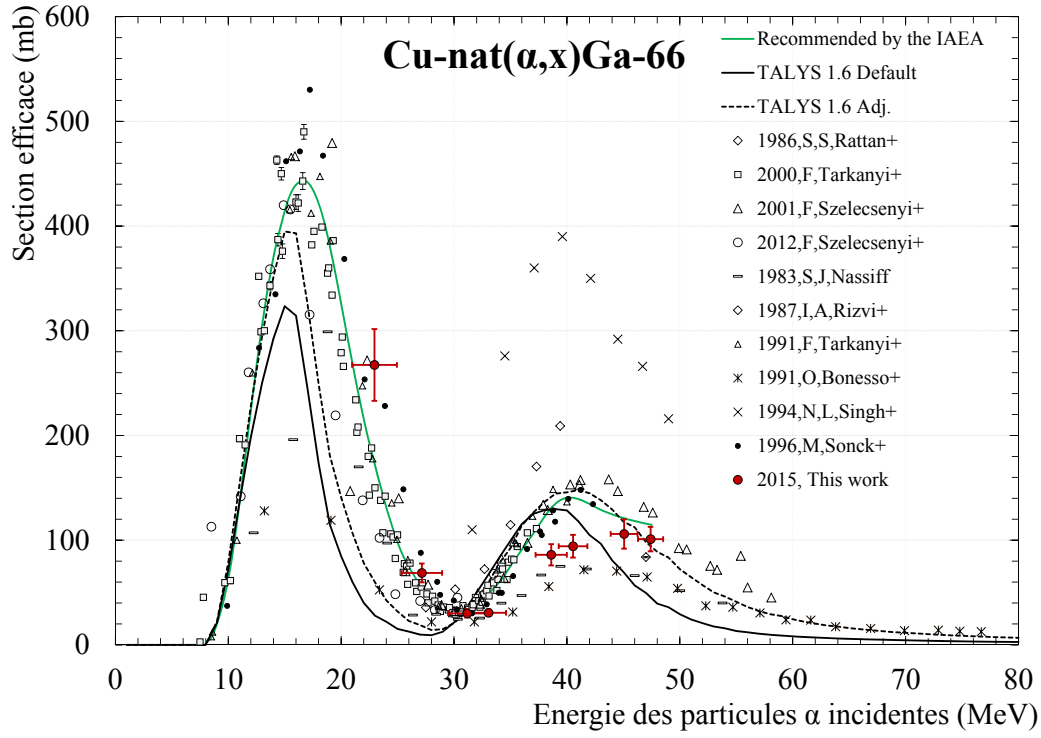


FIGURE D.1 – Section efficace de production du Ga-66 par la réaction $\text{Cu-nat}(\alpha, x)$.

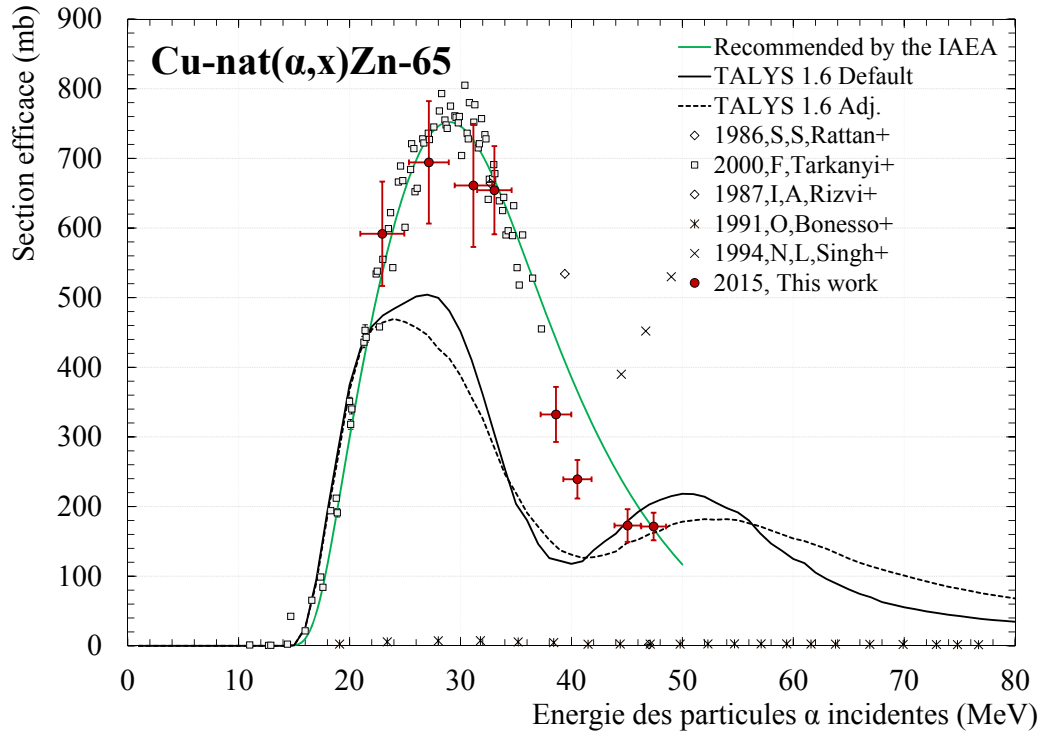


FIGURE D.2 – Section efficace de production du Zn-65 par la réaction $\text{Cu-nat}(\alpha, x)$.

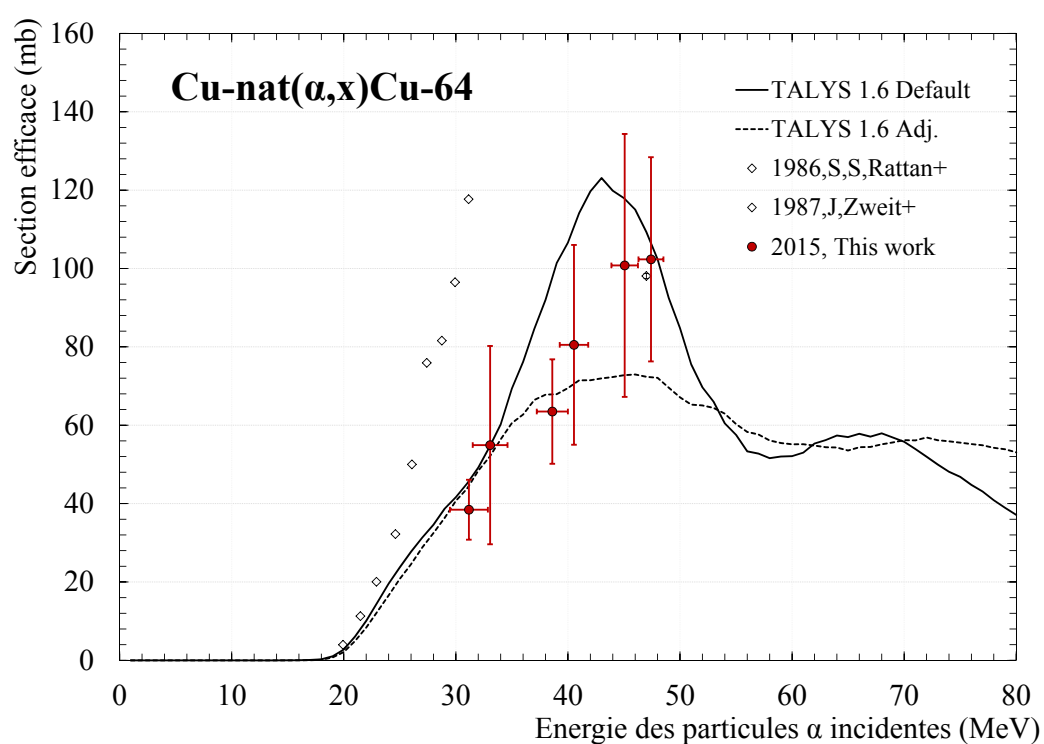


FIGURE D.3 – Section efficace de production du Cu-64 par la réaction Cu-nat(α ,x).

La résolution des équations de Bateman pour la filiation à N corps

Exemple de la filiation à 3 corps : A, B et C de constante radioactive λ_A , λ_B et λ_C , respectivement.

Pré-requis :

A décroît sur B avec un rapport d'embranchement BR_A .

B décroît sur C avec un rapport d'embranchement BR_B .

$$\frac{dN_A(t)}{dt} = -\lambda_A \cdot N_A(t) \quad (\text{E.1})$$

$$\frac{dN_B(t)}{dt} = \lambda_A \cdot N_A(t) - \lambda_B \cdot N_B(t) \quad (\text{E.2})$$

$$\frac{dN_C(t)}{dt} = \lambda_B \cdot N_B(t) - \lambda_C \cdot N_C(t) \quad (\text{E.3})$$

1. Résolution de l'équation (E.1) :

$$N_A(t) = N_0 \cdot e^{-\lambda_A \cdot t}$$

Avec N_0 , le nombre initiale d'atomes de A.

2. Résolution de l'équation (E.2) à partir de la résolution de (E.1) :

$$\frac{dN_B}{dt} = \lambda_A \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda_A \cdot t} - \lambda_B \cdot N_B(t)$$

$$\frac{dN_B}{dt} + \lambda_B \cdot N_B(t) = \lambda_A \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda_A \cdot t}$$

Multiplication par $e^{\lambda_B \cdot t}$

$$e^{\lambda_B \cdot t} \cdot \frac{dN_B(t)}{dt} + \lambda_B \cdot N_B(t) \cdot e^{\lambda_B \cdot t} = \lambda_A \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda_A \cdot t} \cdot e^{\lambda_B \cdot t}$$

On retrouve la relation $d(u \cdot v) = u' \cdot v + u \cdot v'$

$$\frac{dN_B(t)}{dt} \cdot e^{-\lambda_B \cdot t} + N_B(t) \cdot \lambda_B \cdot e^{\lambda_B \cdot t} = \frac{dN_B(t) \cdot e^{\lambda_B \cdot t}}{dt}$$

Alors,

$$\frac{dN_B(t) \cdot e^{\lambda_B \cdot t}}{dt} = \lambda_A \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda_A \cdot t} \cdot e^{\lambda_B \cdot t}$$

$$\frac{dN_B(t) \cdot e^{\lambda_B \cdot t}}{dt} = \lambda_A \cdot N_0 \cdot e^{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot t}$$

$$N_B(t) \cdot e^{\lambda_B \cdot t} = \frac{\lambda_A}{\lambda_B - \lambda_A} \cdot N_0 \cdot e^{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot t} + K$$

$$N_B(t) = \frac{\lambda_A}{\lambda_B - \lambda_A} \cdot N_0 \cdot e^{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot t} \cdot e^{-\lambda_B \cdot t} + K \cdot e^{-\lambda_B \cdot t}$$

$$N_B(t) = \frac{\lambda_A}{\lambda_B - \lambda_A} \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda_A \cdot t} + K \cdot e^{-\lambda_B \cdot t}$$

Résolution de K.

A $t = 0$, on obtient :

$$N_B(0) = \frac{\lambda_A}{\lambda_B - \lambda_A} + K$$

$$K = N_B(0) - \frac{\lambda_A}{\lambda_B - \lambda_A}$$

Alors,

$$N_B(t) = \frac{\lambda_A}{\lambda_B - \lambda_A} \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda_A \cdot t} + \left(N_B(0) - \frac{\lambda_A}{\lambda_B - \lambda_A} \right) \cdot e^{-\lambda_B \cdot t}$$

$$N_B(t) = \frac{\lambda_A}{\lambda_B - \lambda_A} \cdot N_0 \cdot (e^{-\lambda_A \cdot t} - e^{-\lambda_B \cdot t}) + (N_B(0) \cdot e^{-\lambda_B \cdot t})$$

Comme le nombre d'atome N_B à $t = 0$ est nul,

$$N_B(t) = \frac{\lambda_A}{\lambda_B - \lambda_A} \cdot N_0 \cdot (e^{-\lambda_A \cdot t} - e^{-\lambda_B \cdot t})$$

Et en terme d'activité,

$$Act_B(t) = \frac{\lambda_B}{\lambda_B - \lambda_A} \cdot Act_0 \cdot BR_A \cdot (e^{-\lambda_A \cdot t} - e^{-\lambda_B \cdot t})$$

3. Résolution de l'équation (E.3) à partir de la résolution de (E.2) :

$$\frac{dN_c(t)}{dt} = \lambda_B \cdot N_B(t) - \lambda_C \cdot N_C(t)$$

$$\frac{dN_c(t)}{dt} + \lambda_C \cdot N_C(t) = \lambda_B \cdot N_B(t)$$

$$\frac{dN_c(t)}{dt} + \lambda_C \cdot N_C(t) = \lambda_B \cdot \frac{\lambda_A}{\lambda_B - \lambda_A} \cdot N_0 \cdot (e^{-\lambda_A \cdot t} - e^{-\lambda_B \cdot t})$$

$$\frac{dN_c(t)}{dt} \cdot e^{\lambda_C \cdot t} + \lambda_C \cdot N_C(t) \cdot e^{\lambda_C \cdot t} = \lambda_B \cdot \frac{\lambda_A}{\lambda_B - \lambda_A} \cdot N_0 \cdot (e^{-\lambda_A \cdot t} - e^{-\lambda_B \cdot t}) \cdot e^{\lambda_C \cdot t}$$

$$\frac{dN_c(t) \cdot e^{\lambda_C \cdot t}}{dt} = \lambda_B \cdot \frac{\lambda_A}{\lambda_B - \lambda_A} \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda_A \cdot t} \cdot e^{\lambda_C \cdot t} - \lambda_B \cdot \frac{\lambda_A}{\lambda_B - \lambda_A} \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda_B \cdot t} \cdot e^{\lambda_C \cdot t}$$

$$N_c(t) \cdot e^{\lambda_C \cdot t} = \lambda_B \cdot \frac{\lambda_A}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_A)} \cdot N_0 \cdot e^{(\lambda_C - \lambda_A) \cdot t} - \lambda_B \cdot \frac{\lambda_A}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)} \cdot N_0 \cdot e^{(\lambda_C - \lambda_B) \cdot t} + K$$

$$N_c(t) = \lambda_B \cdot \frac{\lambda_A}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_A)} \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda_A \cdot t} - \lambda_B \cdot \frac{\lambda_A}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)} \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda_B \cdot t} + K \cdot e^{-\lambda_C \cdot t}$$

$$N_c(t) = \lambda_A \cdot \lambda_B \cdot N_0 \cdot \left(\frac{e^{-\lambda_A \cdot t}}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_A)} - \frac{e^{-\lambda_B \cdot t}}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)} \right) + K \cdot e^{-\lambda_C \cdot t}$$

Comme le nombre d'atome N_C à $t = 0$ est nul,

$$N_c(0) = \lambda_A \cdot \lambda_B \cdot N_0 \cdot \left(\frac{1}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_A)} - \frac{1}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)} \right) + K$$

$$N_c(0) = \lambda_A \cdot \lambda_B \cdot N_0 \cdot \left(\frac{(\lambda_C - \lambda_B)}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)} - \frac{(\lambda_C - \lambda_A)}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_B) \cdot (\lambda_C - \lambda_A)} \right) + K$$

$$N_c(0) = \lambda_A \cdot \lambda_B \cdot N_0 \cdot \left(\frac{(\lambda_C - \lambda_B - \lambda_C + \lambda_A)}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)} \right) + K$$

$$N_c(0) = \lambda_A \cdot \lambda_B \cdot N_0 \cdot \left(\frac{(-\lambda_B + \lambda_A)}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)} \right) + K$$

$$N_c(0) = 0$$

$$K = \lambda_A \cdot \lambda_B \cdot N_0 \cdot \frac{1}{(\lambda_C - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)}$$

$$N_c(t) = \lambda_A \cdot \lambda_B \cdot N_0 \cdot \left(\frac{e^{-\lambda_A \cdot t}}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_A)} - \frac{e^{-\lambda_B \cdot t}}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)} + \frac{e^{-\lambda_C \cdot t}}{(\lambda_C - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)} \right)$$

$$N_c(t) = \lambda_A \cdot \lambda_B \cdot N_0 \cdot \left(\frac{e^{-\lambda_A \cdot t}}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_A)} + \frac{e^{-\lambda_B \cdot t}}{(\lambda_A - \lambda_B) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)} + \frac{e^{-\lambda_C \cdot t}}{(\lambda_C - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)} \right)$$

Et en terme d'activité,

$$Act_c(t) = \lambda_C \cdot \lambda_B \cdot Act_0 \cdot BR_A \cdot BR_B \cdot \left(\frac{e^{-\lambda_A \cdot t}}{(\lambda_B - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_A)} + \frac{e^{-\lambda_B \cdot t}}{(\lambda_A - \lambda_B) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)} + \frac{e^{-\lambda_C \cdot t}}{(\lambda_C - \lambda_A) \cdot (\lambda_C - \lambda_B)} \right)$$

La vérification de l'homogénéité des feuilles minces

Les feuilles minces découpées ont une surface de $25 \times 25 \text{ mm}^2$ et une épaisseur de 20 à $25 \text{ }\mu\text{m}$. Dans ces feuilles sont réalisées des disques de diamètres 6 mm à l'aide d'un emporte-pièce dont le résultat pour une cible d'or est montré en figure F.1. Ces cibles sont pesées à l'aide d'une balance de métrologie précise à 10^{-5}g près. La masse moyenne est présentée en table F.1 avec l'écart-type associé.

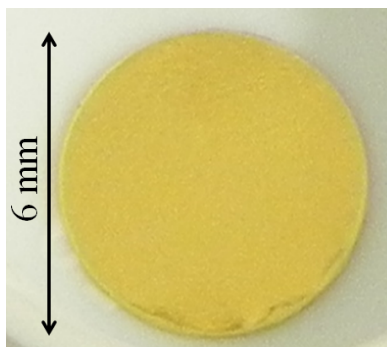


FIGURE F.1 – Disque en or de 6 mm de diamètre.

Matériau	Masse volumique (g.cm^{-3}) [120]	Masse moyenne (mg)	Écart-type (mg)
or-197	19.311	11.40	0.25
holmium-165	8.795	6.67	0.08
terbium-159	8.23	5.68	0.19
yttrium-89	4.469	3.22	0.13

TABLE F.1 – Masse moyenne des cibles obtenues.

Les sections efficaces de production des radioisotopes du Ca et K issus de la réaction Ca-44(d,x)

Energie (MeV)	σ Sc-44m (mb)	σ Sc-44g (mb)
33.33 ± 0.28	35.63 ± 4.42	120.05 ± 24.25
29.45 ± 0.44	57.29 ± 6.74	156.12 ± 42.62
25.11 ± 0.54	104.01 ± 12.71	223.06 ± 67.61
21.66 ± 0.60	132.97 ± 16.14	350.52 ± 56.88
19.51 ± 0.29	176.10 ± 22.53	482.57 ± 78.80
17.33 ± 0.36	184.46 ± 25.73	
14.91 ± 0.44	138.25 ± 15.76	538.49 ± 77.97
12.17 ± 0.58	89.64 ± 10.26	448.59 ± 67.96
10.71 ± 0.49	52.49 ± 6.37	267.88 ± 60.57
8.40 ± 0.61	4.16 ± 0.63	27.05 ± 5.09

TABLE G.1 – Valeurs de sections efficaces expérimentales (mb) pour la réaction $Ca-44(d,2n)Sc-44m, Sc-44g$.

Annexe G. Les sections efficaces de production des radioisotopes du
222 Ca et K issus de la réaction Ca-44(d,x)

Energie (MeV)	σ Sc-43 (mb)	σ K-42 (mb)	σ K-43 (mb)
33.33 $\pm$ 0.28	80.25 $\pm$ 25.98	13.51 $\pm$ 9.50	27.86 $\pm$ 4.32
29.45 $\pm$ 0.44			17.74 $\pm$ 3.77
25.11 $\pm$ 0.54			10.82 $\pm$ 3.71
21.66 $\pm$ 0.60	43.44 $\pm$ 15.49		2.98 $\pm$ 0.61
19.51 $\pm$ 0.29			
17.33 $\pm$ 0.36		37.00 $\pm$ 12.05	
14.91 $\pm$ 0.44		36.52 $\pm$ 8.41	
12.17 $\pm$ 0.58		58.78 $\pm$ 9.47	
10.71 $\pm$ 0.49		49.96 $\pm$ 8.76	
8.40 $\pm$ 0.61		38.59 $\pm$ 6.87	

TABLE G.2 – Valeurs de sections efficaces expérimentales (mb) pour les réactions Ca-44(d,3n)Sc-43 et Ca-44(d,x)K-42,K-43.

La mesure des contaminants produits dans la cible de Ca-44

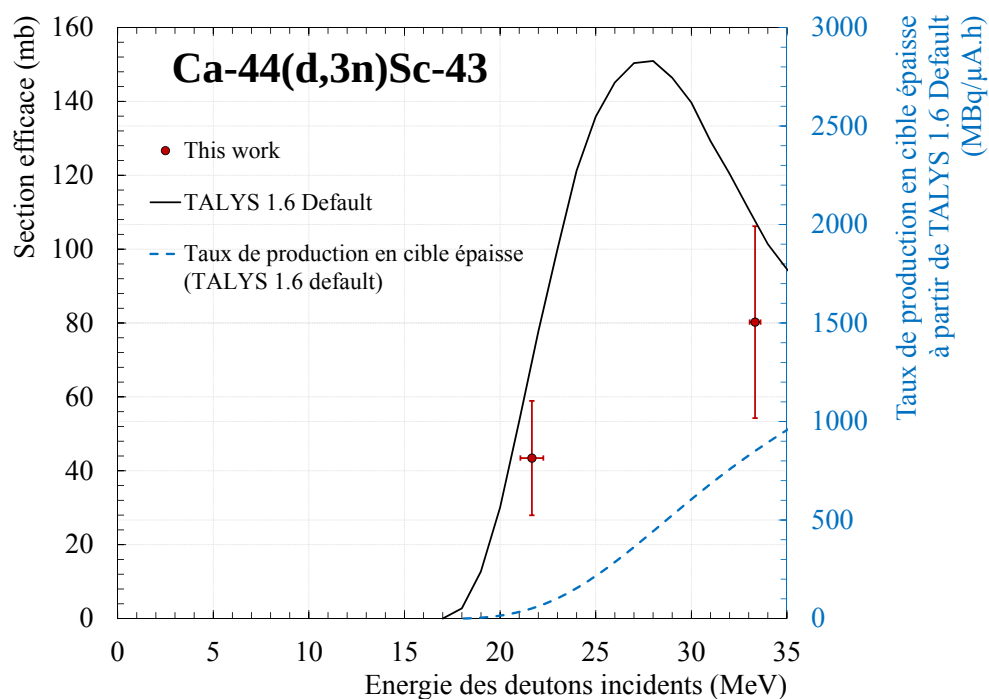


FIGURE H.1 – Section efficace expérimentale mesurée pour la réaction Ca-44(d,3n)Sc-43 et taux de production en cible épaisse associé aux valeurs données par TALYS 1.6 Default.

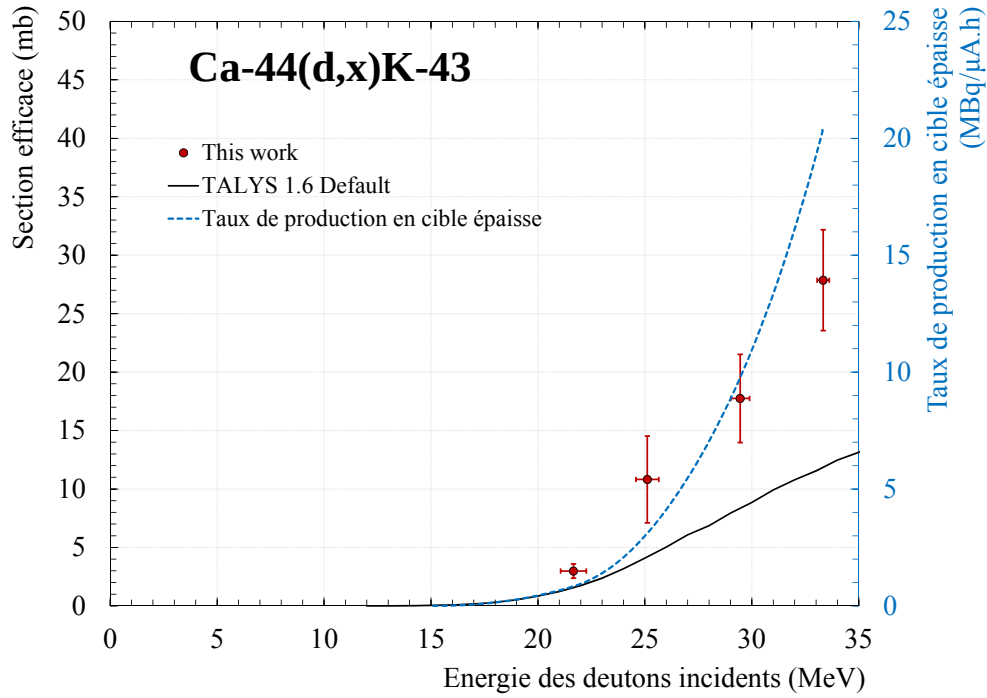


FIGURE H.2 – Section efficace expérimentale mesurée pour la réaction $\text{Ca-44}(d,x)\text{K-43}$ et son taux de production en cible épaisse associé.

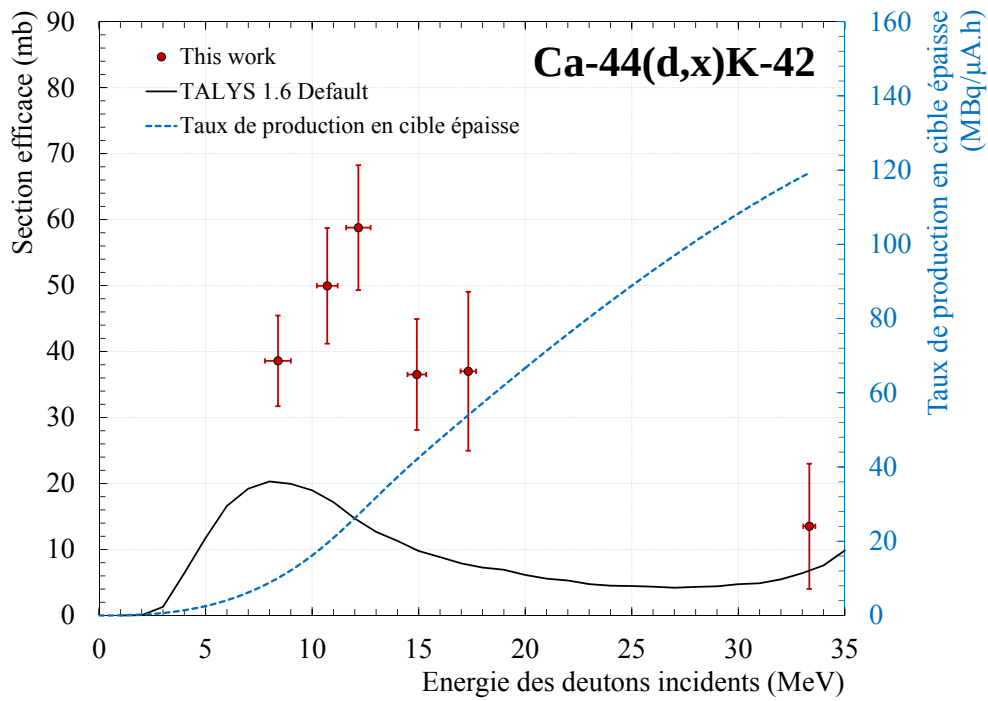


FIGURE H.3 – Section efficace expérimentale mesurée pour la réaction $\text{Ca-44}(d,x)\text{K-42}$ et son taux de production en cible épaisse associé.

Les sections efficaces de production du Re-186g et des contaminants produits simultanément

TABLE I.1 – Valeurs numériques expérimentales liées à la section efficace de production du Re-186g via la réaction $W\text{-nat}(d,x)\text{Re-186g}$.

Energie (MeV)	σ Re-186g (mb)
8.85 ± 0.66	23.56 ± 2.96
9.74 ± 0.57	60.90 ± 6.33
10.42 ± 0.56	79.89 ± 5.87
11.85 ± 0.50	116.51 ± 12.92
12.87 ± 0.44	115.29 ± 12.75
13.32 ± 0.43	113.42 ± 12.32
14.67 ± 0.38	86.59 ± 9.89
15.52 ± 0.33	65.47 ± 7.50
16.96 ± 0.31	58.24 ± 6.54
18.43 ± 0.64	36.30 ± 4.68
19.85 ± 0.58	30.78 ± 4.02
20.93 ± 0.63	30.04 ± 3.33
22.37 ± 0.55	26.70 ± 3.19
23.11 ± 0.59	25.95 ± 2.98
24.39 ± 0.46	22.81 ± 2.94
26.35 ± 0.41	21.34 ± 2.67
27.91 ± 0.49	19.07 ± 2.25
30.06 ± 0.29	15.29 ± 1.88
32.13 ± 0.35	13.46 ± 1.67
33.36 ± 0.30	13.13 ± 1.64

TABLE I.2 – Valeurs numériques expérimentales liées à la section efficace de production du Re-183, Re-182g et Re-184m via la réaction $W\text{-nat}(d,x)$.

Energie (MeV)	σ Re-183 (mb)	σ Re-182g (mb)	σ Re-184m (mb)
8.85 ± 0.66	19.71 ± 3.11	1.71 ± 0.24	
9.74 ± 0.57	43.17 ± 4.61	7.91 ± 0.85	2.50 ± 0.47
10.42 ± 0.56	53.77 ± 4.67	11.49 ± 0.94	
11.85 ± 0.50	79.68 ± 9.31	25.83 ± 3.04	8.41 ± 4.31
12.87 ± 0.44	118.12 ± 13.42	43.52 ± 4.94	16.50 ± 2.13
13.32 ± 0.43	130.35 ± 14.75	47.44 ± 6.22	14.20 ± 4.34
14.67 ± 0.38	211.68 ± 25.16	74.99 ± 8.87	16.03 ± 8.31
15.52 ± 0.33	261.83 ± 30.73	87.73 ± 10.32	22.35 ± 2.88
16.96 ± 0.31	295.79 ± 34.33	98.64 ± 11.72	21.06 ± 4.34
18.43 ± 0.64	376.98 ± 48.81	115.92 ± 15.32	9.80 ± 2.03
19.85 ± 0.58	414.37 ± 53.82	116.87 ± 15.28	8.67 ± 2.23
20.93 ± 0.63	415.95 ± 46.85	117.55 ± 13.28	12.05 ± 2.60
22.37 ± 0.55	431.84 ± 51.13	136.85 ± 16.02	
23.11 ± 0.59	424.43 ± 50.06	131.51 ± 15.51	37.00 ± 5.30
24.39 ± 0.46	354.27 ± 43.15	168.30 ± 20.55	61.47 ± 8.80
26.35 ± 0.41	261.75 ± 32.16	212.54 ± 25.31	96.90 ± 13.24
27.91 ± 0.49	215.60 ± 25.42	211.65 ± 25.26	108.31 ± 13.52
30.06 ± 0.29	188.56 ± 23.19	239.99 ± 28.99	112.82 ± 14.35
32.13 ± 0.35	241.05 ± 28.84	226.45 ± 27.22	96.28 ± 11.73
33.36 ± 0.30	269.91 ± 32.11	228.05 ± 27.19	89.87 ± 11.22

TABLE I.3 – Valeurs numériques expérimentales liées à la section efficace de production du Re-184g, Re-181 et W-187 via la réaction W-nat(d,x).

Energie (MeV)	σ Re-184g (mb)	σ Re-181 (mb)	σ W-187 (mb)
8.85 ± 0.66	26.97 ± 3.48	0.09 ± 0.04	35.10 ± 4.41
9.74 ± 0.57	69.09 ± 7.33	0.10 ± 0.04	58.60 ± 6.0
10.42 ± 0.56	91.36 ± 6.97	0.13 ± 0.07	63.07 ± 4.73
11.85 ± 0.50	138.45 ± 15.55		67.28 ± 8.11
12.87 ± 0.44	181.02 ± 20.37	0.17 ± 0.07	69.76 ± 7.84
13.32 ± 0.43	178.67 ± 19.66		65.28 ± 7.21
14.67 ± 0.38	164.93 ± 19.04	4.15 ± 1.08	61.17 ± 7.06
15.52 ± 0.33	129.66 ± 15.08	26.66 ± 7.94	56.69 ± 6.64
16.96 ± 0.31	115.80 ± 13.19	45.60 ± 13.58	53.78 ± 6.26
18.43 ± 0.64	60.59 ± 7.71	200.33 ± 50.16	40.30 ± 5.17
19.85 ± 0.58	63.04 ± 8.05	252.12 ± 63.40	37.07 ± 4.79
20.93 ± 0.63	70.82 ± 7.78	259.40 ± 62.80	35.26 ± 3.91
22.37 ± 0.55		328.27 ± 87.77	33.17 ± 3.94
23.11 ± 0.59	138.26 ± 15.94	304.32 ± 74.72	30.07 ± 3.46
24.39 ± 0.46	203.43 ± 24.19	341.61 ± 92.70	27.85 ± 3.60
26.35 ± 0.41	246.10 ± 28.50	350.30 ± 94.91	24.38 ± 3.20
27.91 ± 0.49	260.34 ± 30.37	276.96 ± 93.77	22.01 ± 5.00
30.06 ± 0.29	219.86 ± 25.92	268.76 ± 73.30	16.80 ± 2.12
32.13 ± 0.35	191.94 ± 22.45	220.30 ± 69.32	15.28 ± 2.75
33.36 ± 0.30	170.04 ± 19.84	256.14 ± 72.95	14.85 ± 1.91

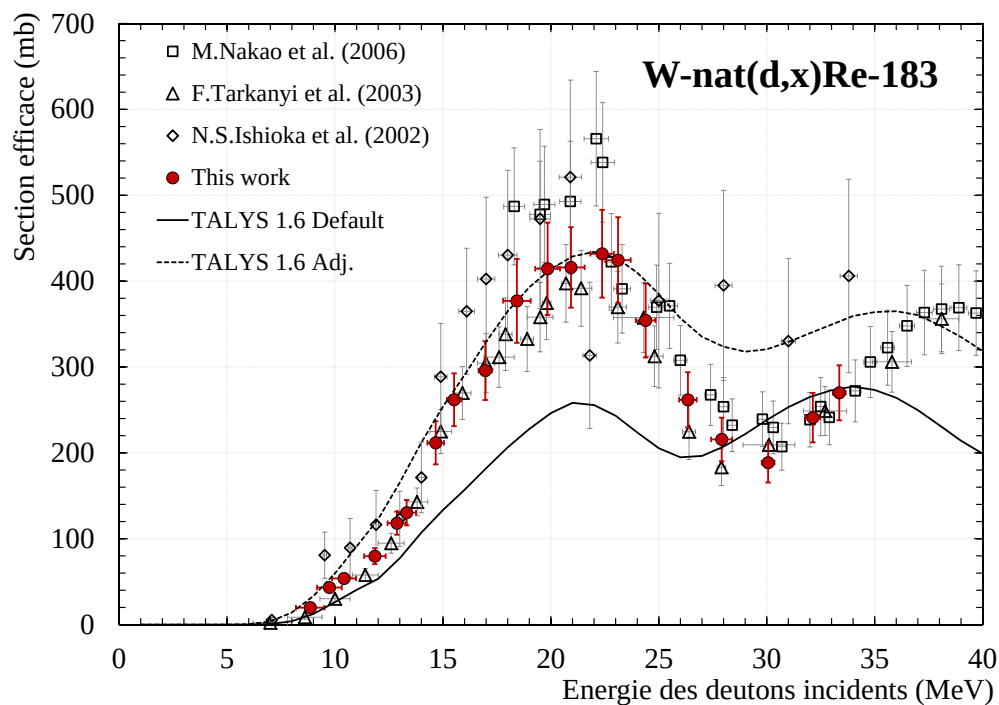


FIGURE I.1 – Section efficace de production du Re-183 via la réaction $W\text{-nat}(d,x)\text{Re-183}$.

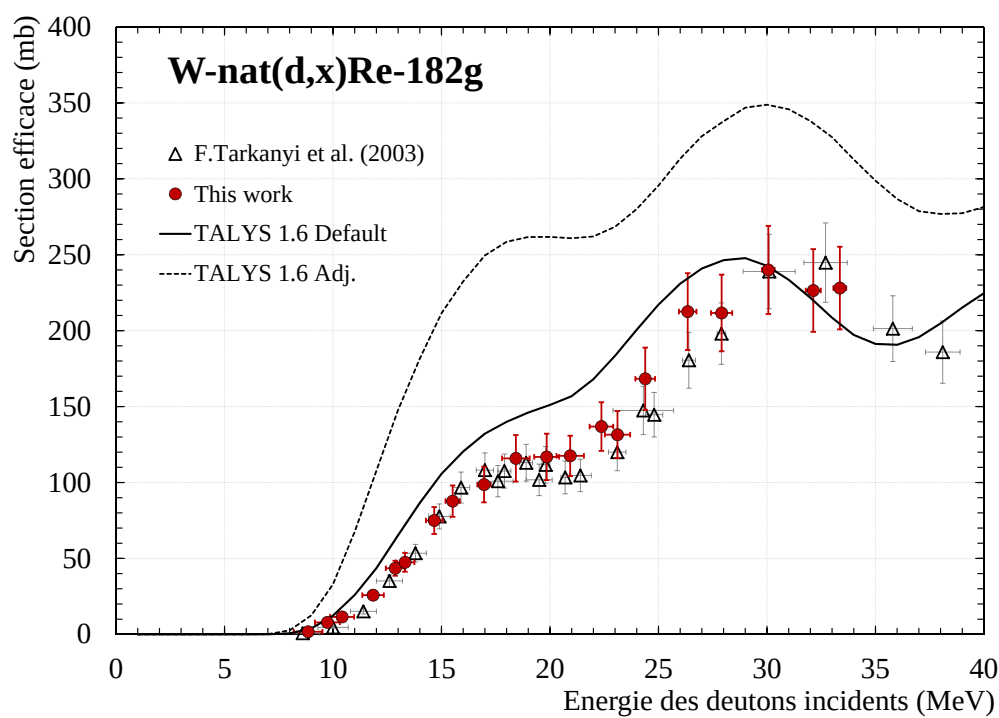


FIGURE I.2 – Section efficace de production du Re-182g via la réaction $W\text{-nat}(d,x)\text{Re-182g}$.

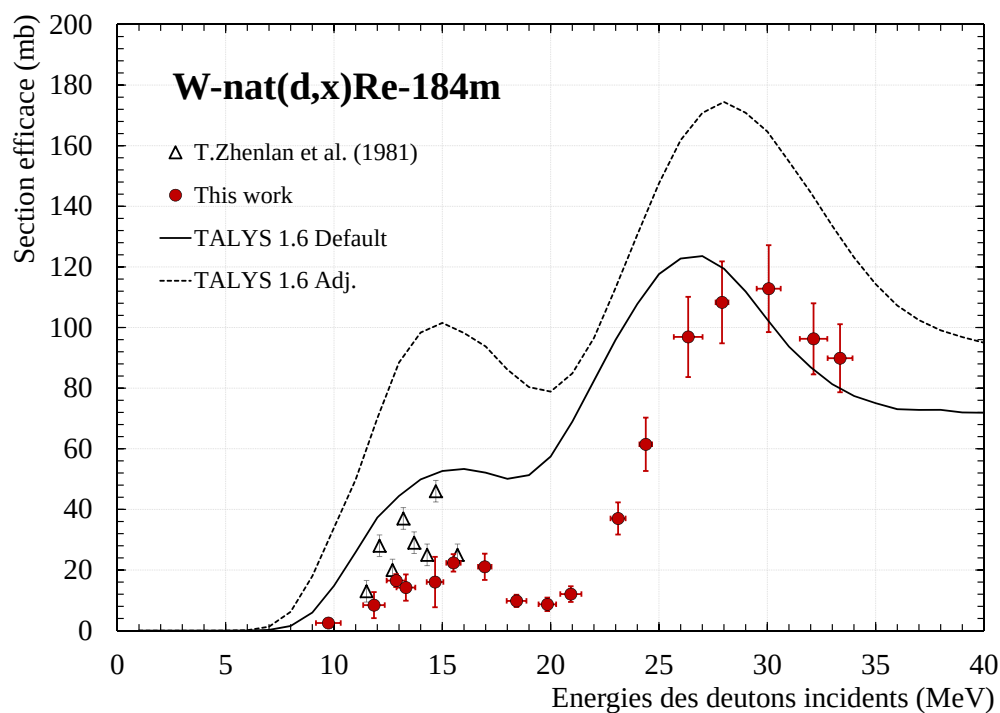


FIGURE I.3 – Section efficace de production du $Re-184m$ via la réaction $W-nat(d,x)Re-184m$.

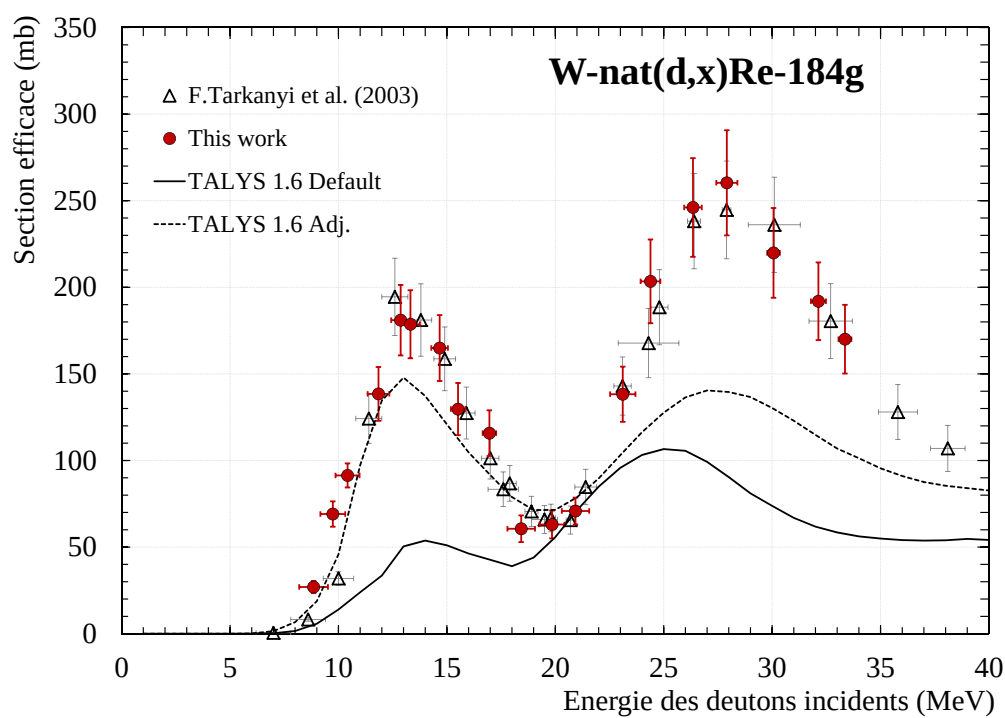


FIGURE I.4 – Section efficace de production du $Re-184g$ via la réaction $W-nat(d,x)Re-184g$.

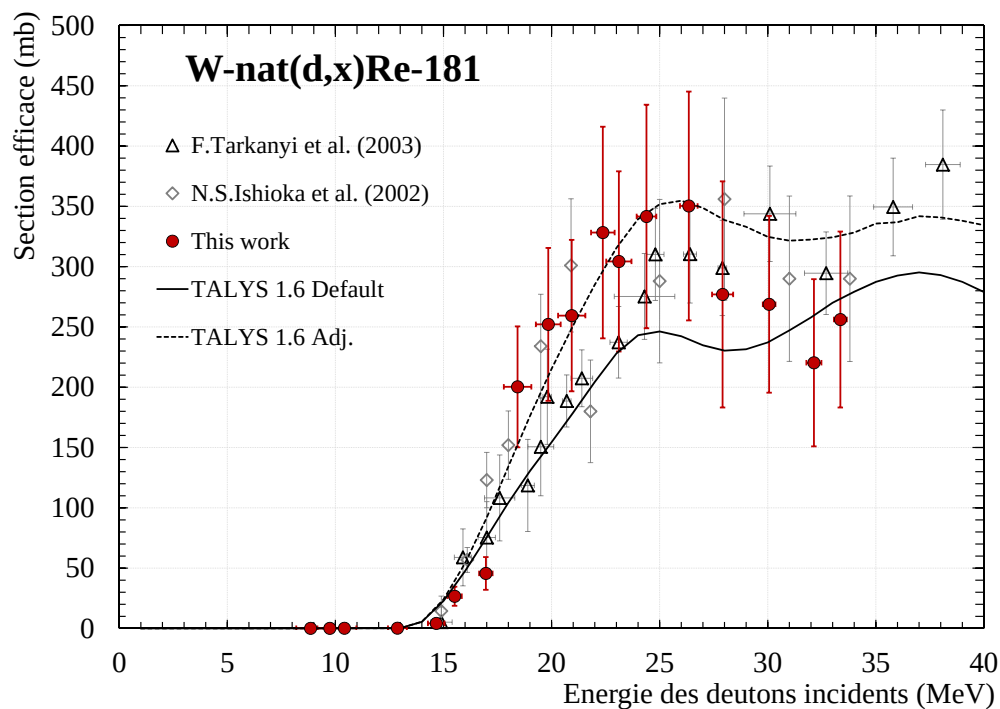


FIGURE I.5 – Section efficace de production du Re-181 via la réaction $W\text{-nat}(d,x)\text{Re-181}$ - échelle linéaire.

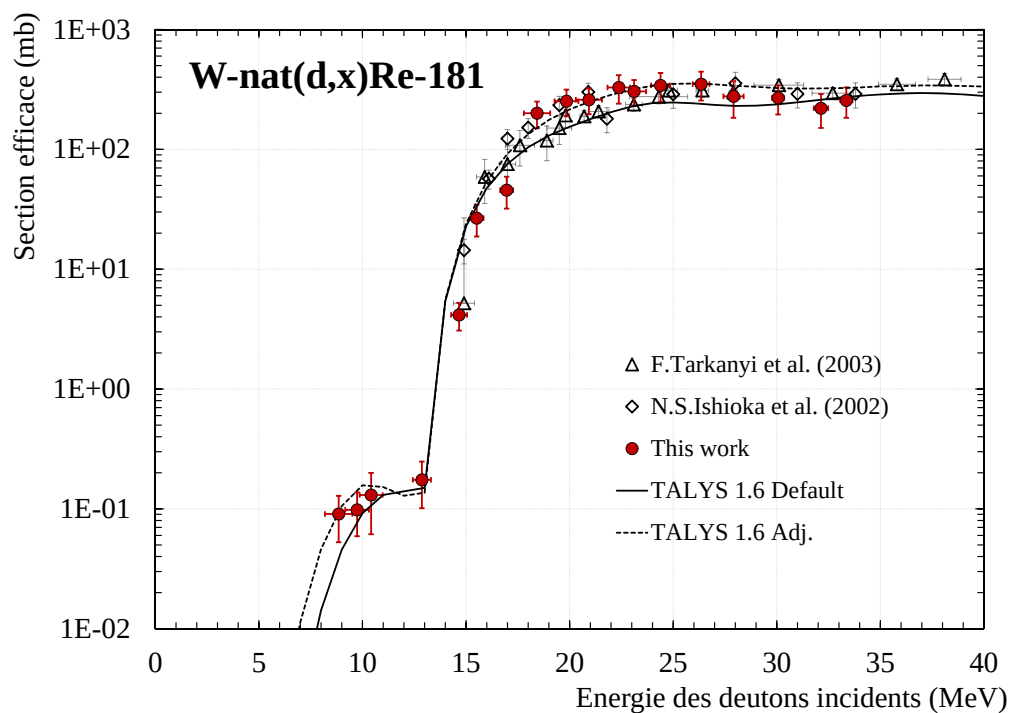


FIGURE I.6 – Section efficace de production du Re-181 via la réaction $W\text{-nat}(d,x)\text{Re-181}$ - échelle logarithmique.

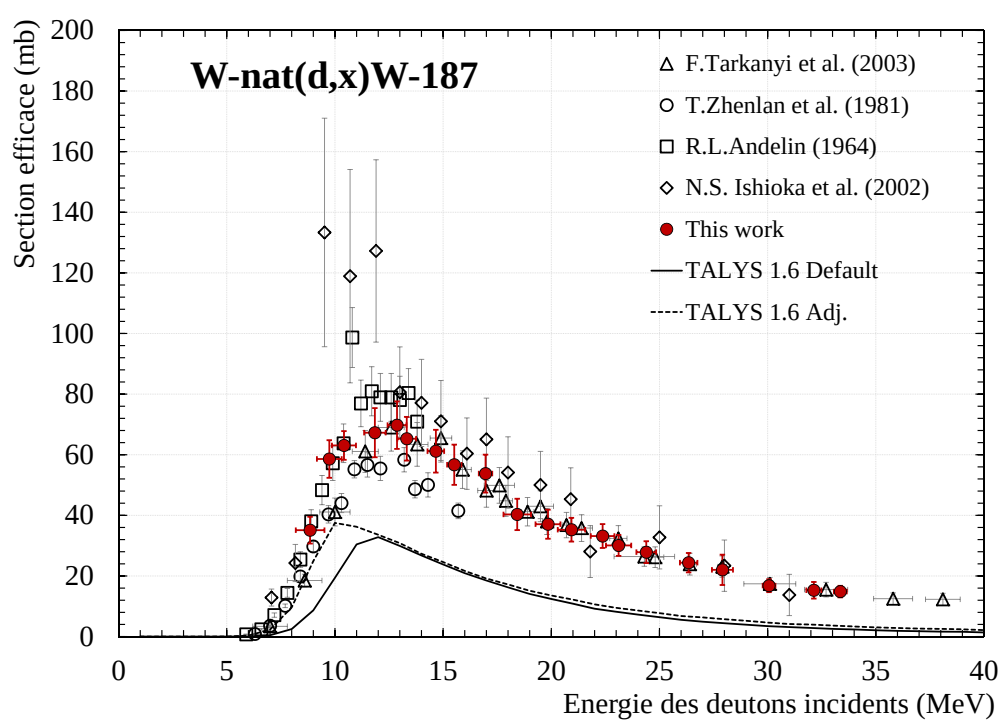


FIGURE I.7 – Section efficace de production du W-187 via la réaction $W\text{-nat}(d,x)W\text{-187}$.

Les taux de production associés au Re-186g et à ses contaminants

Radionucléide	TTY (MBq/ μ A.h)
Re-181	203.2
Re-182g	45.7
Re-183	3.1
Re-184g	3.5
Re-184m	0.3
Re-186g	8.5
W-187	28.8

TABLE J.1 – Taux de production en cible épaisse (TTY) des différents radionucléides produits, à 33.4 MeV.

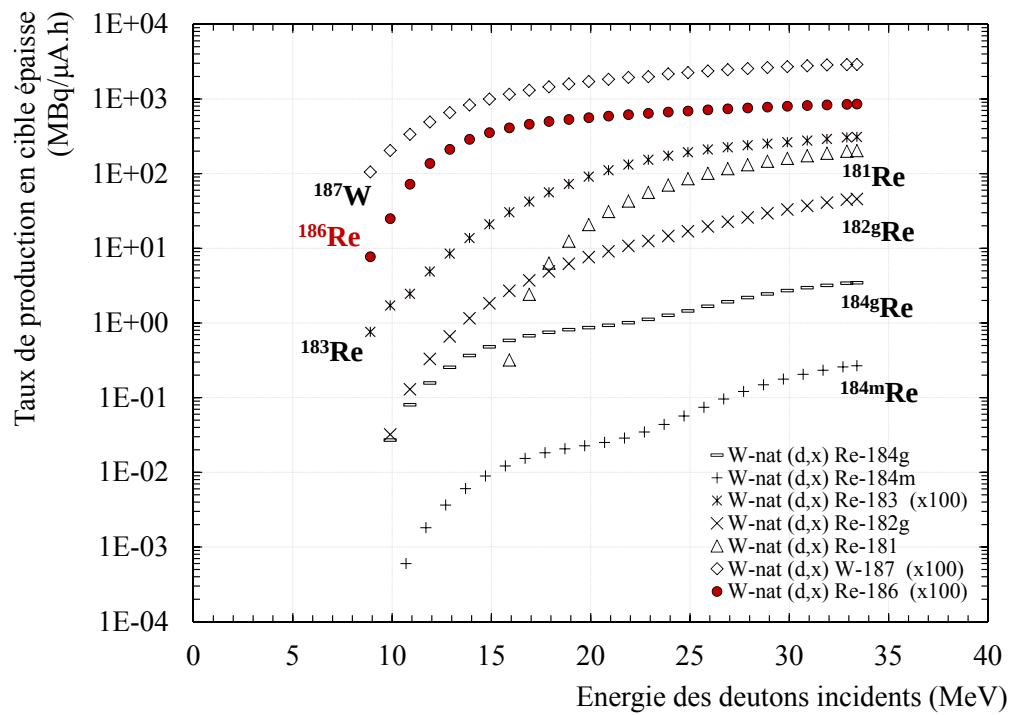


FIGURE J.1 – Taux de production en cible épaisse des radionucléides produits par la réaction $W\text{-nat}(d,x)$.

Les sections efficaces de production liées à la réaction $\text{Ti-nat}(\alpha, x)$

Energie (MeV)	σ Cr-51 (mb)
64.28 ± 0.70	7.67 ± 1.81
54.30 ± 0.95	18.78 ± 3.02
48.05 ± 1.11	27.53 ± 3.57
44.39 ± 1.25	33.58 ± 4.99
40.54 ± 1.28	37.34 ± 5.32
37.85 ± 1.43	42.80 ± 5.37
33.90 ± 1.53	51.41 ± 5.34
30.26 ± 1.71	62.02 ± 8.78
27.15 ± 1.82	94.63 ± 12.71
22.95 ± 2.05	241.05 ± 30.92

TABLE K.1 – Valeurs de section efficace de production du Cr-51 par la réaction $\text{Ti-nat}(\alpha, x)$.

Energie (MeV)	σ Cr-48 (mb)	σ Sc-44m (mb)	σ Sc-46 (mb)
64.28 ± 0.70	3.04 ± 0.41	19.54 ± 2.49	65.91 ± 8.35
54.30 ± 0.95	2.13 ± 0.26	16.78 ± 1.92	87.23 ± 9.84
48.05 ± 1.11	1.51 ± 0.19	11.21 ± 1.30	56.88 ± 6.55
44.39 ± 1.25	1.42 ± 0.25	7.31 ± 0.99	37.58 ± 5.01
40.54 ± 1.28	1.53 ± 0.20	2.61 ± 0.37	16.52 ± 1.99
37.85 ± 1.43	1.98 ± 0.25	1.21 ± 0.21	10.84 ± 1.39
33.90 ± 1.53	2.87 ± 0.31		6.55 ± 0.81
30.26 ± 1.71	2.99 ± 0.41		4.38 ± 0.71
27.15 ± 1.82	2.19 ± 0.30		2.89 ± 0.78
22.95 ± 2.05	1.45 ± 0.23		

TABLE K.2 – Valeurs de section efficace de production des radioisotopes produits par la réaction $\text{Ti-nat}(\alpha, x)$.

Energie (MeV)	σ Sc-47 (mb)	σ Sc-48 (mb)	σ V-48 (mb)
64.28 ± 0.70	19.74 ± 2.50	2.88 ± 0.55	199.63 ± 25.15
54.30 ± 0.95	16.92 ± 1.93	1.73 ± 0.36	172.84 ± 19.30
48.05 ± 1.11	15.04 ± 1.73	0.91 ± 0.16	71.48 ± 8.86
44.39 ± 1.25	14.96 ± 1.95	53.57 ± 6.95	
40.54 ± 1.28	14.04 ± 1.66	47.02 ± 5.37	
37.85 ± 1.43	13.81 ± 1.59	51.82 ± 5.95	
33.90 ± 1.53	9.01 ± 0.90	0.29 ± 0.09	62.04 ± 5.93
30.26 ± 1.71	4.86 ± 0.68	65.54 ± 8.51	
27.15 ± 1.82	1.32 ± 0.23	68.46 ± 8.60	
22.95 ± 2.05	0.17 ± 0.11	53.44 ± 6.78	

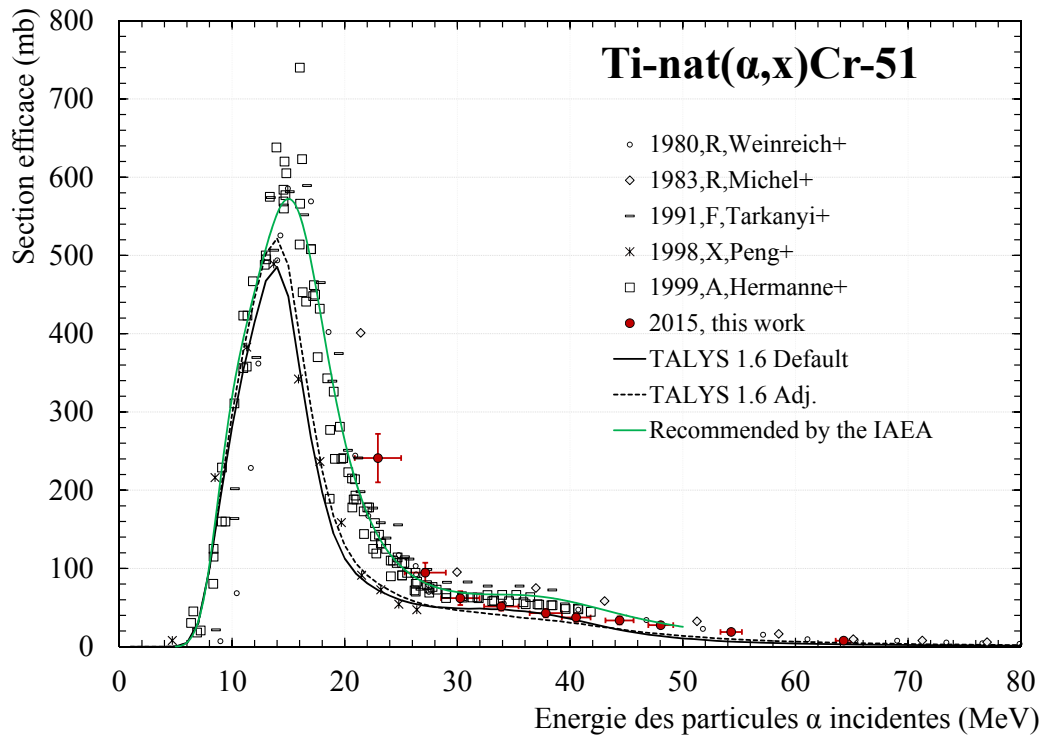


FIGURE K.1 – Section efficace de production du Cr-51 par la réaction Ti-nat(α ,x).

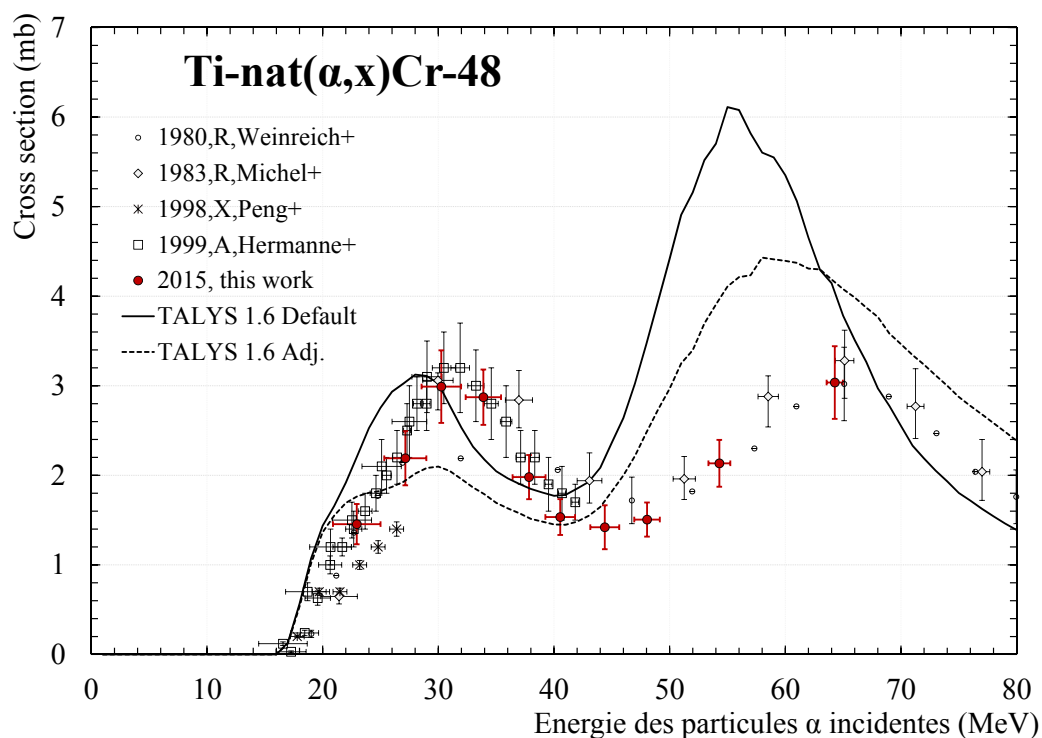


FIGURE K.2 – Section efficace de production du Cr-48 par la réaction $Ti-nat(\alpha,x)$.

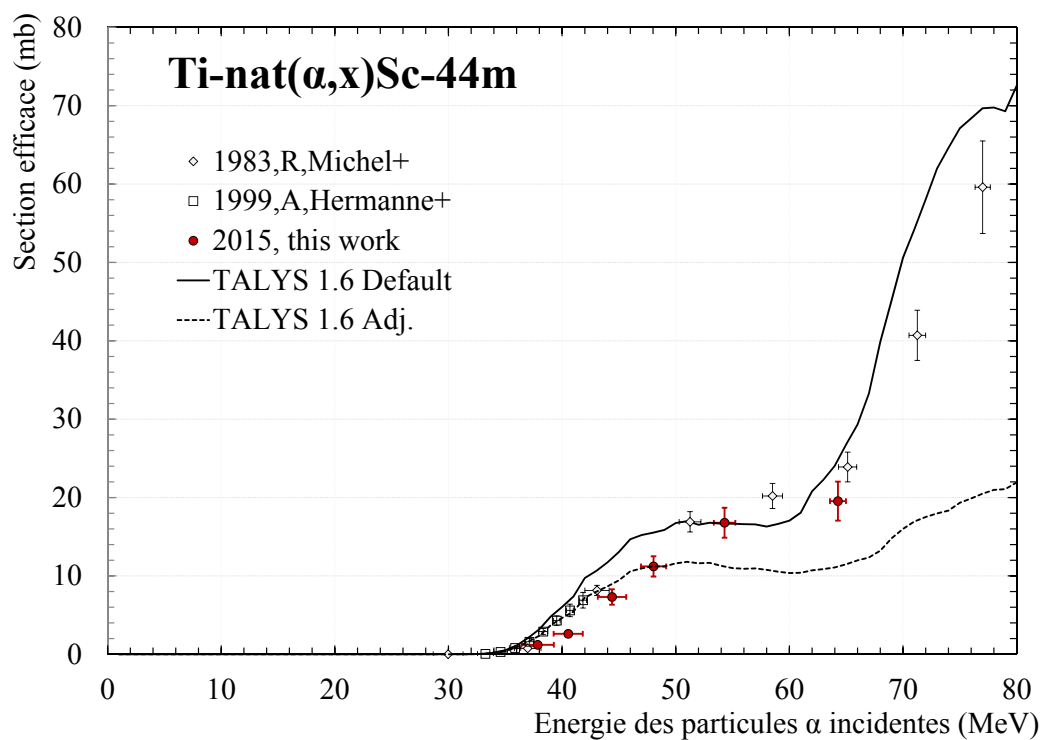


FIGURE K.3 – Section efficace de production du Sc-44m par la réaction $Ti-nat(\alpha,x)$.

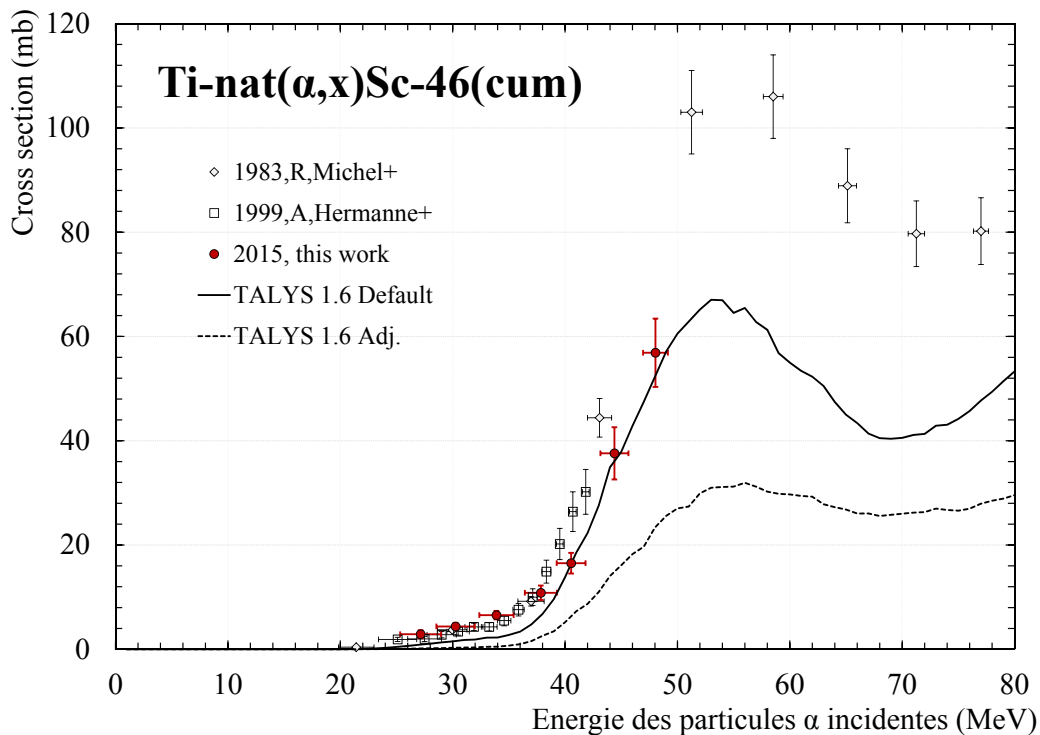


FIGURE K.4 – Section efficace de production du Sc-46 par la réaction $Ti-nat(\alpha,x)$.

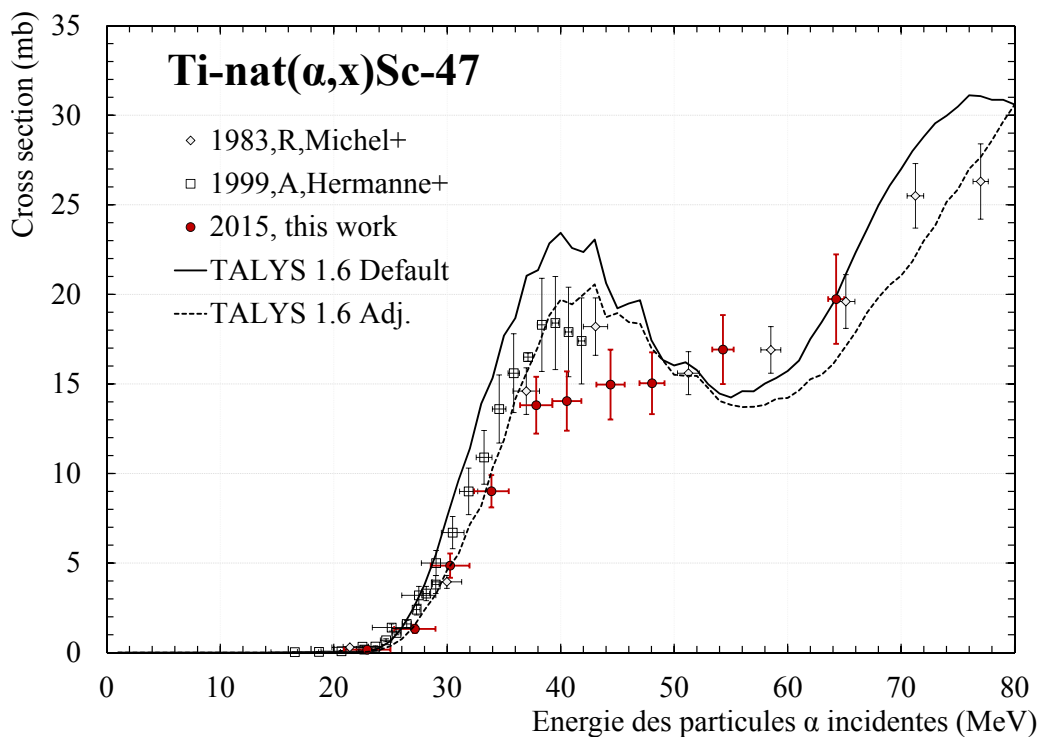


FIGURE K.5 – Section efficace de production du Sc-47 par la réaction $Ti-nat(\alpha,x)$.

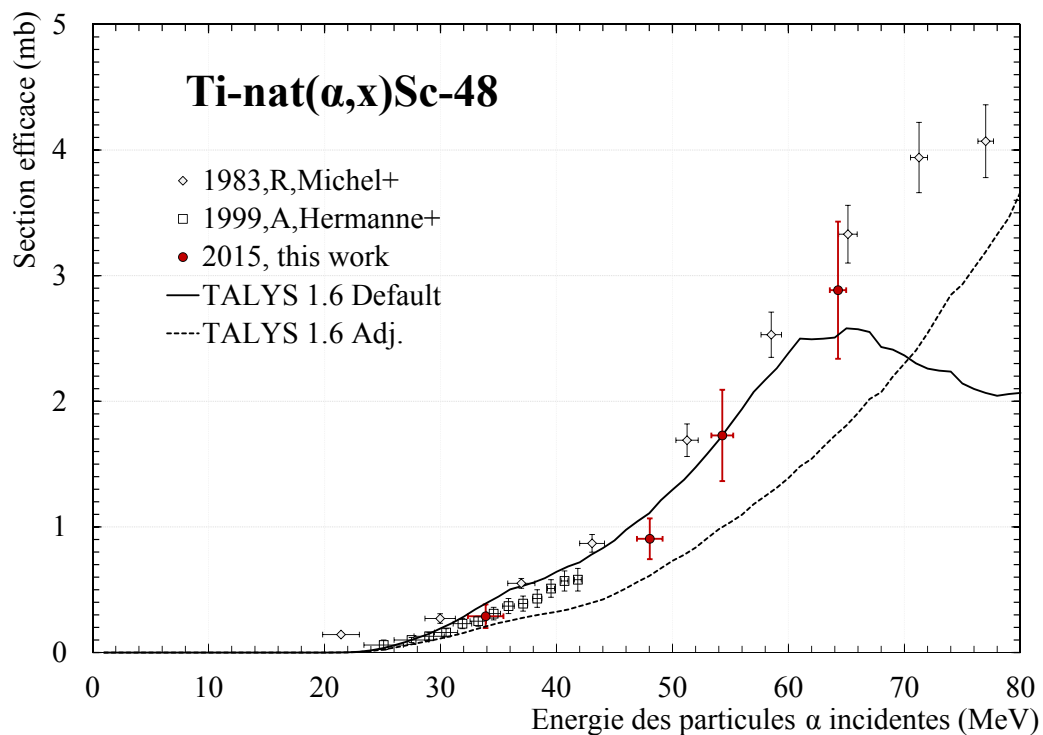


FIGURE K.6 – Section efficace de production du Sc-48 par la réaction $Ti\text{-}nat(\alpha,x)$.

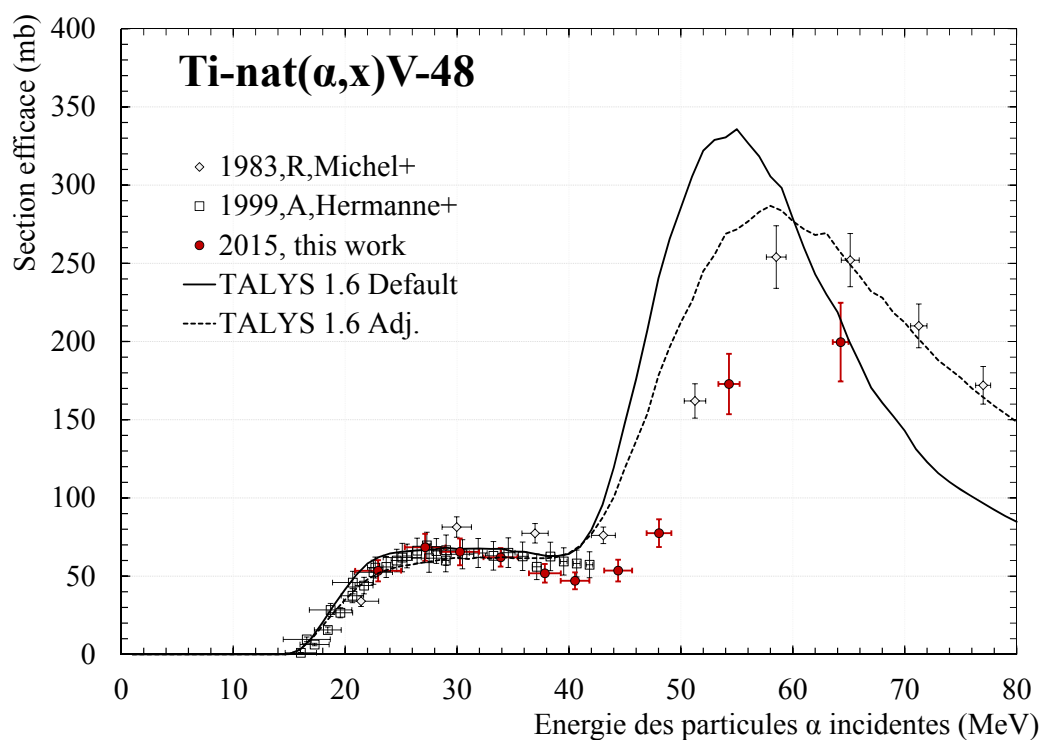


FIGURE K.7 – Section efficace de production du V-48 par la réaction $Ti\text{-}nat(\alpha,x)$.

Les sections efficaces de production des radioisotopes issus de la réaction Cd-nat(α ,x)

Energie (MeV)	σ Sn-117m (mb)
65.01 $\pm$ 0.68	5.44 $\pm$ 0.70
55.13 $\pm$ 0.93	10.82 $\pm$ 1.21
48.92 $\pm$ 1.08	17.58 $\pm$ 2.02
45.86 $\pm$ 1.16	24.16 $\pm$ 3.29
42.10 $\pm$ 1.25	40.93 $\pm$ 4.63
39.51 $\pm$ 1.37	59.07 $\pm$ 6.66
35.43 $\pm$ 1.52	81.84 $\pm$ 7.74
32.24 $\pm$ 1.61	76.89 $\pm$ 9.88
29.25 $\pm$ 1.76	49.29 $\pm$ 6.15
25.26 $\pm$ 1.93	19.28 $\pm$ 2.43

TABLE L.1 – Valeurs de section efficace de production du Sn-117m par la réaction Cd-nat(α ,x).

TABLE L.2 – Valeurs de sections efficaces de production des autres radioisotopes produits par la réaction Cd-nat(α ,x).

Energie (MeV)	σ In-109 (mb)	σ In-110g (mb)	σ In-111 (mb)
65.01 $\pm$ 0.68	44.74 $\pm$ 7.31	88.23 $\pm$ 13.14	271.38 $\pm$ 34.00
55.13 $\pm$ 0.93	8.99 $\pm$ 1.63	44.62 $\pm$ 6.04	233.57 $\pm$ 25.90
48.92 $\pm$ 1.08	8.67 $\pm$ 1.37	11.44 $\pm$ 1.59	197.33 $\pm$ 22.34
45.86 $\pm$ 1.16	8.21 $\pm$ 1.34	3.83 $\pm$ 0.61	169.51 $\pm$ 21.64
42.10 $\pm$ 1.25	6.03 $\pm$ 0.71	1.53 $\pm$ 0.61	116.65 $\pm$ 13.19
39.51 $\pm$ 1.37	5.14 $\pm$ 0.73	1.78 $\pm$ 0.27	106.31 $\pm$ 11.94
35.43 $\pm$ 1.52	2.07 $\pm$ 0.34	2.03 $\pm$ 0.29	49.91 $\pm$ 4.73
32.24 $\pm$ 1.61	1.51 $\pm$ 0.26	2.20 $\pm$ 0.35	17.11 $\pm$ 2.20
29.25 $\pm$ 1.76	3.38 $\pm$ 0.52	1.56 $\pm$ 0.26	2.77 $\pm$ 0.35
25.26 $\pm$ 1.93	11.97 $\pm$ 1.54	0.55 $\pm$ 0.08	7.57 $\pm$ 0.95

**Annexe L. Les sections efficaces de production des radioisotopes issus
242 de la réaction Cd-nat(α ,x)**

Energie (MeV)	σ In-114m (mb)	σ Cd-115g (mb)
65.01 $\pm$ 0.68	64.18 $\pm$ 8.32	5.59 $\pm$ 0.71
55.13 $\pm$ 0.93	69.40 $\pm$ 8.34	4.80 $\pm$ 0.60
48.92 $\pm$ 1.08	43.78 $\pm$ 6.17	3.77 $\pm$ 0.43
45.86 $\pm$ 1.16	33.47 $\pm$ 4.59	3.00 $\pm$ 0.45
42.10 $\pm$ 1.25	23.80 $\pm$ 2.99	2.05 $\pm$ 0.27
39.51 $\pm$ 1.37	24.99 $\pm$ 3.15	1.95 $\pm$ 0.27
35.43 $\pm$ 1.52	22.63 $\pm$ 2.37	2.15 $\pm$ 0.25
32.24 $\pm$ 1.61	16.87 $\pm$ 2.28	0.92 $\pm$ 0.13
29.25 $\pm$ 1.76	9.51 $\pm$ 1.46	
25.26 $\pm$ 1.93	4.89 $\pm$ 1.62	0.30 $\pm$ 0.05

Energie (MeV)	σ Sn-110 (mb)	σ Sn113 (cum.) (mb)
65.01 $\pm$ 0.68	78.29 $\pm$ 9.97	218.91 $\pm$ 28.25
55.13 $\pm$ 0.93	63.90 $\pm$ 7.23	214.40 $\pm$ 24.94
48.92 $\pm$ 1.08	23.68 $\pm$ 2.75	212.50 $\pm$ 25.01
45.86 $\pm$ 1.16	10.32 $\pm$ 1.38	224.67 $\pm$ 32.06
42.10 $\pm$ 1.25	2.89 $\pm$ 0.34	216.31 $\pm$ 25.30
39.51 $\pm$ 1.37	3.63 $\pm$ 0.44	220.67 $\pm$ 28.33
35.43 $\pm$ 1.52	6.71 $\pm$ 0.70	209.97 $\pm$ 21.38
32.24 $\pm$ 1.61	7.80 $\pm$ 1.03	180.53 $\pm$ 25.70
29.25 $\pm$ 1.76	7.48 $\pm$ 0.98	148.41 $\pm$ 19.00
25.26 $\pm$ 1.93	4.99 $\pm$ 0.64	183.31 $\pm$ 23.10

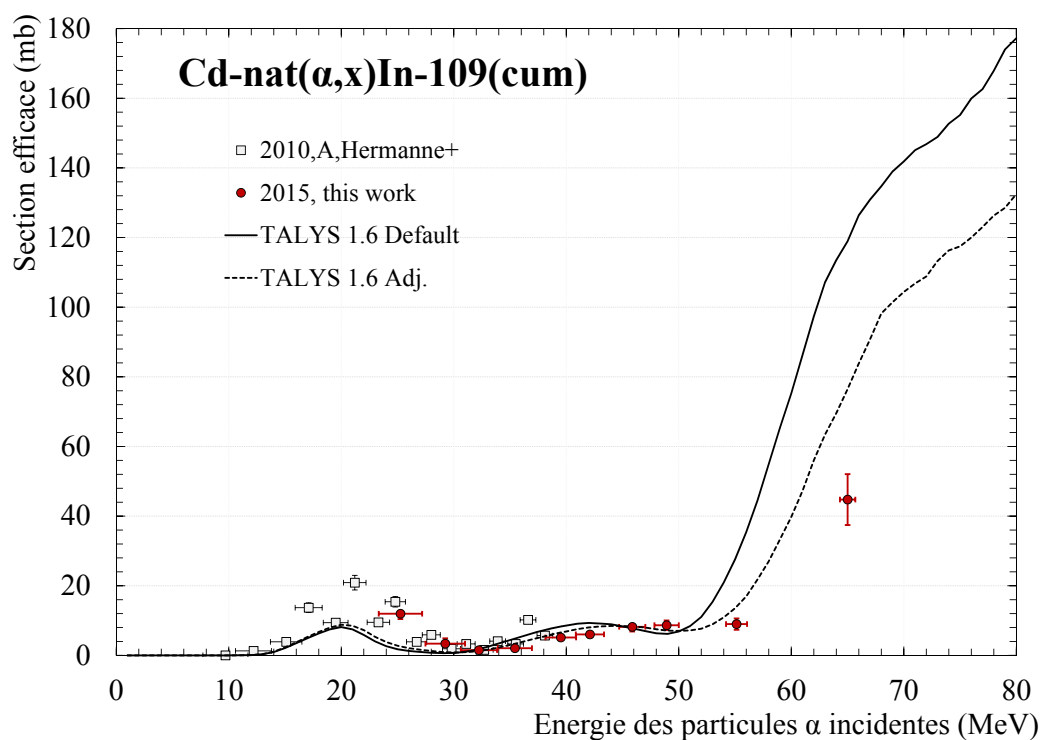


FIGURE L.1 – Section efficace de production du In-109 par la réaction $\text{Cd-nat}(\alpha, x)$.

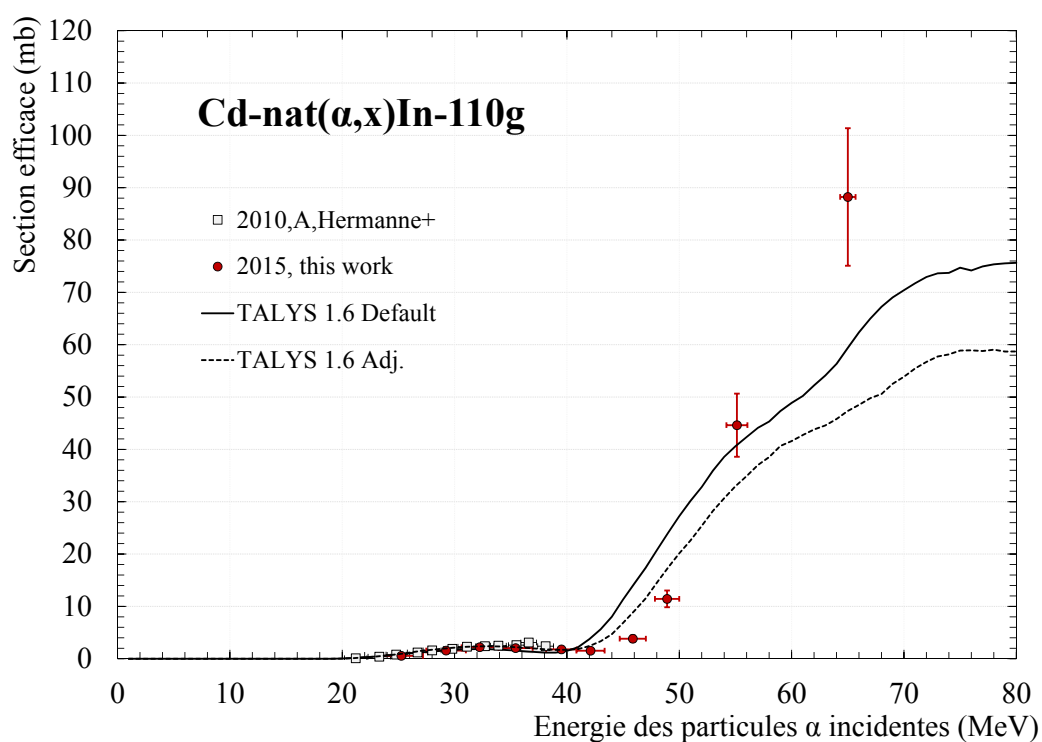


FIGURE L.2 – Section efficace de production du In-110 par la réaction $\text{Cd-nat}(\alpha, x)$.

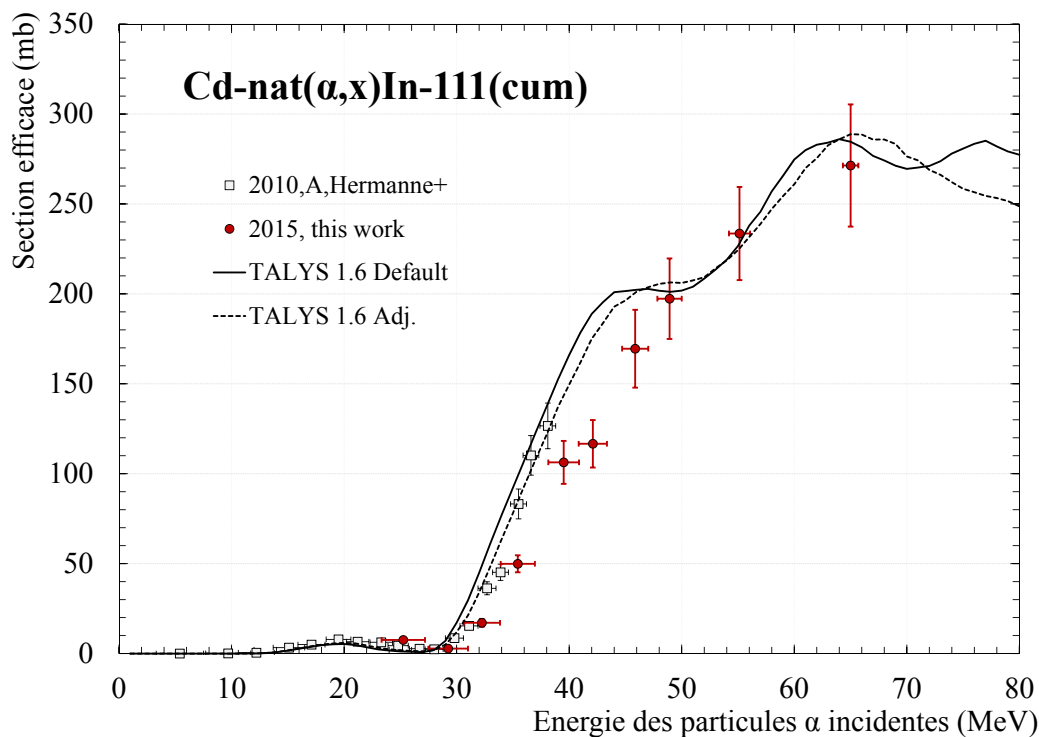


FIGURE L.3 – Section efficace de production du In-111 (cum.) par la réaction $\text{Cd-nat}(\alpha, x)$.

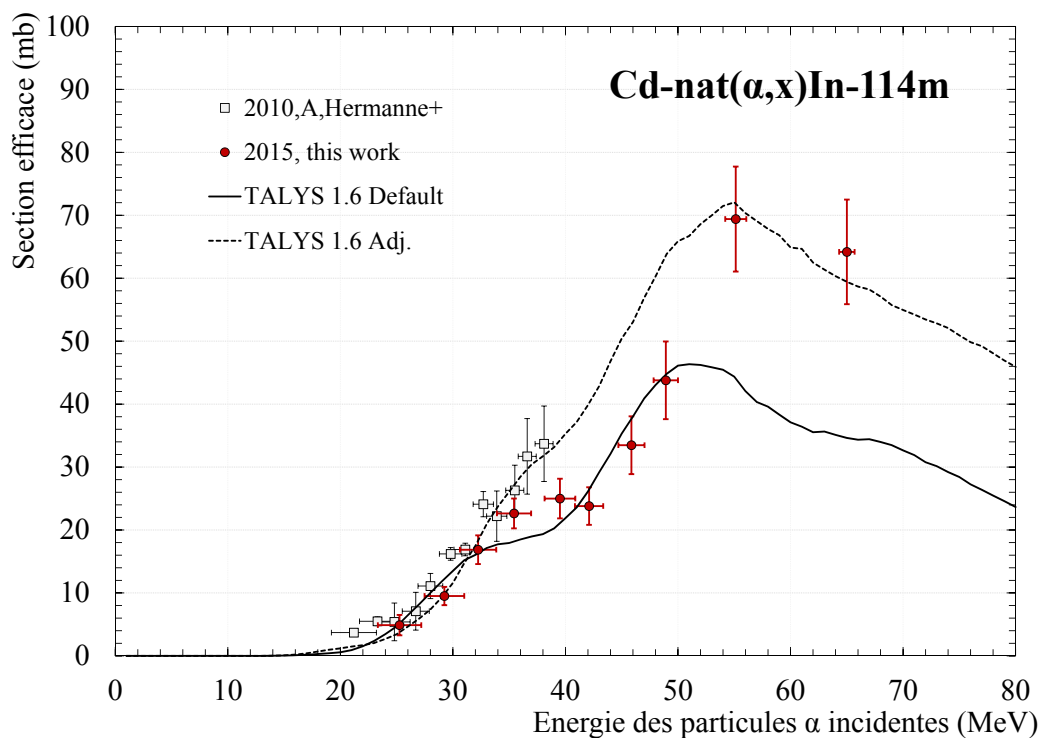


FIGURE L.4 – Section efficace de production du In-114m par la réaction $\text{Cd-nat}(\alpha, x)$.

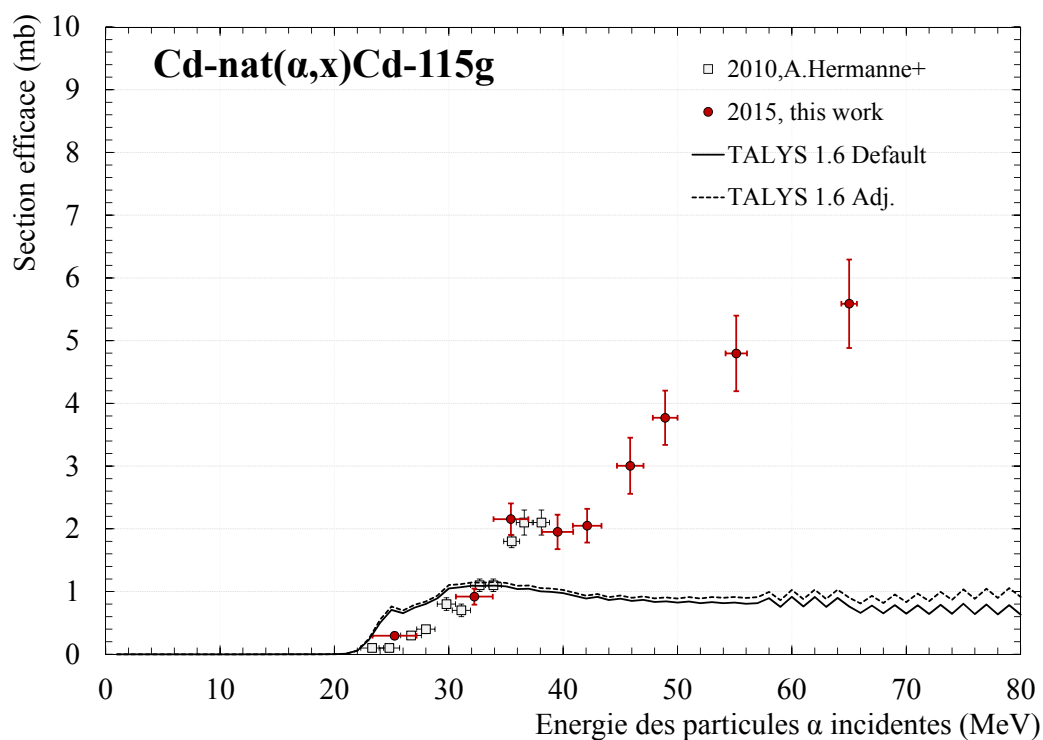


FIGURE L.5 – Section efficace de production du Cd-115g par la réaction Cd-nat(α ,x).

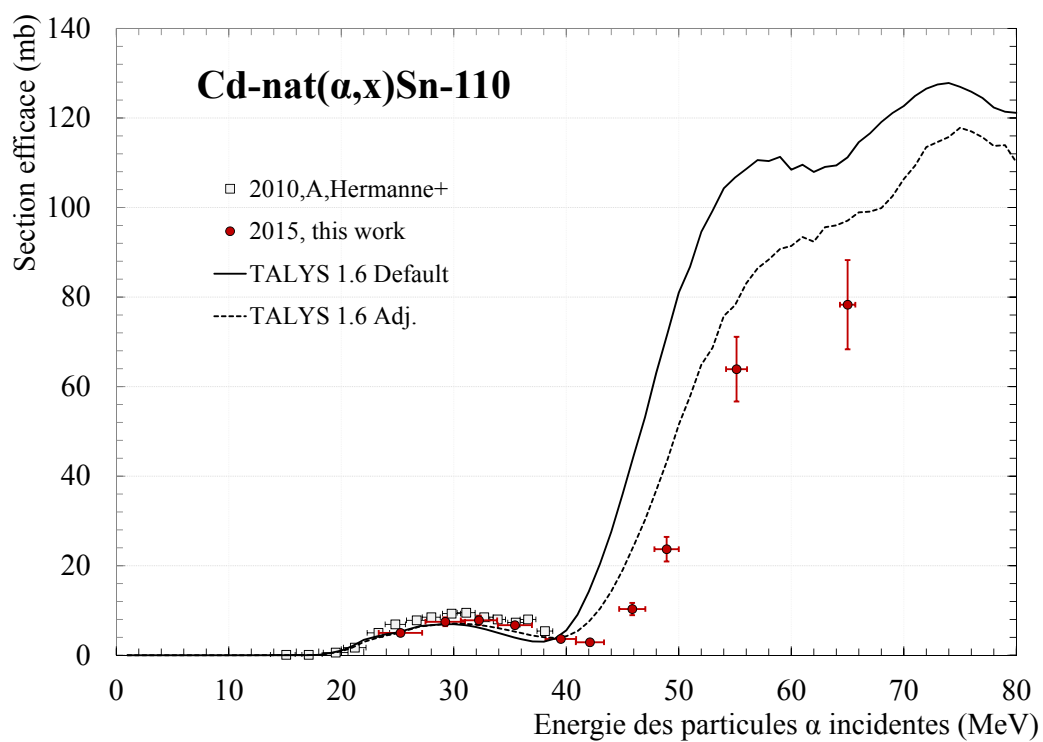


FIGURE L.6 – Section efficace de production du Sn-110 par la réaction Cd-nat(α ,x).

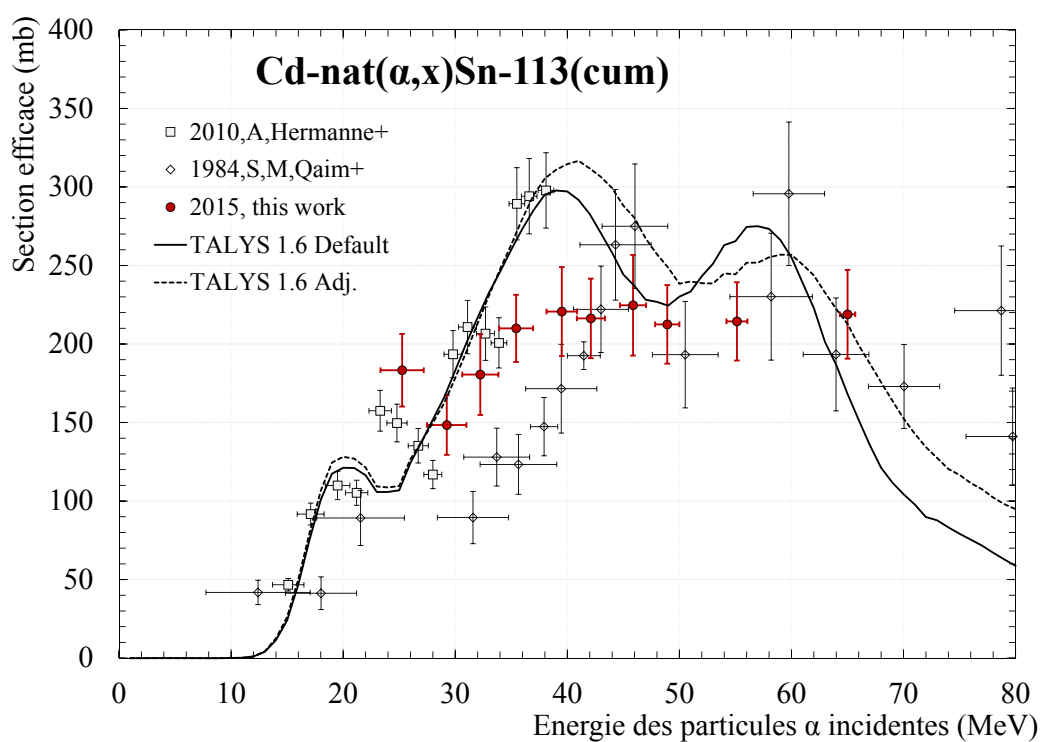


FIGURE L.7 – Section efficace de production du Sn-113 (cum.) par la réaction $\text{Cd-nat}(\alpha, x)$.

Les sections efficaces de production des radioisotopes issus de la réaction Gd-nat(d,x)

TABLE M.1 – Valeurs de sections efficaces de production d'isotopes radioactifs issus de la réaction Gd-nat(d,x).

Energie (MeV)	σ Tb-151 (mb)	σ Tb-152 (mb)	σ Tb-153 (mb)
33.34 ± 0.30		14.45 ± 1.76	150.07 ± 18.72
29.91 ± 0.42	1.74 ± 0.45	6.85 ± 0.88	113.16 ± 14.78
27.95 ± 0.30	1.89 ± 0.56	5.08 ± 0.68	108.23 ± 13.64
26.09 ± 0.52	1.84 ± 0.53	0.79 ± 0.28	48.95 ± 6.43
24.56 ± 0.40	2.13 ± 0.54		47.64 ± 6.13
23.13 ± 0.29	1.66 ± 0.39	0.67 ± 0.21	23.38 ± 3.15
21.82 ± 0.64	1.03 ± 0.33	0.99 ± 0.22	18.53 ± 2.56
18.36 ± 0.46		1.85 ± 0.32	7.92 ± 1.18
16.16 ± 0.65		1.79 ± 0.29	3.75 ± 0.56
14.43 ± 0.73		1.65 ± 0.24	0.80 ± 0.15
12.36 ± 0.66			
10.55 ± 0.93		0.61 ± 0.06	0.32 ± 0.08

248 **Annexe M. Les sections efficaces de production des radioisotopes
issus de la réaction Gd-nat(d,x)**

Energie (MeV)	σ Tb-154m1 (ind.) (mb)	σ Tb-154m2 (ind.) (mb)
33.34 ± 0.30	247.59 ± 42.10	21.28 ± 2.96
29.91 ± 0.42	216.18 ± 36.56	18.49 ± 2.59
27.95 ± 0.30	223.77 ± 33.49	18.89 ± 2.54
26.09 ± 0.52	170.12 ± 28.71	14.25 ± 2.17
24.56 ± 0.40	187.55 ± 26.69	15.07 ± 2.15
23.13 ± 0.29	161.63 ± 25.95	11.89 ± 1.70
21.82 ± 0.64	140.99 ± 23.15	9.67 ± 1.47
18.36 ± 0.46	92.24 ± 15.74	5.63 ± 0.99
16.16 ± 0.65	57.13 ± 8.11	3.45 ± 0.66
14.43 ± 0.73	25.18 ± 3.65	1.49 ± 0.35
12.36 ± 0.66	9.28 ± 1.78	0.74 ± 0.27
10.55 ± 0.93	6.38 ± 0.95	0.60 ± 0.21

Energie (MeV)	σ Tb-155 (mb)	σ Tb-156g (mb)	σ Tb-160 (mb)
33.34 ± 0.30	273.90 ± 32.58	318.59 ± 37.62	13.81 ± 1.78
29.91 ± 0.42	295.61 ± 35.79	304.59 ± 36.94	16.83 ± 2.15
27.95 ± 0.30	316.92 ± 42.49	297.45 ± 40.80	18.95 ± 2.60
26.09 ± 0.52	310.90 ± 38.47	259.32 ± 31.83	23.02 ± 3.14
24.56 ± 0.40	317.67 ± 44.25	249.08 ± 34.69	24.24 ± 3.33
23.13 ± 0.29	264.73 ± 31.67	234.17 ± 27.60	26.24 ± 3.21
21.82 ± 0.64	237.45 ± 28.51	226.10 ± 27.06	29.21 ± 3.64
18.36 ± 0.46	221.67 ± 29.01	264.27 ± 34.34	48.68 ± 6.41
16.16 ± 0.65	177.61 ± 22.47	213.29 ± 27.79	52.97 ± 6.35
14.43 ± 0.73	139.04 ± 20.00	187.66 ± 26.02	77.30 ± 9.36
12.36 ± 0.66	86.96 ± 11.71	117.44 ± 15.39	127.12 ± 16.66
10.55 ± 0.93	61.90 ± 4.98	88.65 ± 6.79	88.85 ± 7.12

Energie (MeV)	σ Gd-153 (cum.) (mb)	σ Gd-159 (mb)
33.34 ± 0.30	160.96 ± 31.23	70.93 ± 11.67
29.91 ± 0.42	118.67 ± 22.96	67.29 ± 11.11
27.95 ± 0.30	110.41 ± 21.65	69.90 ± 11.28
26.09 ± 0.52	47.95 ± 9.61	54.60 ± 9.30
24.56 ± 0.40	50.78 ± 10.61	59.19 ± 9.70
23.13 ± 0.29	24.92 ± 5.10	45.50 ± 7.52
21.82 ± 0.64	18.00 ± 3.60	42.63 ± 7.10
18.36 ± 0.46	8.18 ± 1.97	48.15 ± 8.39
16.16 ± 0.65	5.07 ± 1.30	47.23 ± 7.67
14.43 ± 0.73		52.90 ± 8.39
12.36 ± 0.66		61.30 ± 10.56
10.55 ± 0.93		46.20 ± 6.16

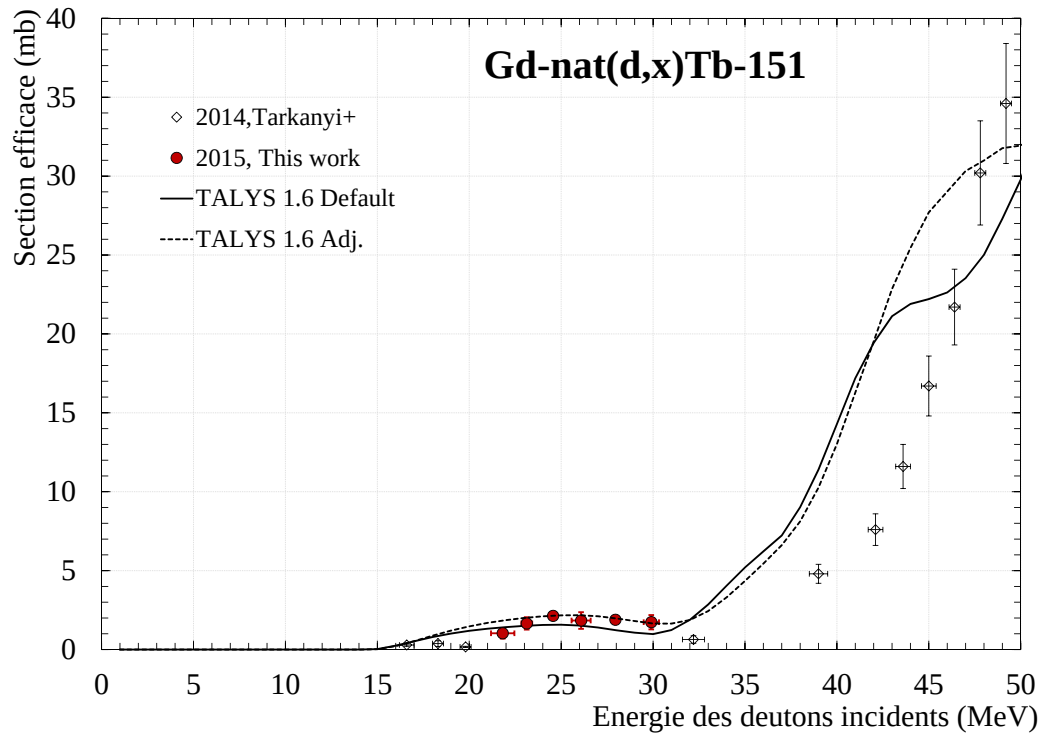


FIGURE M.1 – Section efficace de production du $Tb\text{-}151$ par la réaction $Gd\text{-}nat(d,x)$

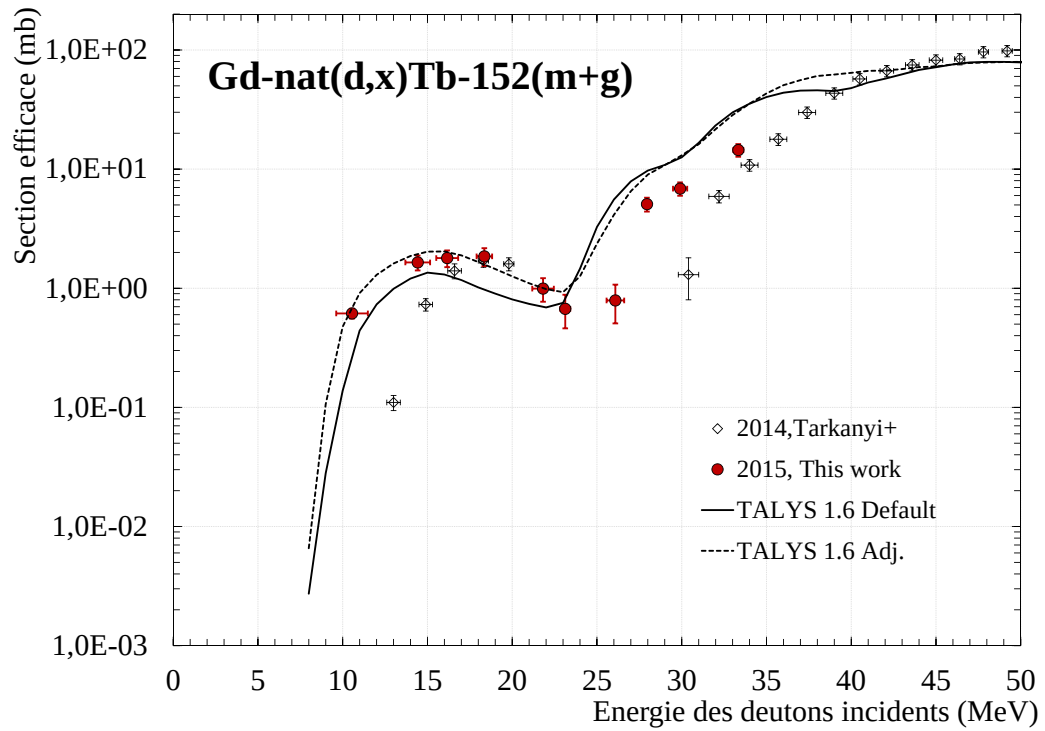


FIGURE M.2 – Section efficace de production du $Tb\text{-}152$ par la réaction $Gd\text{-}nat(d,x)$.

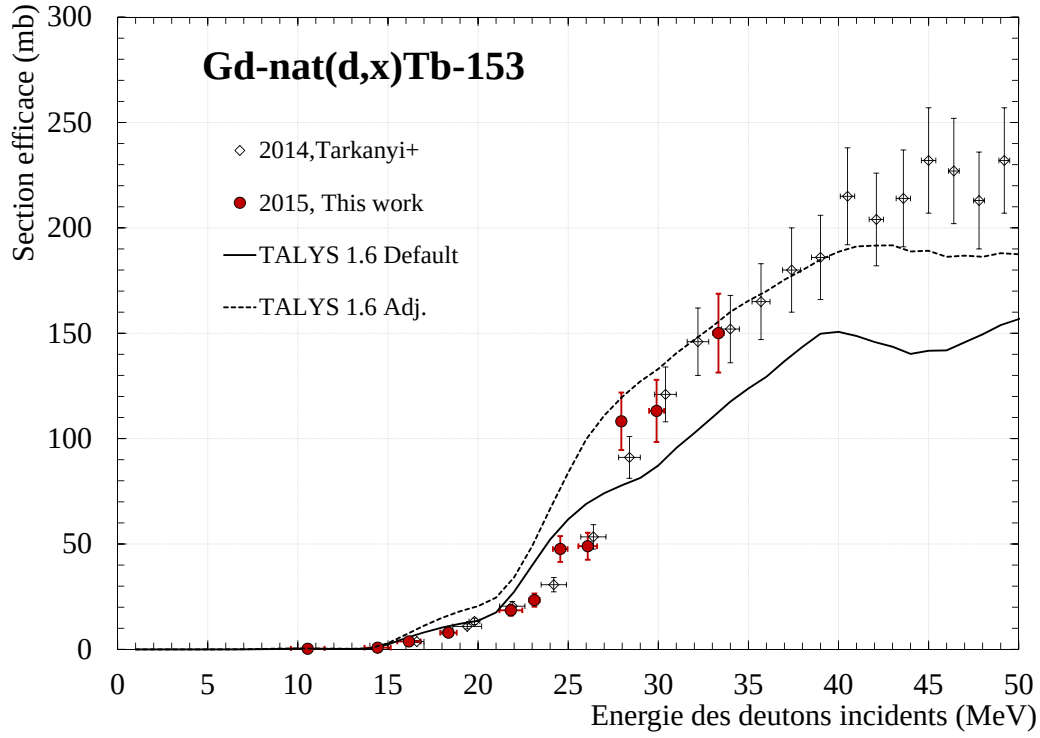


FIGURE M.3 – Section efficace de production du $Tb\text{-}153$ par la réaction $Gd\text{-nat}(d,x)$ - échelle linéaire.

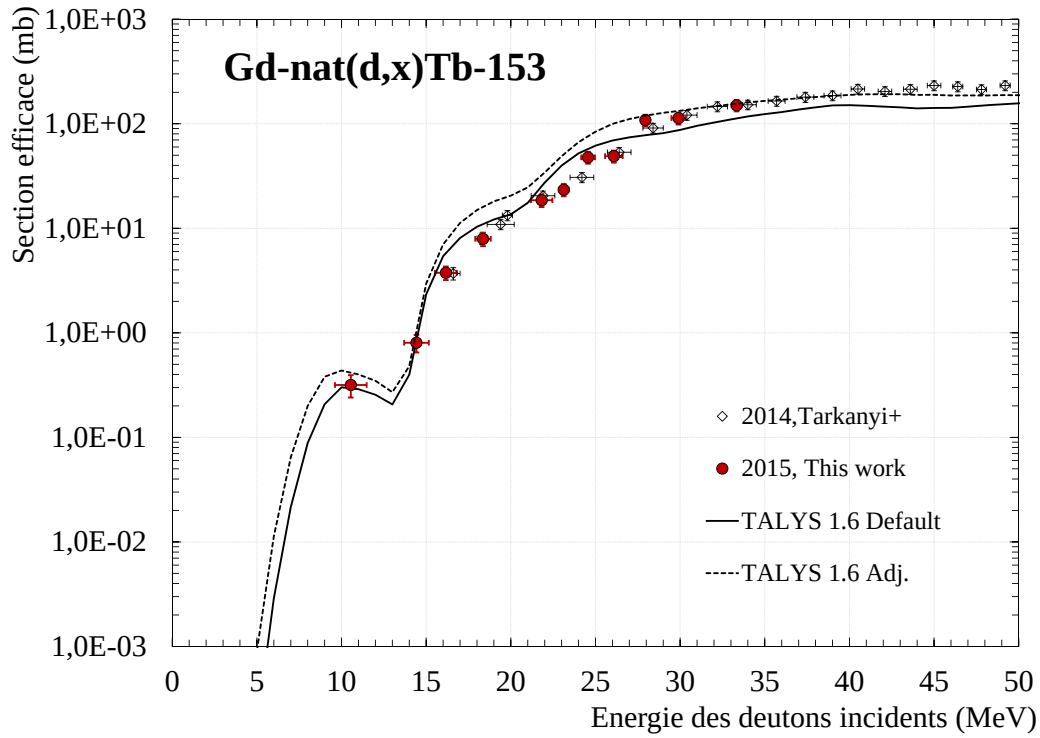


FIGURE M.4 – Section efficace de production du $Tb\text{-}153$ par la réaction $Gd\text{-nat}(d,x)$ - échelle logarithmique.

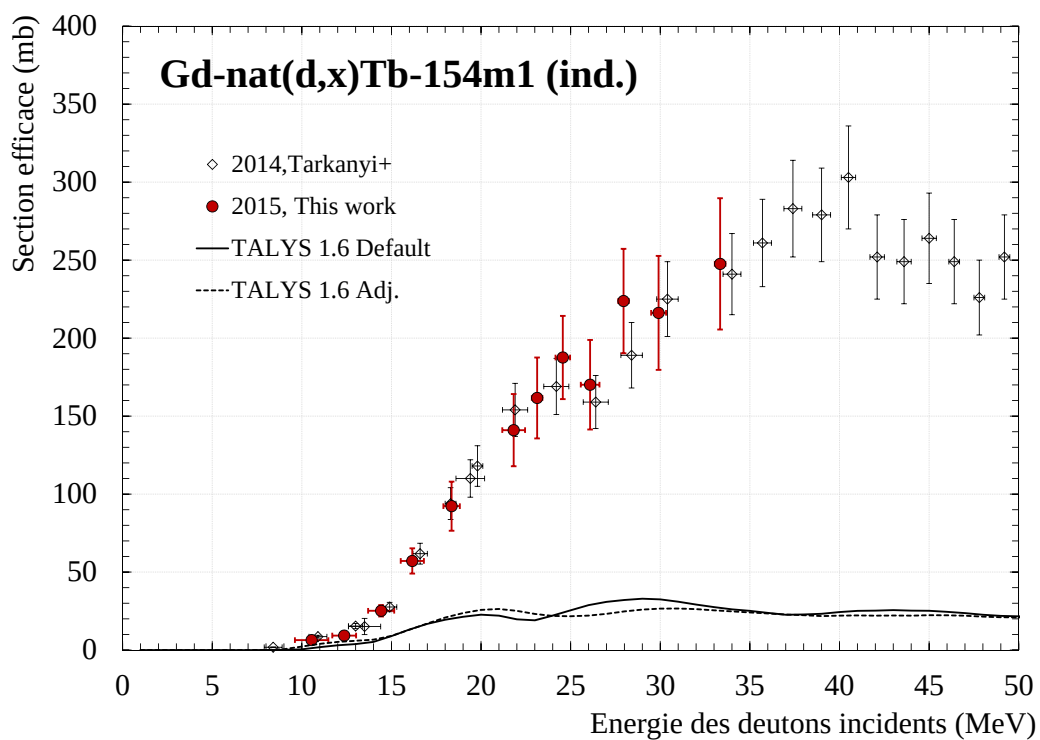


FIGURE M.5 – Section efficace de production du Tb-154m1 par la réaction Gd-nat(d,x).

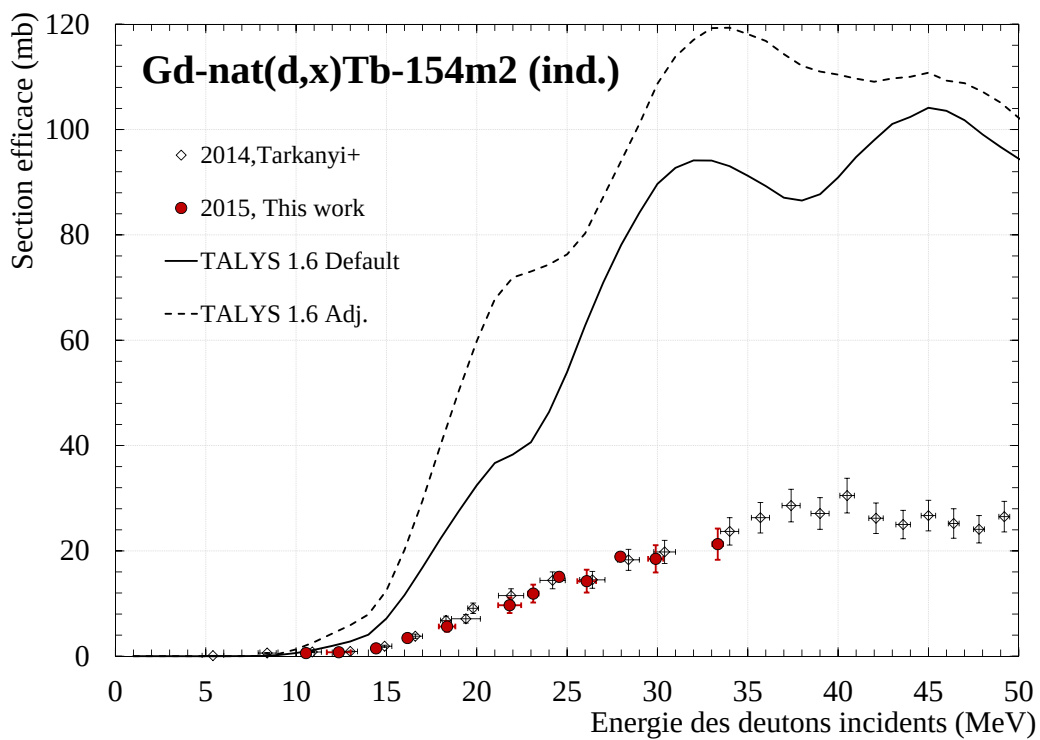


FIGURE M.6 – Section efficace de production du Tb-154m2 par la réaction Gd-nat(d,x).

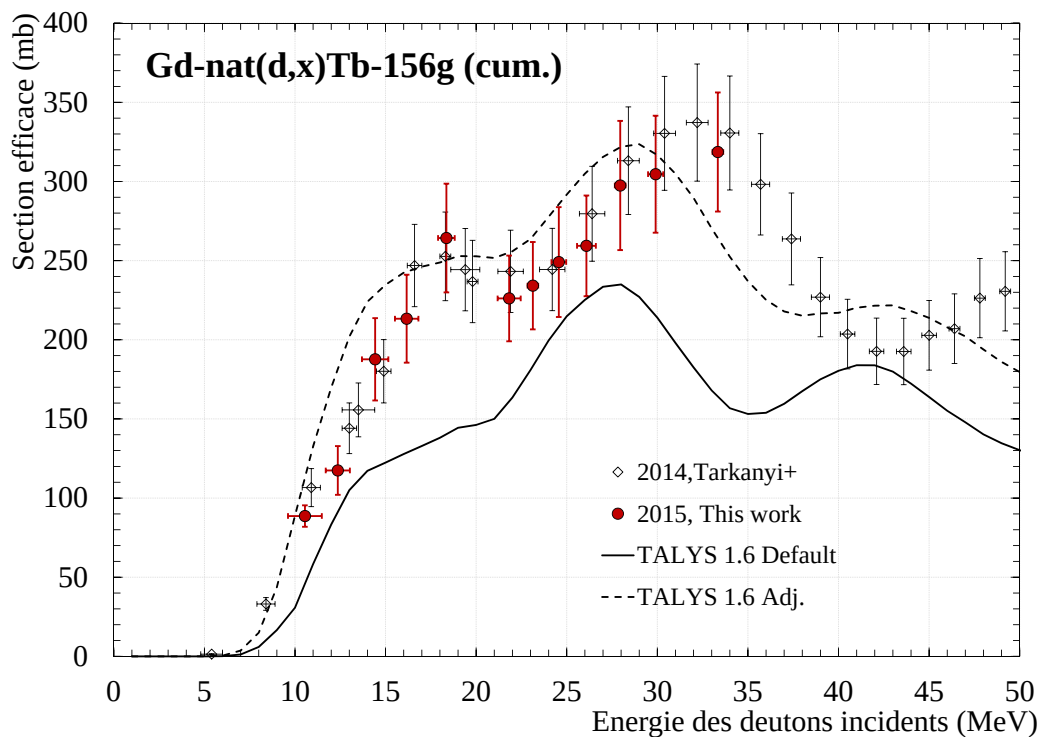


FIGURE M.7 – Section efficace de production du Tb-156 par la réaction Gd-nat(d,x).

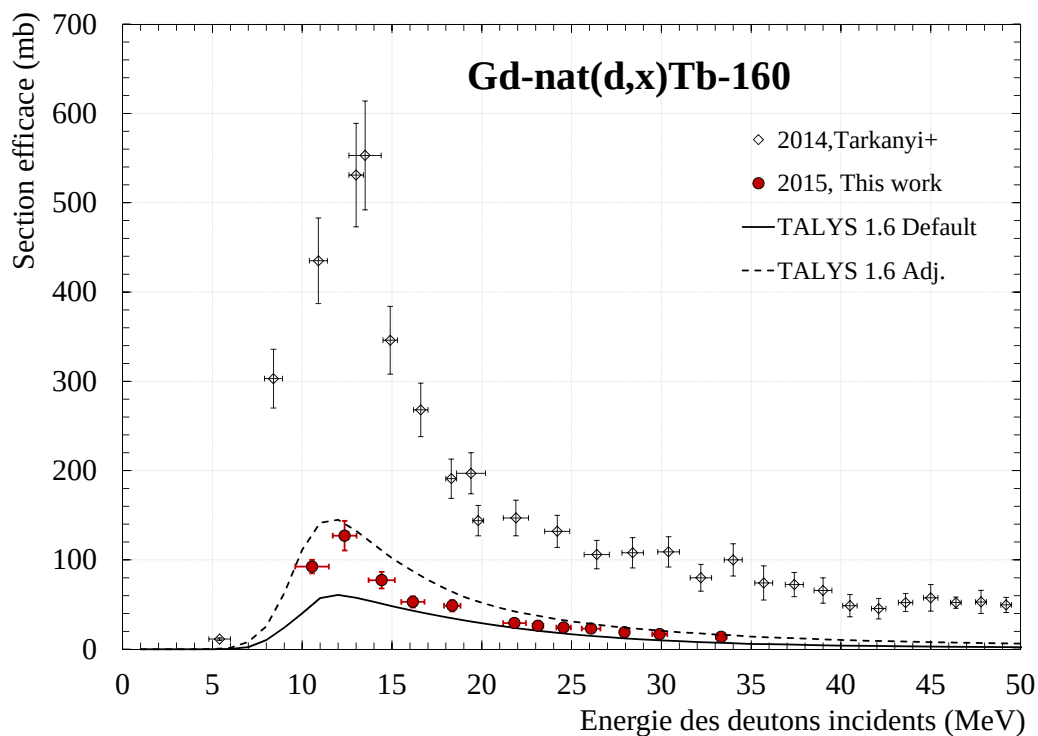


FIGURE M.8 – Section efficace de production du Tb-160 par la réaction Gd-nat(d,x).

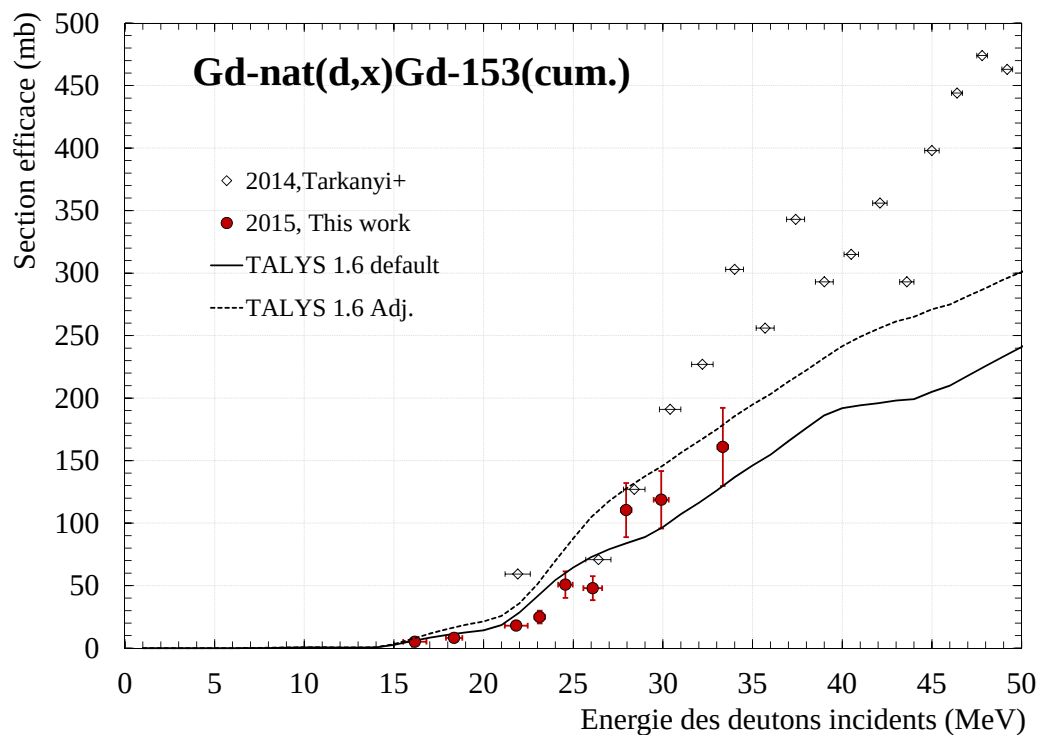


FIGURE M.9 – Section efficace de production du $Gd-153$ par la réaction $Gd-nat(d,x)$.

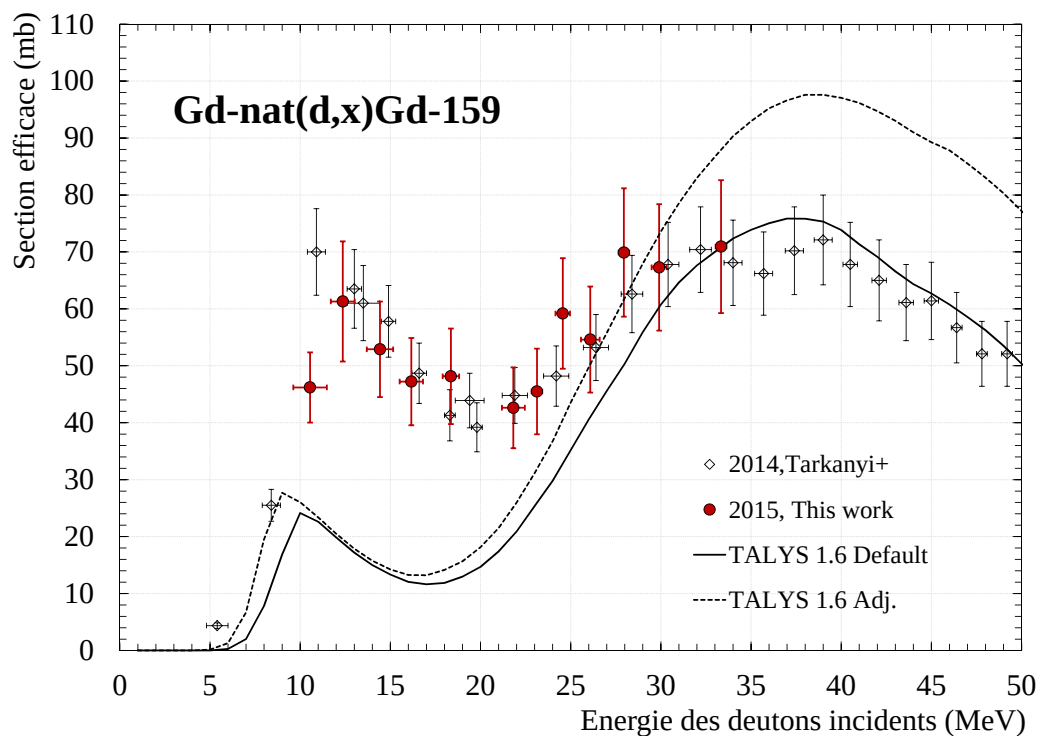


FIGURE M.10 – Section efficace de production du $Gd-159$ par la réaction $Gd-nat(d,x)$.

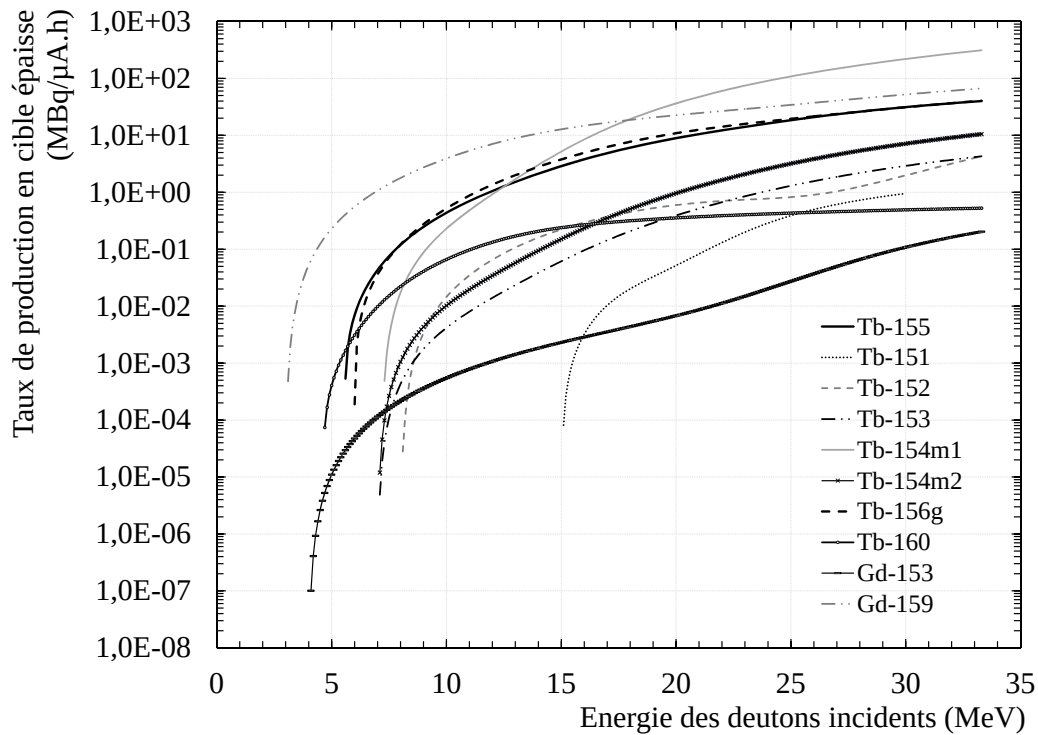


FIGURE M.11 – Taux de production (EOB) en cible épaisse des radioisotopes produits par la réaction $Gd\text{-nat}(d,x)$.

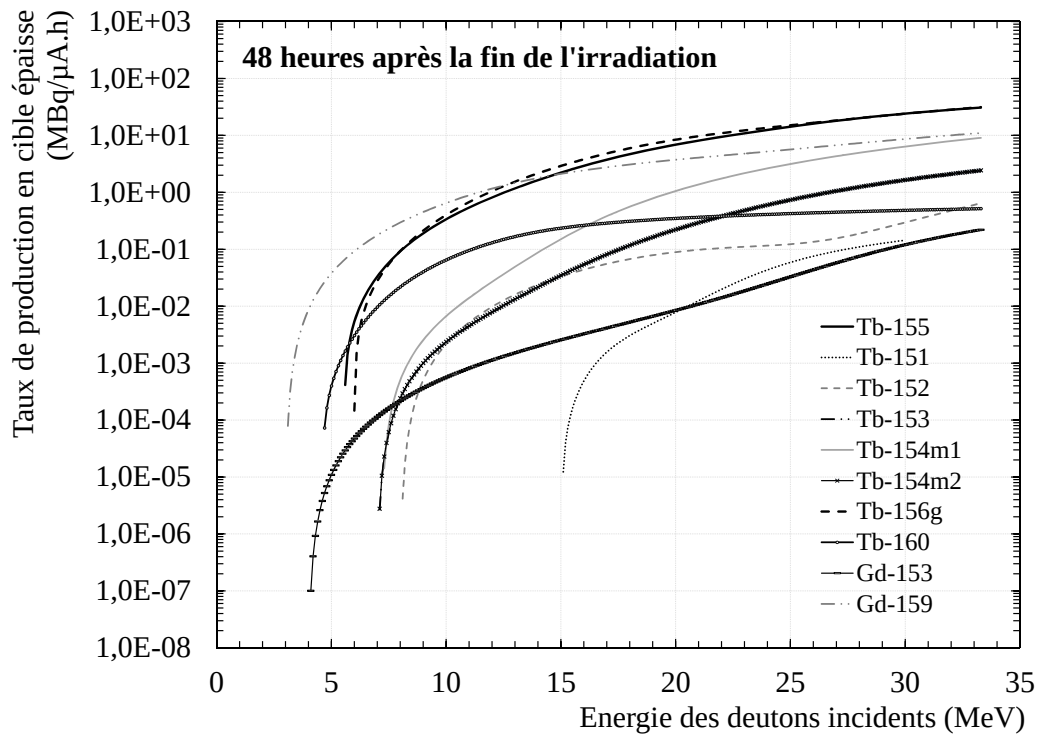


FIGURE M.12 – Taux de production en cible épaisse des radioisotopes produits par la réaction $Gd\text{-nat}(d,x)$ après 2 jours de décroissance.

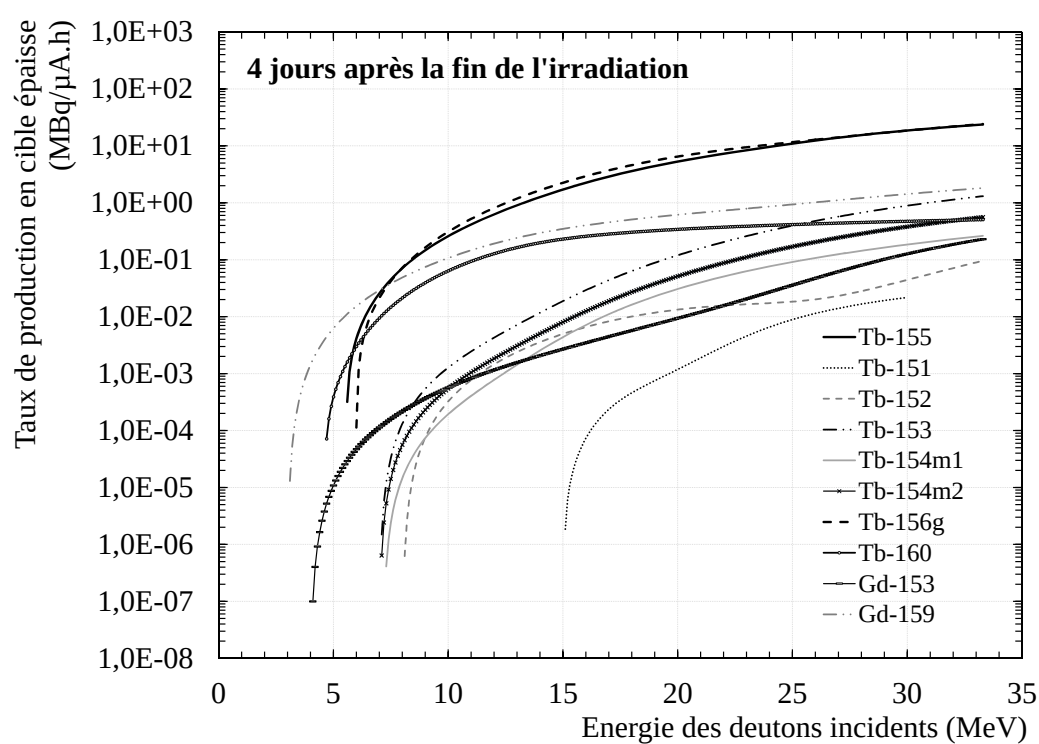


FIGURE M.13 – Taux de production en cible épaisse des radioisotopes produits par la réaction $Gd-nat(d,x)$ après 4 jours de décroissance.

Les valeurs expérimentales de sections efficaces des réactions Th-232(p,x)Pa-230,Ac-225,Th-227 et Th-232(d,4n)Pa-230

Energie (MeV)	σ Pa-230 (mb)	σ Th-227 (mb)	σ Ac-225 (mb)
17.81 ± 1.18	104.60 ± 13.93		
20.08 ± 1.07	311.85 ± 41.59		
25.53 ± 0.79	175.01 ± 23.48		
30.19 ± 0.56	67.11 ± 8.88		
36.92 ± 0.93	38.15 ± 5.12		
41.06 ± 0.79	33.71 ± 4.53		1.09 ± 0.73
45.92 ± 0.56	27.39 ± 3.70	8.31 ± 1.39	4.14 ± 0.81
57.68 ± 1.03	20.00 ± 2.97	35.22 ± 4.99	7.23 ± 1.54
70.12 ± 0.53	14.35 ± 2.12	47.63 ± 5.66	6.13 ± 1.52

TABLE N.1 – Valeurs de section efficace expérimentales pour les réactions Th-232(p,x)Pa-230,Th-227 et Ac-225.

**Annexe N. Les valeurs expérimentales de sections efficaces des
258réactions Th-232(p,x)Pa-230,Ac-225,Th-227 et Th-232(d,4n)Pa-230**

Energie (MeV)	σ Pa-230 (mb)
16.60 ± 0.69	0.91 ± 0.23
19.61 ± 0.39	7.18 ± 1.16
21.47 ± 0.32	56.22 ± 8.60
22.98 ± 0.46	235.50 ± 35.49
23.43 ± 0.52	251.86 ± 37.81
25.23 ± 0.45	296.05 ± 45.13
26.74 ± 0.51	263.19 ± 40.04
27.79 ± 0.33	235.44 ± 36.75
28.33 ± 0.38	203.23 ± 30.53
29.88 ± 0.32	151.86 ± 22.81
31.00 ± 0.39	139.12 ± 21.53
32.00 ± 0.37	116.45 ± 17.98
33.10 ± 0.32	104.43 ± 16.28

TABLE N.2 – Valeurs de section efficace expérimentales pour la réaction Th-232(d,4n)Pa-230.

Les sections efficaces de production du Pa-232 et Pa-233 issus des réactions Th-232(p,xn)et Th-232(d,xn)

Energie (MeV)	σ Pa-232 (mb)
11.05 ± 1.78	7.29 ± 0.71
14.38 ± 1.41	10.62 ± 1.02
17.81 ± 1.18	19.95 ± 2.00
20.08 ± 1.07	16.56 ± 1.94
25.53 ± 0.79	14.56 ± 1.55
30.19 ± 0.56	11.35 ± 1.17
36.92 ± 0.93	7.52 ± 1.92
41.06 ± 0.79	7.74 ± 2.65
45.92 ± 0.56	6.28 ± 3.57
57.68 ± 1.03	5.11 ± 0.80
70.12 ± 0.53	4.13 ± 0.59

TABLE O.1 – Valeurs de section efficace expérimentales pour la réaction $Th-232(p,n)Pa-232$.

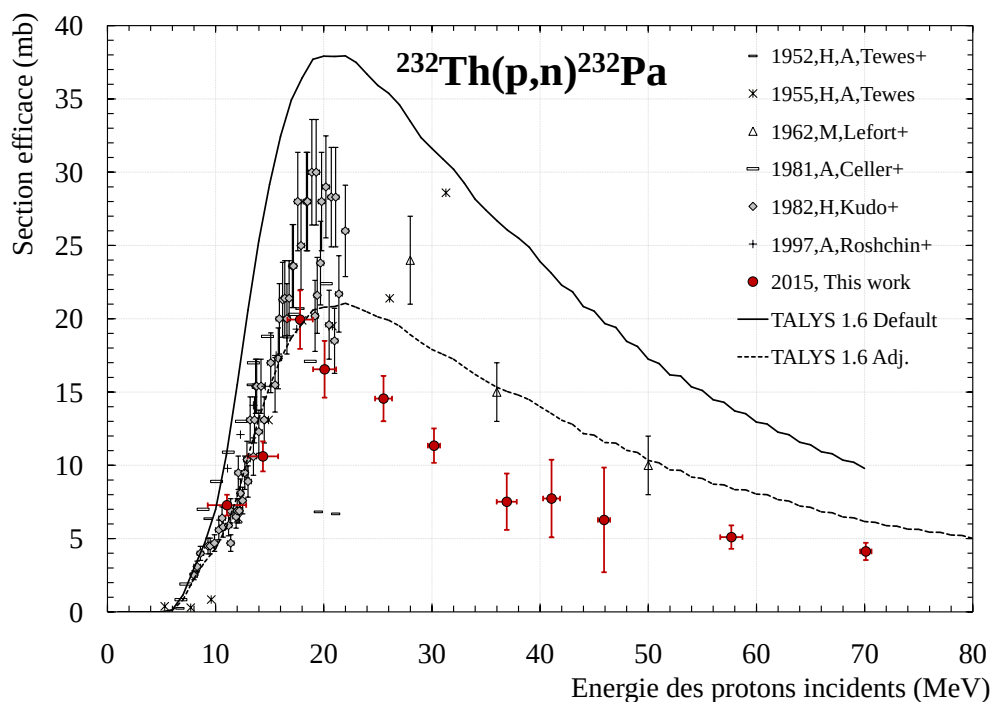


FIGURE O.1 – Section efficace de production du Pa-232 par la réaction $\text{Th-}^{232}(p,n)$.

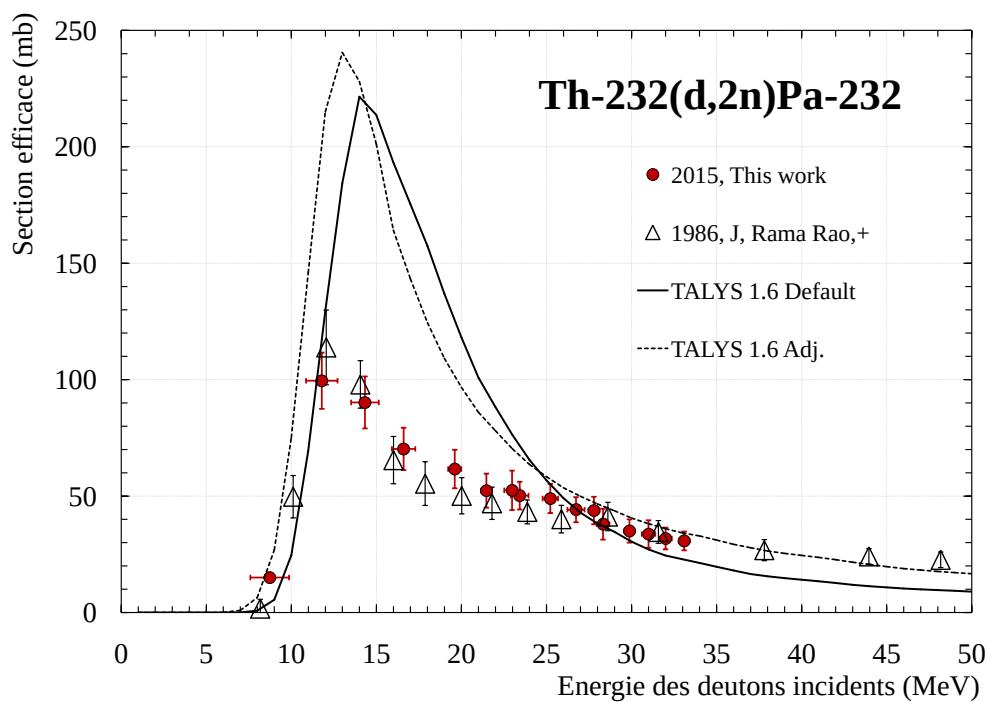


FIGURE O.2 – Section efficace de production du Pa-232 par la réaction $\text{Th-}^{232}(d,2n)$.

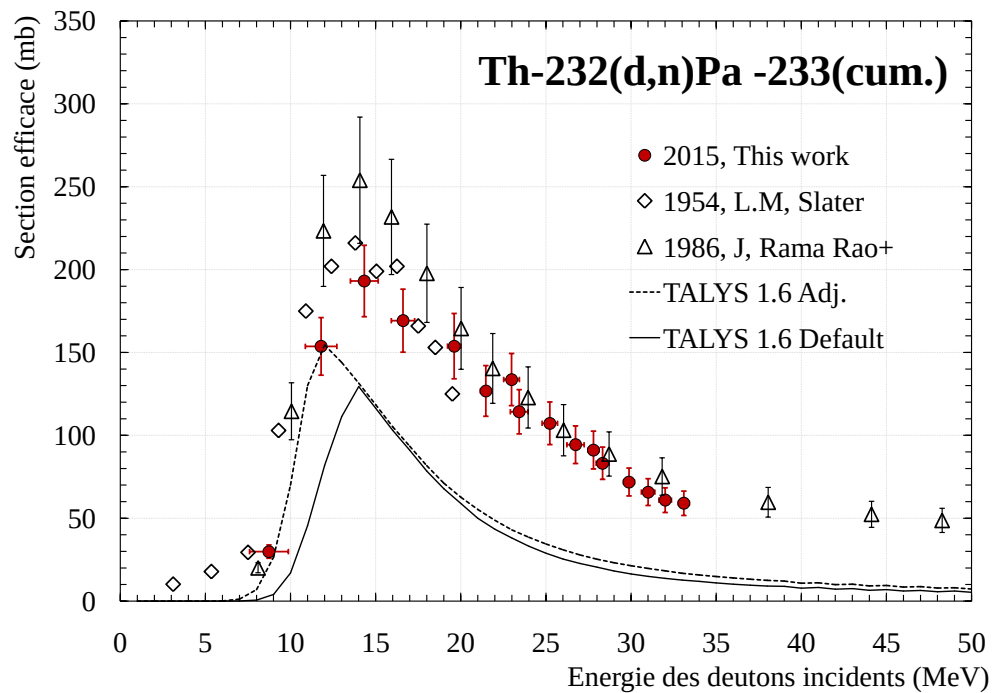


FIGURE O.3 – Section efficace de production du Pa-233 par la réaction $Th-232(d,3n)$.

Energie (MeV)	σ Pa-232 (mb)	σ Pa-233 (mb)
8.73 ± 1.14	15.02 ± 2.04	29.87 ± 4.01
11.79 ± 0.93	99.53 ± 12.09	153.68 ± 17.37
14.33 ± 0.81	90.21 ± 11.16	193.13 ± 21.55
16.60 ± 0.69	70.25 ± 9.10	169.20 ± 19.01
19.61 ± 0.39	61.62 ± 8.27	153.83 ± 19.71
21.47 ± 0.32	52.34 ± 7.35	126.81 ± 15.29
22.98 ± 0.46	52.46 ± 8.46	133.68 ± 15.74
23.43 ± 0.52	50.19 ± 5.97	114.24 ± 13.35
25.23 ± 0.45	48.96 ± 6.26	107.28 ± 12.86
26.74 ± 0.51	44.16 ± 5.39	94.35 ± 11.35
27.79 ± 0.33	43.80 ± 7.90	91.14 ± 11.42
28.33 ± 0.38	37.93 ± 6.64	83.19 ± 9.74
29.88 ± 0.32	35.01 ± 5.02	71.87 ± 8.43
31.00 ± 0.39	33.71 ± 5.91	65.79 ± 8.08
32.00 ± 0.37	31.79 ± 4.67	60.92 ± 7.45
33.10 ± 0.32	30.74 ± 4.04	59.03 ± 7.35

TABLE O.2 – Valeurs de section efficace expérimentales pour les réactions $Th-232(d,2n)Pa-232$ et $Th-232(d,3n)Pa-233$.

Les sections efficaces de production des produits de fission issus de la réaction Th-232(p,f)

Energie (MeV)	σ Zn-72 (mb)	σ Sr-91 (mb)	σ Y-93 (mb)	σ Zr-95 (mb)
70.12 ± 0.53	2.17 ± 0.30	36.87 ± 3.16	33.84 ± 5.01	38.24 ± 3.27
57.68 ± 1.03	3.27 ± 0.32	52.91 ± 5.91	48.15 ± 8.79	47.86 ± 4.85
45.92 ± 0.56				50.09 ± 4.60
41.06 ± 0.79				52.89 ± 4.83
36.92 ± 0.93				51.38 ± 4.72
30.19 ± 0.56	3.39 ± 0.29	57.22 ± 5.38	62.92 ± 8.42	47.58 ± 4.19
25.53 ± 0.79		58.09 ± 6.47	68.26 ± 13.14	44.42 ± 4.14
20.08 ± 1.07				36.18 ± 3.34
17.81 ± 1.18		40.83 ± 3.55		26.97 ± 2.34
14.38 ± 1.41	0.75 ± 0.06	10.51 ± 0.71	9.33 ± 1.69	8.07 ± 0.55
11.05 ± 1.78		2.08 ± 0.17	1.89 ± 0.33	2.30 ± 0.19

TABLE P.1 – Valeurs de section efficace de production du Zn-72, Sr-91, Y-93 et Zr-95 issus de la réaction Th-232(p,f).

**Annexe P. Les sections efficaces de production des produits de fission
264** **issus de la réaction Th-232(p,f)**

Energie (MeV)	σ Zr-97 (mb)	σ Mo-99 (mb)	σ Ru-103 (mb)	σ Ag-111 (mb)
70.12 ± 0.53	37.91 ± 2.73	38.40 ± 2.54	42.99 ± 3.81	50.50 ± 5.85
57.68 ± 1.03	48.60 ± 4.67	48.73 ± 4.46	52.50 ± 5.69	58.52 ± 8.15
45.92 ± 0.56	52.44 ± 13.62	44.68 ± 3.89	48.89 ± 5.05	51.26 ± 5.18
41.06 ± 0.79	51.03 ± 7.33	44.11 ± 3.85	46.43 ± 4.67	48.75 ± 4.81
36.92 ± 0.93	44.66 ± 4.66	40.19 ± 3.50	40.99 ± 4.30	41.08 ± 3.85
30.19 ± 0.56	46.68 ± 4.21	37.57 ± 3.21	35.48 ± 3.63	33.61 ± 3.23
25.53 ± 0.79	40.06 ± 3.78	32.45 ± 2.90	28.41 ± 3.03	25.59 ± 2.62
20.08 ± 1.07	31.36 ± 3.01	24.52 ± 2.18	17.72 ± 1.93	16.12 ± 1.62
17.81 ± 1.18	23.05 ± 2.00	17.34 ± 1.51	10.80 ± 1.12	8.76 ± 0.96
14.38 ± 1.41	8.09 ± 0.55	6.20 ± 0.42	3.50 ± 0.36	2.51 ± 0.60
11.05 ± 1.78	1.46 ± 0.12	1.03 ± 0.09	0.46 ± 0.11	

TABLE P.2 – Valeurs de section efficace de production du Zr-97, Mo-99, Ru-103 et Ag-111 issus de la réaction Th-232(p,f).

Energie (MeV)	σ Cd-115g (mb)	σ Sb-122 (mb)	σ Sb-124 (mb)	σ Sn-125 (mb)
70.12 ± 0.53	44.84 ± 3.15	3.45 ± 0.50	17.94 ± 2.06	8.23 ± 1.90
57.68 ± 1.03	56.65 ± 5.34	1.97 ± 0.23	19.37 ± 2.24	9.8 ± 1.87
45.92 ± 0.56	52.05 ± 4.68	0.77 ± 0.29	8.36 ± 1.01	15.44 ± 1.58
41.06 ± 0.79	50.14 ± 4.52	0.67 ± 0.14	6.79 ± 0.75	16.37 ± 1.66
36.92 ± 0.93	44.34 ± 3.98	0.55 ± 0.12	5.15 ± 0.62	15.80 ± 1.60
30.19 ± 0.56	37.55 ± 3.34		3.87 ± 0.42	15.34 ± 1.53
25.53 ± 0.79	27.70 ± 2.51		1.83 ± 0.34	11.48 ± 1.23
20.08 ± 1.07	16.85 ± 1.51		0.81 ± 0.26	8.15 ± 0.87
17.81 ± 1.18	9.56 ± 0.85	0.59 ± 0.07		4.65 ± 0.50
14.38 ± 1.41	2.66 ± 0.19	0.61 ± 0.06	0.75 ± 0.17	1.39 ± 0.34
11.05 ± 1.78		0.53 ± 0.06	0.20 ± 0.06	

TABLE P.3 – Valeurs de section efficace de production du Cd-115g, Sb-122, Sb-124 et Sn-125 issus de la réaction Th-232(p,f).

Energie (MeV)	σ Sb-126 (mb)	σ Sb-127 (mb)	σ I-131 (mb)	σ Te-132 (mb)
70.12 ± 0.53	14.93 ± 1.18	17.55 ± 1.57	28.89 ± 2.19	9.60 ± 0.81
57.68 ± 1.03	19.79 ± 1.96	25.10 ± 2.58	40.36 ± 3.95	13.77 ± 1.44
45.92 ± 0.56	19.07 ± 1.75	30.54 ± 3.61	46.60 ± 4.22	17.17 ± 1.71
41.06 ± 0.79	18.11 ± 1.65	32.40 ± 4.11	49.04 ± 4.40	19.98 ± 1.96
36.92 ± 0.93	15.48 ± 1.45	30.61 ± 4.62	46.89 ± 4.23	21.79 ± 2.17
30.19 ± 0.56	11.93 ± 1.23	27.51 ± 2.83	47.06 ± 4.19	26.39 ± 2.58
25.53 ± 0.79	9.22 ± 0.88	22.23 ± 2.11	41.37 ± 3.89	27.25 ± 2.75
20.08 ± 1.07	4.71 ± 0.44	15.30 ± 1.44	30.52 ± 2.86	24.06 ± 2.44
17.81 ± 1.18	2.62 ± 0.26	9.52 ± 0.89	21.41 ± 1.93	19.94 ± 1.93
14.38 ± 1.41	0.80 ± 0.08	3.11 ± 1.38	6.24 ± 0.48	6.91 ± 0.56
11.05 ± 1.78		0.32 ± 0.06	0.94 ± 0.10	1.27 ± 0.12

TABLE P.4 – Valeurs de section efficace de production du Sb-126, Sb-127, I-131 et Te-132 issus de la réaction Th-232(p,f).

Energie (MeV)	σ I-133 (mb)	σ I-135 (mb)	σ Cs-136 (mb)	σ Ba-140 (mb)
70.12 ± 0.53	18.94 ± 1.79	8.02 ± 0.79	12.23 ± 0.95	16.83 ± 1.95
57.68 ± 1.03	28.11 ± 4.95		17.39 ± 1.70	22.94 ± 2.74
45.92 ± 0.56			18.88 ± 1.72	27.86 ± 2.76
41.06 ± 0.79	37.62 ± 4.58		17.99 ± 1.64	31.10 ± 2.93
36.92 ± 0.93	41.36 ± 4.67		15.78 ± 1.45	32.92 ± 3.20
30.19 ± 0.56	44.45 ± 4.76	34.42 ± 4.53	11.88 ± 1.09	35.56 ± 3.27
25.53 ± 0.79	43.05 ± 4.72		8.11 ± 0.80	38.92 ± 3.77
20.08 ± 1.07	35.75 ± 3.95		3.87 ± 0.37	31.58 ± 2.98
17.81 ± 1.18	28.66 ± 3.07		2.49 ± 0.24	28.62 ± 2.65
14.38 ± 1.41	9.30 ± 0.86			8.03 ± 0.70
11.05 ± 1.78	1.74 ± 0.18	1.91 ± 0.22		1.95 ± 0.29

TABLE P.5 – Valeurs de section efficace de production du I-133, I-135, Cs-136 et Ba-140 issus de la réaction Th-232(p,f).

**Annexe P. Les sections efficaces de production des produits de fission
266** **issus de la réaction Th-232(p,f)**

Energie (MeV)	σ Ce-141 (mb)	σ Ce-143 (mb)	σ Ce-144 (mb)	σ Nd-147 (mb)
70.12 ± 0.53	21.49 ± 1.74	15.41 ± 1.21		4.29 ± 1.10
57.68 ± 1.03	27.49 ± 3.33	20.64 ± 2.07		5.05 ± 1.62
45.92 ± 0.56	32.62 ± 2.94	23.92 ± 2.44	20.64 ± 5.15	7.63 ± 1.37
41.06 ± 0.79	35.15 ± 3.15	25.36 ± 2.43	17.81 ± 4.51	8.81 ± 1.54
36.92 ± 0.93	36.73 ± 3.30	26.44 ± 2.47	25.06 ± 5.69	8.68 ± 1.71
30.19 ± 0.56	37.93 ± 3.30	28.87 ± 2.62	25.86 ± 2.93	8.92 ± 1.32
25.53 ± 0.79	38.32 ± 3.52	30.10 ± 2.84	27.31 ± 5.21	9.08 ± 1.53
20.08 ± 1.07	31.92 ± 2.88	25.28 ± 2.40	21.67 ± 5.15	7.85 ± 1.38
17.81 ± 1.18	29.32 ± 2.61	23.93 ± 2.14	19.65 ± 3.24	7.15 ± 1.11
14.38 ± 1.41	8.88 ± 0.67	6.36 ± 0.46	1.25 ± 0.41	2.25 ± 0.48
11.05 ± 1.78	1.94 ± 0.24	1.47 ± 0.13		

TABLE P.6 – Valeurs de section efficace de production du Ce-141, Ce-143, Ce-144 et Nd-147 issus de la réaction Th-232(p,f).

Energie (MeV)	σ Pm-151 (mb)
70.12 ± 0.53	1.81 ± 0.30
57.68 ± 1.03	
45.92 ± 0.56	
41.06 ± 0.79	
36.92 ± 0.93	
30.19 ± 0.56	1.76 ± 0.32
25.53 ± 0.79	
20.08 ± 1.07	
17.81 ± 1.18	0.72 ± 0.23
14.38 ± 1.41	0.75 ± 0.10
11.05 ± 1.78	

TABLE P.7 – Valeurs de section efficace de production du Pm-151 issu de la réaction Th-232(p,f).

Les sections efficaces de production des produits de fission issus de la réaction Th-232(d,f)

Energie (MeV)	σ Zn-72 (mb)	σ Sr-91 (mb)	σ Y-93 (mb)	σ Zr-95 (mb)
33.10 $\pm$ 0.32				51.82 $\pm$ 6.37
32.00 $\pm$ 0.37				51.22 $\pm$ 6.16
31.00 $\pm$ 0.39				49.85 $\pm$ 6.05
29.88 $\pm$ 0.32				55.95 $\pm$ 6.52
28.33 $\pm$ 0.38				54.88 $\pm$ 6.35
27.79 $\pm$ 0.33				55.73 $\pm$ 6.94
26.74 $\pm$ 0.51		55.77 $\pm$ 6.69	56.13 $\pm$ 8.19	49.97 $\pm$ 5.92
25.23 $\pm$ 0.45				52.26 $\pm$ 6.22
23.43 $\pm$ 0.52	3.22 $\pm$ 0.37	57.29 $\pm$ 6.67	56.49 $\pm$ 7.99	48.23 $\pm$ 5.65
22.98 $\pm$ 0.46				53.94 $\pm$ 6.64
21.47 $\pm$ 0.32				35.49 $\pm$ 4.33
19.61 $\pm$ 0.39		42.63 $\pm$ 12.92		29.08 $\pm$ 3.73
16.60 $\pm$ 0.69				23.32 $\pm$ 2.62
14.33 $\pm$ 0.81				16.30 $\pm$ 1.81
11.79 $\pm$ 0.93	1.43 $\pm$ 0.16			6.51 $\pm$ 0.77
8.73 $\pm$ 1.14	0.04 $\pm$ 0.01	0.51 $\pm$ 0.07	0.42 $\pm$ 0.05	0.85 $\pm$ 0.13

TABLE Q.1 – Valeurs de section efficace de production du Zn-72, Sr-91, Y-93 et Zr-95 issus de la réaction Th-232(d,f).

**Annexe Q. Les sections efficaces de production des produits de fission
268** **issus de la réaction Th-232(d,f)**

Energie (MeV)	σ Zr-97 (mb)	σ Mo-99 (mb)	σ Ru-103 (mb)	σ Ag-111 (mb)
33.10 $\pm$ 0.32	46.55 $\pm$ 5.74	40.20 $\pm$ 4.89	35.01 $\pm$ 4.43	35.74 $\pm$ 4.47
32.00 $\pm$ 0.37	44.75 $\pm$ 7.48	38.26 $\pm$ 4.58	32.98 $\pm$ 4.09	32.68 $\pm$ 4.20
31.00 $\pm$ 0.39		38.56 $\pm$ 4.64	32.40 $\pm$ 4.04	32.61 $\pm$ 4.25
29.88 $\pm$ 0.32	49.76 $\pm$ 7.88	40.48 $\pm$ 4.63	35.65 $\pm$ 4.30	33.80 $\pm$ 4.03
28.33 $\pm$ 0.38		41.07 $\pm$ 4.71	34.69 $\pm$ 4.15	32.49 $\pm$ 3.84
27.79 $\pm$ 0.33	46.26 $\pm$ 5.75	41.18 $\pm$ 5.01	35.05 $\pm$ 4.53	32.85 $\pm$ 4.16
26.74 $\pm$ 0.51	46.38 $\pm$ 5.48	36.22 $\pm$ 4.26	29.19 $\pm$ 3.57	27.90 $\pm$ 3.44
25.23 $\pm$ 0.45	44.23 $\pm$ 5.28	38.70 $\pm$ 4.55	31.43 $\pm$ 3.90	28.97 $\pm$ 3.51
23.43 $\pm$ 0.52	47.10 $\pm$ 5.40	34.31 $\pm$ 3.91	26.37 $\pm$ 3.20	22.68 $\pm$ 2.77
22.98 $\pm$ 0.46	44.48 $\pm$ 5.29	32.75 $\pm$ 3.77	27.61 $\pm$ 3.33	22.07 $\pm$ 2.83
21.47 $\pm$ 0.32	32.66 $\pm$ 5.80	23.17 $\pm$ 2.73	15.91 $\pm$ 2.00	13.90 $\pm$ 1.79
19.61 $\pm$ 0.39	24.93 $\pm$ 3.19	19.89 $\pm$ 2.50	13.17 $\pm$ 1.75	10.53 $\pm$ 1.41
16.60 $\pm$ 0.69	19.59 $\pm$ 3.55	16.72 $\pm$ 1.84	10.47 $\pm$ 1.24	8.74 $\pm$ 1.12
14.33 $\pm$ 0.81	15.77 $\pm$ 2.24	11.98 $\pm$ 1.31	6.75 $\pm$ 0.83	4.73 $\pm$ 0.70
11.79 $\pm$ 0.93	5.70 $\pm$ 0.79	4.43 $\pm$ 0.50	2.36 $\pm$ 0.29	1.71 $\pm$ 0.42
8.73 $\pm$ 1.14	0.42 $\pm$ 0.06	0.32 $\pm$ 0.04	0.20 $\pm$ 0.04	

TABLE Q.2 – Valeurs de section efficace de production du Zr-97, Mo-99, Ru-103 et Ag-111 issus de la réaction Th-232(d,f).

Energie (MeV)	σ Cd-115g (mb)	σ Sb-122 (mb)	σ Sb-124 (mb)	σ Sn-125 (mb)
33.10 $\pm$ 0.32	35.11 $\pm$ 4.29	1.04 $\pm$ 0.14	2.32 $\pm$ 0.33	16.19 $\pm$ 2.07
32.00 $\pm$ 0.37	32.88 $\pm$ 3.96	0.43 $\pm$ 0.11	2.33 $\pm$ 0.31	15.10 $\pm$ 1.93
31.00 $\pm$ 0.39	30.12 $\pm$ 3.66		2.34 $\pm$ 0.34	14.91 $\pm$ 1.89
29.88 $\pm$ 0.32	33.32 $\pm$ 3.84		2.00 $\pm$ 0.40	14.83 $\pm$ 1.88
28.33 $\pm$ 0.38	33.97 $\pm$ 3.92			15.07 $\pm$ 1.83
27.79 $\pm$ 0.33	34.71 $\pm$ 4.23	1.48 $\pm$ 0.21	1.72 $\pm$ 0.54	15.35 $\pm$ 2.00
26.74 $\pm$ 0.51	29.05 $\pm$ 3.45	2.54 $\pm$ 0.30	1.23 $\pm$ 0.18	13.95 $\pm$ 1.77
25.23 $\pm$ 0.45	30.22 $\pm$ 3.56	1.38 $\pm$ 0.18	1.14 $\pm$ 0.31	13.28 $\pm$ 1.64
23.43 $\pm$ 0.52	26.21 $\pm$ 3.01	2.91 $\pm$ 0.34	1.16 $\pm$ 0.27	11.57 $\pm$ 1.42
22.98 $\pm$ 0.46	22.55 $\pm$ 2.63		0.87 $\pm$ 0.29	10.93 $\pm$ 1.42
21.47 $\pm$ 0.32	15.06 $\pm$ 1.80			7.06 $\pm$ 0.92
19.61 $\pm$ 0.39	12.04 $\pm$ 1.52		1.12 $\pm$ 0.18	5.46 $\pm$ 0.75
16.60 $\pm$ 0.69	9.16 $\pm$ 1.02		0.20 $\pm$ 0.11	4.51 $\pm$ 0.61
14.33 $\pm$ 0.81	5.46 $\pm$ 0.60			2.87 $\pm$ 0.46
11.79 $\pm$ 0.93	1.84 $\pm$ 0.21			1.01 $\pm$ 0.25
8.73 $\pm$ 1.14	0.10 $\pm$ 0.01	0.80 $\pm$ 0.11	0.10 $\pm$ 0.05	

TABLE Q.3 – Valeurs de section efficace de production du Cd-115g, Sb-122, Sb-124 et Sn-125 issus de la réaction Th-232(d,f).

Energie (MeV)	σ Sb-126 (mb)	σ Sb-127 (mb)	σ I-131 (mb)	σ Te-132 (mb)
33.10 ± 0.32	11.69 ± 1.44	27.50 ± 3.42	46.34 ± 5.70	29.29 ± 3.78
32.00 ± 0.37	10.12 ± 1.23	26.23 ± 3.23	44.36 ± 5.37	29.11 ± 3.71
31.00 ± 0.39	9.65 ± 1.17	26.17 ± 3.28	44.13 ± 5.35	29.97 ± 3.85
29.88 ± 0.32	10.50 ± 1.24	28.81 ± 3.49	47.41 ± 5.53	31.84 ± 3.91
28.33 ± 0.38	9.86 ± 1.14	28.46 ± 3.50	48.46 ± 5.66	33.18 ± 4.09
27.79 ± 0.33	10.48 ± 1.30	28.93 ± 3.68	48.78 ± 6.35	35.04 ± 4.54
26.74 ± 0.51	7.78 ± 0.95	24.52 ± 2.97	41.83 ± 4.98	30.83 ± 3.86
25.23 ± 0.45	8.19 ± 0.97	26.61 ± 3.34	43.80 ± 5.27	32.99 ± 4.15
23.43 ± 0.52	6.45 ± 0.77	22.80 ± 2.66	35.34 ± 4.11	31.29 ± 3.79
22.98 ± 0.46	6.21 ± 0.73	20.69 ± 2.45	39.81 ± 4.90	30.89 ± 3.85
21.47 ± 0.32	3.30 ± 0.40	13.88 ± 1.69	26.78 ± 3.19	23.41 ± 2.93
19.61 ± 0.39	2.83 ± 0.38	11.42 ± 1.46	22.54 ± 2.86	19.81 ± 2.62
16.60 ± 0.69	1.95 ± 0.23	9.62 ± 1.09	18.76 ± 2.18	16.55 ± 1.95
14.33 ± 0.81	1.10 ± 0.13	5.62 ± 0.63	13.05 ± 1.54	12.43 ± 1.46
11.79 ± 0.93	0.31 ± 0.05	2.05 ± 0.24	4.92 ± 0.56	5.03 ± 0.61
8.73 ± 1.14		0.11 ± 0.02	0.33 ± 0.04	0.35 ± 0.05

TABLE Q.4 – Valeurs de section efficace de production du Sb-126, Sb-127, I-131 et Te-132 issus de la réaction Th-232(d,f).

Energie (MeV)	σ I-133 (mb)	σ I-135 (mb)	σ Cs-136 (mb)	σ Ba-140 (mb)
33.10 ± 0.32	46.32 ± 6.06		9.82 ± 1.21	40.21 ± 4.97
32.00 ± 0.37	44.42 ± 6.14		8.81 ± 1.08	38.98 ± 4.73
31.00 ± 0.39			8.44 ± 1.04	39.22 ± 4.78
29.88 ± 0.32	48.40 ± 6.44		8.94 ± 1.06	43.00 ± 5.04
28.33 ± 0.38	50.21 ± 8.34		8.28 ± 0.99	44.25 ± 5.15
27.79 ± 0.33	50.65 ± 6.68		8.07 ± 1.24	47.65 ± 6.07
26.74 ± 0.51	45.14 ± 5.68	38.24 ± 4.59	6.28 ± 0.77	42.36 ± 5.08
25.23 ± 0.45	48.64 ± 6.18		6.24 ± 0.76	43.71 ± 5.24
23.43 ± 0.52	47.12 ± 5.80	40.15 ± 4.64	4.93 ± 0.59	45.10 ± 5.30
22.98 ± 0.46			4.60 ± 0.72	41.29 ± 4.90
21.47 ± 0.32	34.20 ± 4.66		3.09 ± 0.37	32.54 ± 3.92
19.61 ± 0.39	28.22 ± 3.81		1.90 ± 0.25	26.07 ± 3.34
16.60 ± 0.69	22.58 ± 2.95		1.34 ± 0.19	20.69 ± 2.38
14.33 ± 0.81	16.35 ± 2.13		0.74 ± 0.14	14.81 ± 1.64
11.79 ± 0.93	6.28 ± 0.79		0.38 ± 0.06	6.76 ± 0.78
8.73 ± 1.14	0.46 ± 0.06	0.55 ± 0.08		0.54 ± 0.08

TABLE Q.5 – Valeurs de section efficace de production du I-133, I-135, Cs-136 et Ba-140 issus de la réaction Th-232(d,f).

**Annexe Q. Les sections efficaces de production des produits de fission
270** **issus de la réaction Th-232(d,f)**

Energie (MeV)	σ Ce-141 (mb)	σ Ce-143 (mb)	σ Ce-144 (mb)	σ Nd-147 (mb)
33.10 ± 0.32	41.17 ± 5.06	32.06 ± 3.96	35.74 ± 5.92	9.95 ± 1.68
32.00 ± 0.37	40.08 ± 4.83	30.70 ± 3.80	40.09 ± 5.74	10.44 ± 1.77
31.00 ± 0.39	41.85 ± 5.06	30.35 ± 3.91	42.88 ± 6.43	11.06 ± 2.05
29.88 ± 0.32	43.69 ± 5.05	33.70 ± 3.93	31.90 ± 6.34	11.88 ± 1.93
28.33 ± 0.38	45.46 ± 5.24	34.67 ± 4.10	33.77 ± 6.91	11.76 ± 1.91
27.79 ± 0.33	48.13 ± 5.94	36.16 ± 4.44		12.81 ± 2.18
26.74 ± 0.51	40.94 ± 4.85	31.86 ± 3.79	28.41 ± 3.85	11.21 ± 1.86
25.23 ± 0.45	43.84 ± 5.19	33.85 ± 4.00	34.66 ± 7.44	12.18 ± 1.95
23.43 ± 0.52	41.44 ± 4.80	33.36 ± 3.85	26.80 ± 6.57	11.80 ± 2.03
22.98 ± 0.46	45.34 ± 5.28	32.89 ± 3.95	32.80 ± 6.93	11.43 ± 2.41
21.47 ± 0.32	33.72 ± 4.02	27.50 ± 3.29	24.32 ± 5.54	9.27 ± 1.50
19.61 ± 0.39	26.89 ± 3.41	21.47 ± 2.72	19.23 ± 3.94	7.82 ± 1.31
16.60 ± 0.69	21.11 ± 2.36	16.71 ± 1.92	14.90 ± 3.79	5.97 ± 0.97
14.33 ± 0.81	16.26 ± 1.83	12.62 ± 1.42	14.53 ± 3.69	4.47 ± 0.74
11.79 ± 0.93	6.85 ± 0.82	5.15 ± 0.60	8.06 ± 3.81	2.06 ± 0.38
8.73 ± 1.14	0.49 ± 0.07	0.36 ± 0.05	3.02 ± 0.94	

TABLE Q.6 – Valeurs de section efficace de production du Ce-141, Ce-143, Ce-144 et Nd-147 issus de la réaction Th-232(d,f).

Energie (MeV)	σ Pm-151 (mb)
33.10 ± 0.32	5.48 ± 0.68
32.00 ± 0.37	
31.00 ± 0.39	
29.88 ± 0.32	
28.33 ± 0.38	
27.79 ± 0.33	
26.74 ± 0.51	
25.23 ± 0.45	
23.43 ± 0.52	
22.98 ± 0.46	
21.47 ± 0.32	
19.61 ± 0.39	
16.60 ± 0.69	
14.33 ± 0.81	
11.79 ± 0.93	
8.73 ± 1.14	

TABLE Q.7 – Valeurs de section efficace de production du Pm-151 issus de la réaction Th-232(d,f).

Bibliographie

- [1] Wozniak F. "les rayons de la vie - une histoire des applications médicales des rayons x et de la radioactivité en france 1895-1930". *Institut Curie*, Ouvrage publié à l'occasion de l'exposition "les rayons de la vie" organisée par l'Institut Curie du 11 septembre 1998 au 31 décembre 1998. (Cité en pages [6](#), [8](#) et [11](#).)
- [2] Nobel Prize in Physics. « n recognition of the extraordinary services he has rendered by the discovery of the remarkable rays subsequently named after him ». *Fondation Nobel*, 1901. (Cité en page [6](#).)
- [3] Röntgen W.C. *Une nouvelle sorte de rayonnement*, trad. de « *Über eine neue Art von Strahlen*. Comptes-rendus des réunions de la Société physico-médicale de Würzburg, 28 décembre 1895. (Cité en page [6](#).)
- [4] Röntgen W.C. On a new kind of rays. *Nature*, 53, n°1369 :275–276, January, 23, 1896. (Cité en page [6](#).)
- [5] Becquerel H. "sur les radiations émises par phosphorescence". *Compte-rendu de l'Académie des sciences*, pp. 420-421, séance du 24 février 1896. (Cité en page [7](#).)
- [6] Becquerel H. "sur les radiations invisibles émises par les corps phosphorescents". *Compte-rendu de l'Académie des sciences*, pp.501-502, séance du 1er mars 1896. (Cité en page [7](#).)
- [7] Fellingner A., Chatal J-F., Thomas Y., and German R. Sur les traces des Becquerel - la radioactivité. *Pornichet, Chapelle Sainte-Marguerite et Maison Jean Becquerel*, exposition du 4 septembre au 30 novembre 2011. (Cité en pages [7](#) et [8](#).)
- [8] Mazon J-J. and Gerbaulet A. The centenary of discovery of radium. *Radiotherapy and Oncology*, 49 :205–216, 1998. (Cité en page [8](#).)
- [9] Curie P. and Sklodowska-Curie M. Sur une substance nouvelle radioactive contenue dans la pechblende. *Compte-rendu de l'Académie des sciences*, 127 :175–178, 1898. (Cité en page [8](#).)
- [10] Curie P. et Sklodowska-Curie M. Sur une nouvelle substance fortement radioactive contenue dans la pechblende. *Compte-rendu de l'Académie des sciences*, 127 :1215–1218, 1898. (Cité en page [8](#).)
- [11] Rutherford E. and Soddy F. The radioactivity of thorium compounds, i and ii. *Transactions of the Chemical Society of London*, 81 :321–350, 837–860, 1902. (Cité en page [9](#).)
- [12] Rutherford E. and Soddy F. The cause and nature of radioactivity, i and ii. *Philosophical Magazine*, 4 :370–396, 569–585, 1902. (Cité en page [9](#).)

- [13] Rutherford E. and Soddy F. Radioactive change. *Philosophical Magazine*, 5 :576–591, 1903. (Cité en page 9.)
- [14] Nobel Prize in Physics. «in recognition of the extraordinary services they have rendered by their joint researches on the radiation phenomena discovered by professor Henri Becquerel». *Fondation Nobel*, 1903. (Cité en page 9.)
- [15] Nobel Prize in Chemistry. « in recognition of her services to the advancement of chemistry by the discovery of the elements radium and polonium, by the isolation of radium and the study of the nature and compounds of this remarkable element ». *Fondation Nobel*, 1911. (Cité en page 9.)
- [16] Fuchs W. Simple recommendations on how to avoid radiation harm. *Western Electrician*, 12th december, 1896. (Cité en page 9.)
- [17] Curie P. et Becquerel H. Action physiologique des rayons du radium. *Compte-rendu de l'Académie des sciences*, 132 :1289–1291, 1901. (Cité en page 10.)
- [18] Danlos H. et Bloch P. Note sur le traitement du lupus érythémateux par des applications du radium. *Ann Dermatol Syphilog.*, 2 :986–988, 1901. (Cité en page 10.)
- [19] Rouëssé J. Une histoire du cancer du sein en occident. *Springer*, pages 120–121, 2011. (Cité en page 11.)
- [20] Bergonié J et Tribondeau L. De quelques résultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. *Comptes-Rendus des Séances de l'Académie des Sciences*, 143 :983–985, 1906. (Cité en page 11.)
- [21] Camilleri J.P. et Coursaget J. Pionniers de la radiothérapie. *EDP Sciences*, pages 38–39, 2005. (Cité en page 11.)
- [22] Wickham L., Degrais, and Fournier. Radiumthérapie. *Librairie J.-B. BALLIERE et Fils*, 1909. (Cité en page 11.)
- [23] Pazdur R. and Keegan P. Fda approval for radium-223 dichlori. *FDA Article*, 2013. (Cité en page 11.)
- [24] Bécère A. Le dosage et sa représentation graphique. *La Revue internationale d'Electrothérapie*, 13 :354–359, 1904. (Cité en page 11.)
- [25] Bécère A. Les moyens de protection du médecin et des malades contre l'action nocive des nouvelles radiations : rayons de Röntgen et rayons du radium. *Le radium*, 1, n°11 :133, 1904. (Cité en page 11.)
- [26] Regaud C. et Blanc J. Action des rayons-x sur les diverses générations de la lignée spermatique : Extrême sensibilité des spermatogonies à ces rayons. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 61 :163–165, 1906. (Cité en page 12.)
- [27] Irene Joliot-Curie Biographical. Nobel media ab 2014. www.nobelprize.org, 2015.03.06. (Cité en page 12.)
- [28] Nobel Prize in Physics. «for the discovery of the neutron». *Fondation Nobel*, 1935. (Cité en page 12.)

- [29] Nobel Prize in Chemistry. «in recognition of their synthesis of new radioactive elements». *Fondation Nobel*, 1935. (Cité en page 12.)
- [30] Adelstein S.J. Robley Evans and what physics can do for medicine. *Cancer Biother Radiopharm.*, 16(3) :179–85, 2001. (Cité en page 13.)
- [31] Fermi E., Amaldi E., D’Agostino O., Rasetti F., and Segre E. Artificial radioactivity produced by neutron bombardment. *Proceedings of the Royal Society*, 146 :483–500, 1934. (Cité en page 13.)
- [32] Livingood J.J. and Seaborg G.T. Radioactive isotopes of iodine. *Physical review*, 54 :775, 1938. (Cité en page 13.)
- [33] Seaborg G.T., Livingood J.J., and Kennedy J.W. Radioactive tellurium : further production and separation of isomers. *Physical review*, 55 :794, 1939. (Cité en page 13.)
- [34] Hamilton J.G. and Soley M.H. Studies in iodine metabolism by the use of a new radioactive isotope of iodine. *American Journal of Physiology*, 127 :557, 1939. (Cité en page 13.)
- [35] Mumtaz M., Shueh Lin L., Chong Hui K., and Sharifuddin M.K.A. Radioiodine I-131 for the therapy of grave disease, special communication malaysian. *J. Med. Sci.*, 16 (1) :25–33, 2009. (Cité en page 13.)
- [36] Segrè E. and Seaborg Glenn T. Nuclear isomerism in element 43. *Physical Review*, 54 (9) :772–772, 1938. (Cité en page 13.)
- [37] Rutherford E. and Geiger H. An electrical method of counting the number of particles from radioactive substances. *Proceedings of the Royal Society. Series A (London)*, 81 (546) :141–161, 1908. (Cité en page 13.)
- [38] Geiger H. and Müller W. Electron counting tube for measurement of weakest radioactivities. *Die Naturwissenschaften*, 16 (31) :617–618, 1928. (Cité en page 13.)
- [39] Elgazzar Abdelhamid H. A concise guide to nuclear medicine. *Springer*, 2011. (Cité en page 13.)
- [40] Selverstone B., Sweet William H., and Robinson Charles V. The clinical use of radioactive phosphorus in the surgery of brain tumors. *Ann Surg.*, 130 (4) :643–650, 1949. (Cité en page 13.)
- [41] Blahd W.H. Ben Cassen and the development of the rectilinear scanner. *Semin Nucl Med.*, 26 (3) :165–170, 1996. (Cité en page 13.)
- [42] Sweet W.H. The uses of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor. *N Engl J Med*, 245 :875–878, 1951. (Cité en pages 13 et 15.)
- [43] Brownell G.L. and Sweet W.H. Localization of brain tumors with positron emitters. *Nucleonics*, 11 :40–45, 1953. (Cité en page 13.)
- [44] Nobel Prize in Physics. «for his discovery of the positron». *Fondation Nobel*, 1936. (Cité en page 14.)

- [45] Crease R. P. Making physics - a biography of Brookhaven National Laboratory 1946-1972. *The University of Chicago Press*, 1999. (Cité en page 14.)
- [46] Ido T., Wan C.N., Casella V., Fowler J.S., Wolf A.P., Reivich M., and Kuhl D.E. Labeled 2-deoxy-d-glucose analogs : 18f-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-d-mannose and 14c-2-deoxy-2-fluoro-d-glucose. *J Labeled Compounds Radiopharm*, 24 :174–183, 1978. (Cité en page 14.)
- [47] Goldenberg David M. Cancer imaging and therapy with radiolabeled antibodies. *Immunobiology of Proteins and Peptides VI, Advances in Experimental Medicine and Biology*, 303 :107–117, 1991. (Cité en page 15.)
- [48] Oldham Robert K. and Dillman Robert O. *Principles of Cancer Biotherapy, Fifth edition*. Srpinge, 2009. (Cité en page 15.)
- [49] Ter-Pogossian M.M, Phelps M.E, Hoffman E.J, and Mullani N.A. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (pet). *Radio-logy*, 114 (1) :89–98, 1975. (Cité en page 15.)
- [50] Abass A. and Reivich M. Guest editorial : The conception of fdg-pet imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*, XXXII :2–5, 2002. (Cité en page 15.)
- [51] Jodal L., Le Loirec C., and Champion C. Positron range in pet imaging : an alternative approach for assessing and correcting the blurring. *Phys. Med. Biol.*, 57 :3931–3943, 2012. (Cité en page 16.)
- [52] Chu S.Y.F., Ekström L.P., and Firestone R.B. The lund/lbnl nuclear data search, version 2.0, february 1999. <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/>, 2015.04.07. (Cité en pages 16, 18, 44, 45, 59, 65, 68, 69, 70, 71, 82, 84, 85, 92, 110, 117, 131, 132, 133, 136, 151, 154, 156 et 158.)
- [53] Zimmermann R. *La Médecine nucléaire : la radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie*. EDP Sciences, 2006. (Cité en page 16.)
- [54] Chopra H.K. and Nanda Navin. C. *Textbook of Cardiology : A Clinical and Historical Perspective*. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013. (Cité en page 18.)
- [55] Ketchum L.E. FDA justifies limiting physician-sponsored inds to hasten drug approval process. *J. Nucl. Med.*, 29 :137–144, 1988. (Cité en page 18.)
- [56] Townsend D.W. Combined pet/ct : the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR.*, 29, 2008. (Cité en page 19.)
- [57] Townsend D.W., Wensveen M., and Byars L.G. et al. A rotating pet scanner using bgo block detectors : Design, performance and applications. *J Nucl Med.*, 34, 1993. (Cité en page 20.)
- [58] Hounsfield G.N. Computerized transverse axial scanning (tomography) : Part i description of system. *British Journal of Radiology*, 46, 1973. (Cité en page 20.)

- [59] Oldendorf W.H. Isolated flying spot detection of radiodensity discontinuities—displaying the internal structural pattern of a complex object. *Ire Trans Biomed Electron*, 8, 1961. (Cité en page 20.)
- [60] Nobel Prize in Physiology or Medicine. "nobel lecture : Early two-dimensional reconstruction and recent topics stemming from it". *Fondation Nobel*, 1979. (Cité en page 20.)
- [61] Buckwalter K.A. et al. Musculoskeletal imaging with multislice ct. *American Journal of Roentgenology*, 2000. (Cité en page 20.)
- [62] Odeblad E. and Lindström G. Some preliminary observations on the proton magnetic resonance in biological samples. *Acta Radiol.*, 43, 1955. (Cité en page 20.)
- [63] Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*, 171, 1971. (Cité en page 20.)
- [64] Pichler B.J., Judenhofer M.S., and Pfannenberger C. Multimodal imaging approaches : Pet/ct and pet/mri. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 185/1, 2008. (Cité en page 20.)
- [65] Antoch G. and Bockisch A. Combined pet/mri : a new dimension in whole-body oncology imaging? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36, 2009. (Cité en page 20.)
- [66] Hopitaux Universitaires de Genève (HUG). Recherche et développement. [http ://www.hug-ge.ch/medecine-nucleaire-et-imagerie-moleculaire/recherche](http://www.hug-ge.ch/medecine-nucleaire-et-imagerie-moleculaire/recherche), 2015.05.04. (Cité en page 20.)
- [67] Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Black blood mri and cv imaging research. [http ://icahn.mssm.edu/research/programs/black-blood-mri-and-cv-imaging-research/about-us](http://icahn.mssm.edu/research/programs/black-blood-mri-and-cv-imaging-research/about-us), 2015.05.04. (Cité en page 20.)
- [68] Suntharalingam N., Podgorsak E.B., and Hendry J.H. Chapter 14 : basic radiobiology. *Review of Radiation Oncology Physics : A Handbook for Teachers and Students*, 2009. (Cité en pages 21 et 23.)
- [69] Barendsen G.W. Radiobiological dose-effect relations for radiation characterized by a wide spectrum of LET ; implications for their application in radiotherapy. *Proceedings of the Conference on Particle Accelerators in Radiation Therapy*, LA-5180-C, 1972. (Cité en page 21.)
- [70] Welsh James S. Beta radiation. *The Oncologist*, 11, 2006. (Cité en pages 23 et 109.)
- [71] Palmedo H., Rockstroh J.K., Bangard M., Schliefer K., Risse J., Menzel C., and Biersack H.J. Painful multifocal arthritis : Therapy with rhenium 186 hydroxyethylidenedi-phosphonate (186Re HEDP) after failed treatment with medication-initial results of a prospective study. *Radiology*, 221, 2001. (Cité en pages 23 et 110.)

- [72] Prince J., Smits M., Lam M., Krijger G.C., van het Schip F., Zonnenberg B.A., van den Bosch M., and Nijssen F. Holmium-166 microspheres for image-guided radioembolization : no need for patient isolation after treatment. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 24, 2013. (Cité en page 23.)
- [73] National Institute of Standards and Technology (NIST). stopping-power and range tables for electrons. <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>, 2015.04.09. (Cité en pages 24, 109, 110, 130, 132, 148 et 151.)
- [74] National Institute of Standard and Technology (NIST). Astar : Stopping power and range tables for alpha particles. <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ASTAR.html>, 2015.05.04. (Cité en pages 24, 148, 150 et 151.)
- [75] Zalutsky M.R. and Pruszyński M. Astatine-211 : Production and availability. *Curr Radiopharm.*, 4, 2012. (Cité en pages 24, 29 et 150.)
- [76] Friesen C., Roscher M., Morgenstern A., Bruchertseifer F., Abbas K., Apostolidis C., and Miltner E. Radioimmunotherapy using anti-cd33 antibodies radiolabeled with thorium-226 or bismuth-213 overcome chemo- and radio-resistance in myeloid leukemia cells. *Haematologica*, 94, 2009. (Cité en pages 24, 150 et 153.)
- [77] Morgenstern A., Bruchertseifer F., and Apostolidis C. Bismuth-213 and Actinium-225 generator performance and evolving therapeutic applications of two generator-derived alpha-emitting radioisotopes. *Curr. Radiopharmaceuticals*, 5, 2012. (Cité en pages 24 et 161.)
- [78] Kassis A.I. Cancer therapy with auger electrons : Are we almost there ? *J. Nucl. Med.*, 44, 2003. (Cité en page 24.)
- [79] Srivastava S.C. The role of electron-emitting radiopharmaceuticals in the palliative treatment of metastatic bone pain and for radiosynovectomy : applications of conversion electron emitter tin-117m. *Braz. arch. biol. technol.*, 50, 2007. (Cité en pages 24 et 25.)
- [80] Strauss H.W., Narula J., Orellana P., Jaimovich R., Stevenson N., Gonzales G., and Srivastava S. Targeting of vulnerable plaque using [tin-117m]-DOTA-annexin. *J Nucl Med.*, 54, 2013. (Cité en pages 25 et 118.)
- [81] Srivastava S., Robinson K., Adzic R., Meinken G., Mausner L., Jabara R., Li J., Chronos N., Gonzales G., and Mueller D. Potential of conversion electron emitter tin-117m for application to cardiovascular therapies. *World Journal of Nuclear Medicine*, 6 suppl.1, 2007. (Cité en pages 25 et 118.)
- [82] O'Connor C. M. and J. U. Adams. *Essentials of Cell Biology*. Cambridge, MA : NPG Education, 2010. (Cité en pages 25, 117 et 130.)
- [83] Denoyer D. and Pouliot N. Radionuclide theranostics in cancer. *J Mol Imaging Dynam*, 4, 2013. (Cité en pages 25 et 26.)

- [84] Kristine M., Cornejo M.K., Dina Kandil D., Ashraf Khan A., and Cosar E.F. Theranostic and molecular classification of breast cancer. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 138, 2014. (Cité en page 25.)
- [85] Sounalet T., Michel N., Alliot C., Audouin A., Barbet J., Bonraisin A.C., Bortoli Y., Bossé V., Bourdeau C., Bouvet G., Buhour J.M., Cadiou A., Fresneau S., Guillaumet M., Haddad F., Laizé J., Milieto T., Milon F., Mokili M., and Montavon G. Strontium-82 and future germanium-68 production at the arronax facility. *Nuclear Data Sheets*, 119, 2014. (Cité en page 26.)
- [86] Baum R.P. and Kulkarni H.R. Theranostics : From molecular imaging using ga-68 labeled tracers and pet/ct to personalized radionuclide therapy – the bad berka experience. *Theranostics*, 2, 2012. (Cité en page 26.)
- [87] Hicks R.J. Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy. *Cancer Imaging*, 10, 2010. (Cité en page 26.)
- [88] Garayoa E.G., Schibli R., and Schubiger P.A. Peptides radiolabeled with Re-186/188 and Tc-99m as potential diagnostic and therapeutic agents. *Nuclear Science and Techniques*, 18, 2007. (Cité en page 26.)
- [89] Thomas D.L., Menda Y., and Bushell D. A comparison between diagnostic i-123 and posttherapy i-131 scans in the detection of remnant and locoregional thyroid disease. *Clin Nucl Med.*, 34, 2009. (Cité en page 26.)
- [90] Müller C., Bunka M., Haller S., Köster U., Groehn V., Bernhardt P., Van der Meulen N., Türlér A., and Schibli R. Promising prospects for 44Sc-/47Sc-based theragnostics : Application of 47Sc for radionuclide tumor therapy in mice. *J Nucl Med*, 55, 2014. (Cité en pages 26, 82 et 84.)
- [91] Chatal J-F. New horizons in nuclear medicine therapy. *European healthcare communication - press article*, 2009. (Cité en page 26.)
- [92] Qin C., Liu H., Chen K., Hu X., Ma X., Lan X., Zhang Y., , and Cheng Z. Theranostics of malignant melanoma with 64CuCl2. *Journal of Nuclear Medicine*, 55, 2014. (Cité en page 26.)
- [93] Aubert B. and Chatal J.F. Radiation protection for innovative diagnostic and therapeutic approaches in nuclear medicine. *Radioprotection*, 41, 2006. (Cité en pages 26, 110 et 154.)
- [94] Benck S. Mesures de sections efficaces doublement différentielles de particules chargées légères induites par neutrons rapides sur 16 O et 27 Al (En=25-65 MeV). *thèse UCL*, 1999. (Cité en page 26.)
- [95] Guertin A. Sections efficaces de production de pions et de kaons lors de collisions proton-noyau de l'ordre du GeV - mesures de sections efficaces de production de particules chargées légères lors de réactions induites par protons de 62.9 MeV sur cible de plomb 208Pb. *thèse de doctorat de l'université de Nantes*, 2001. (Cité en page 26.)

- [96] Holloway M.G. and Baker C.P. How the barn was born. *Physics Today*, page 9, 1972. (Cité en page 27.)
- [97] Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) Organisation Intergouvernementale de la Convention du Mètre. *Le Système International d'unités (SI) - The International System of Units*. BIPM, 8e édition, 2006. (Cité en page 27.)
- [98] Green D.J., Shadman M., Jones J.C., Frayo S.L., Kenoyer A.L., Hylarides M.D., Hamlin D.K., Wilbur D.S., Balkan E.R., Lin Y., Miller B.W., Frost S.H.L., Gopal A.K., Orozco J.J., Gooley T.A., Laird K.L., Till B.G., Bäck T., Sandmaier B.M., Pagel J.M., and Press O.W. Astatine-211 conjugated to an anti-CD20 monoclonal antibody eradicates disseminated B-cell lymphoma in a mouse model. *Blood*, 125, 2011. (Cité en pages 29 et 150.)
- [99] Andersson H., Elgqvist J., Horvath G., Hultborn R., Jacobsson L., Jensen H., Karlsson B., Lindegren S., and Palm S. Astatine-211-labeled antibodies for treatment of disseminated ovarian cancer : an overview of results in an ovarian tumor model. *Clin Cancer Res.*, 1, 9, 2003. (Cité en page 29.)
- [100] Haddad F., Ferrer L., Guertin A., Carlier T., Michel N., Barbet J., and Chatal J.F. Arronax a high-energy and high-intensity cyclotron for nuclear medicine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 35 :1377–1387, 2008. (Cité en pages 30, 31, 131 et 150.)
- [101] Cyclotron ARRONAX. Arronax - site web. www.cyclotron-nantes.fr, 2015.03.09. (Cité en page 30.)
- [102] Ernest O. Lawrence. The evolution of the cyclotron. *Nobel Lecture*, 1951. (Cité en page 31.)
- [103] Nobel Prize in Physics. «for the invention and development of the cyclotron and for results obtained with it, especially with regard to artificial radioactive elements». *Fondation Nobel*, 1939. (Cité en page 31.)
- [104] Advanced Accelerator Applications. Bridging science with life - site web. www.adacap.com, 2015.03.09. (Cité en page 33.)
- [105] SUBATECH. Laboratoire de physique subatomique et des technologies associées - site web. www-subatech.in2p3.fr, 2015.03.09. (Cité en page 33.)
- [106] LYONBIOPOLE. Entreprise nano-h s.a.s. - site web. www.lyonbiopole.com/communaute/annuaires/entreprise-43-Nano-H-SAS, 2015.03.09. (Cité en page 33.)
- [107] Université Claude Bernard Lyon 1 site web. www.univ-lyon1.fr, 2015.03.09. (Cité en page 33.)
- [108] Mateis. Matériaux : Ingénierie et science - site web. www.mateis.insa-lyon.fr, 2015.03.09. (Cité en page 33.)
- [109] Hospices Civils de Lyon site web. www.chu-lyon.fr, 2015.03.09. (Cité en page 33.)

- [110] Koning A.J. and Rochman D. Modern nuclear data evaluation with the talys code system. *Nucl. Data Sheets*, 113, 2012. (Cité en pages 34, 75, 86, 171 et 172.)
- [111] Koning A., Hilaire S., and Duijvestijn M. Talys. <http://www.talys.eu/>, 2015.04.29. (Cité en pages 34, 75, 76, 78, 171 et 172.)
- [112] Garrido E. Production de radioisotopes : de la mesure de la section efficace à la production. *Thèse de doctorat de l'Université de Nantes*, 2011. (Cité en pages 36 et 72.)
- [113] International Atomic Energy Agency website. Atoms for peace. www.iaea.org, 2015.03.06. (Cité en pages 38, 40 et 46.)
- [114] International Atomic Energy Agency website. Nuclear data service, provided by the nuclear data section. www-nds.iaea.org, 2015.03.06. (Cité en pages 40, 72 et 148.)
- [115] National Nuclear Data Center. Experimental nuclear reaction data (exfor). <https://www-nds.iaea.org/exfor/exfor.htm>, 2015.05.05. (Cité en pages 40, 118 et 155.)
- [116] Capote R. IAEA project officer, Tarkanyi F.T Chairman Reaction Data (Hungary), Nichols A.L Chairman Decay Data (UK), Be M.-M. (France), Carlson B.V. (Brazil), Hussain M. (Pakistan), Ignatyuk A.V. (Russian Federation), Kim G. (Korea), Kondev F.G (USA), Lebeda O. (Czech Republic), Luca A. (Romania), Nagai T. (Japan), Naik H. (India), Nortier M. (USA), , and Spahn I. (Germany). Crp on nuclear data for charged-particle monitor reactions and medical isotope production. *CRP code : F4.10.29*, 2012-2016. (Cité en pages 40, 41 et 44.)
- [117] Duchemin C., Guertin A., Haddad F., Michel N., and Métivier V. Cross section measurements of deuteron induced nuclear reactions on natural titanium up to 34 mev. *Applied Radiation and Isotopes*, 103, 2015. (Cité en pages 45 et 207.)
- [118] Association Française de Normalisation (AFNOR). Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure. *Norme européenne*, NF ENV 13005, 1999. (Cité en page 46.)
- [119] Good Fellow website. Tous les matériaux pour la recherche, l'industrie et la production. www.goodfellow.com, 2015.03.06. (Cité en pages 47, 90, 120, 134 et 151.)
- [120] Ziegler J.F. The stopping of energetic light ions in elemental matter. *J. Appl. Phys / Rev. Appl. Phys.*, 85 :1249–1272, 1999. (Cité en pages 47, 56, 72, 73, 193 et 219.)
- [121] Bethe H. Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie. *Annalen der Physik*, 3 :325–400, 1930. (Cité en page 47.)

- [122] Kleeven W. and Zarembo S. Energy definition for extracted beams in the c70 cyclotron. *IBA report*, 2009. (Cité en page 47.)
- [123] Servagent N. Notice explicative : Mesure d'épaisseur de cible. (*communication interne*), 2013. (Cité en page 48.)
- [124] Hertz H.R. Ueber einen einfluss des ultravioletten lichtes auf die electrische entladung. *Annalen der Physik*, 267, 1887. (Cité en page 51.)
- [125] Nobel Prize in Physics. "pour ses services à la physique théorique, et spécialement pour sa découverte de la loi de l'effet photoélectrique". *Fondation Nobel*, 1921. (Cité en page 51.)
- [126] Leo W.R. *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments - A How-to-Approach*. Springer-Verlag, 1994. (Cité en pages 51, 52, 56 et 67.)
- [127] Berger M.J., Hubbell J.H., Seltzer S.M., Chang J., Coursey J.S., Sukumar R., Zucker D.S., and Olsen K. Xcom : Photon cross sections database - nist standard reference database 8 (xgam). <http://physics.nist.gov>, 2015.04.09. (Cité en pages 51 et 54.)
- [128] Compton Arthur H. A quantum theory of the scattering of x-rays by light elements. *Physical Review*, 21, 1923. (Cité en page 52.)
- [129] Nobel Prize in Physics. "for his discovery of the effect named after him". *Fondation Nobel*, 1927. (Cité en page 52.)
- [130] Nobel Prize in Physics. "for his development of the Wilson cloud chamber method, and his discoveries therewith in the fields of nuclear physics and cosmic radiation". *Fondation Nobel*, 1948. (Cité en page 53.)
- [131] Strehlow W.H. and Cook E.L. Compilation of energy band gaps in elemental and binary compound semiconductors and insulators. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 2, 1973. (Cité en pages 55 et 56.)
- [132] Lide D.R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press Inc 90e ed., 2009. (Cité en page 56.)
- [133] CANBERRA société du groupe AREVA. Solutions de mesures nucléaire pour la sûreté, la sécurité et l'environnement. <http://www.canberra.com/fr/>, 2015.04.26. (Cité en pages 56 et 57.)
- [134] LVis 2.0. Counting laboratory application manager - software for gammavision-32. www.ortec-online.com, 2015.04.26. (Cité en pages 58 et 69.)
- [135] AREVA. L'avenir pour énergie. <http://www.areva.com/>, 2015.04.26. (Cité en page 58.)
- [136] Brookhaven National Laboratory. National nuclear data center - website. www.nndc.bnl.gov, 2015.03.18. (Cité en pages 65, 70, 82, 85, 89, 107, 110, 115, 117, 130, 132, 137, 151, 154, 155, 161 et 194.)

- [137] Fitzpeaks Gamma Analysis and Calibration Software version 3.66. produced by jf computing services (uk), based on methods describing the program sampo80 of the helsinki university of technology, finland, presented in. *Nucl. Instrum. Methods*, 190, 1981. (Cité en page 69.)
- [138] Fitzgerald J. Fitzpeaks gamma analysis and calibration software version 3.66. *User Guide and Technical Manual version 3.63*, 2007. (Cité en page 69.)
- [139] Koskelo M.J., Aarnio P.A., and Routti J.T. Sampo80 : Minicomputer program for gamma spectrum analysis with nuclide identification. *Computer Physics Communications*, 24, 1981. (Cité en page 69.)
- [140] Svec A. Analytical efficiency curve for coaxial germanium detectors. *Applied Radiation and Isotopes*, 66, 2008. (Cité en page 70.)
- [141] Rabut C. Des données aux modèles, première partie : Splines cubiques naturelles. *Master's thesis - INSA Toulouse*, 2009. (Cité en page 72.)
- [142] International Atomic Energy Agency. Cyclotron produced radionuclides : Principles and practice. *Technical reports series*, 465, 2008. (Cité en page 74.)
- [143] Ishfaq M.M., Mushtaq A., and M. Jawaïd. Experience on the neutron activation of natural/enriched Re, Sm, and Ho nuclides in a reactor for the production of radiotherapeutic radionuclides. *Biol. Trace Elem. Res.*, 71-2, 1999. (Cité en pages 74 et 111.)
- [144] Ehrhardt G.J., Blumer M.E., Su F.M., Vanderheyden J.L., and Fritzberg A.R. Experience with aluminium perrhenate targets for reactor production of high specific activity Re-186. *Appl. Radiat. Isot.*, 48-1, 1996. (Cité en pages 74 et 111.)
- [145] Ehrhardt G.J., Ketring A.R., and Ayers L.M. Reactor-produced radionuclides at the university of missouri research reactor. *Appl. Radiat. Isot.*, 49-4, 1997. (Cité en pages 74 et 111.)
- [146] Knapp Jr F.F, Mirzadeh S., Beets A.L., O'Doherty M., Blower P.J., Verdera E.S., Gaudiano J.S., Kropp J., Gohlke J., Palmedo H., and Biersack H.J. Reactor-produced radioisotopes from ORNL for bone pain palliation. *Appl. Radiat. Isot.*, 49-4, 1997. (Cité en pages 74 et 111.)
- [147] CEA Direction des Applications Militaires (DAM). Les thèmes de recherche. [http ://www-phynu.cea.fr/themesrecherche/reaction/reaction.htm](http://www-phynu.cea.fr/themesrecherche/reaction/reaction.htm), 2015.06.12. (Cité en pages 76 et 77.)
- [148] Watanabe S. High energy scattering of deuterons by complex nuclei. *Nucl. Phys.*, 1958. (Cité en pages 76 et 77.)
- [149] Daehnick W.W., Childs J.D., and Vrcelj Z. Global optical model potential for elastic deuteron scattering from 12 to 90 MeV. *Phys. Review C*, 21, 1980. (Cité en page 76.)

- [150] Bojowald J. et al. Elastic deuteron scattering and optical model parameters at energies up to 100 MeV. *Phys. Review C*, 38, 1988. (Cité en page 76.)
- [151] Han Y., Shi Y., and Shen Q. Deuteron global optical model potential for energies up to 200 MeV. *Phys. Review C*, 74, 2006. (Cité en pages 76 et 77.)
- [152] Haixia A. and Chonghai C. Global deuteron optical model potential for the energy range up to 183 MeV. *Phys. Review C*, 73, 2006. (Cité en page 76.)
- [153] McFadden L. and Satchler G.R. Optical-model analysis of the scattering of 24.7 MeV alpha particles. *Nucl. Phys.*, 84, 1966. (Cité en page 76.)
- [154] Demetriou P., Grama C., and Goriely S. Improved global alpha-optical model potentials at low energies. *Nucl. Phys. A*, 707, 2002. (Cité en pages 76 et 78.)
- [155] Koning A.J and Delaroche J.P. Local and global nucleon optical models from 1 keV to 200 MeV. *Nucl. Phys.*, A, 2003. (Cité en pages 76 et 77.)
- [156] Koning A.J., Hilaire S., and Goriely S. Global and local level density models. *Nucl Phys. A*, 810, 2008. (Cité en page 76.)
- [157] Koning A.J. and Duijvestijn M.C. A global pre-equilibrium analysis from 7 to 200 MeV based on the optical model potential. *Nucl Phys. A*, 744, 2004. (Cité en page 77.)
- [158] Gruppelaar H., Nagel P., and Hodgson P.E. Pre-equilibrium processes in nuclear reaction theory : the state of the art and beyond. *Riv. Nuovo Cimento*, 9, 1986. (Cité en page 77.)
- [159] Gadioli E. and Hodgson P.E. Pre-equilibrium nuclear reactions. *Oxford Univ. Press*, 1992. (Cité en page 77.)
- [160] Kalbach C. Pre-equilibrium nuclear reactions. *Phys. Rev. C*, 2350, 1988. (Cité en page 77.)
- [161] Madland D.G. Proceedings of a specialists' meeting on preequilibrium nuclear reactions. *Semmering*, 1988. (Cité en page 77.)
- [162] McFadden L. and Satchler G.R. Optical-model analysis of the scattering of 24.7 MeV alpha particles. *Nucl. Phys.*, 84, 1966. (Cité en page 77.)
- [163] Koning A.J. and Duijvestijn M.C. A global pre-equilibrium analysis from 7 to 200 MeV based on the optical model potential. *Nucl. Phys. A*, 744, 2004. (Cité en pages 77 et 78.)
- [164] Koning A.J., Hilaire S., and Goriely S. Global and local level density models. *Nucl. Phys. A*, 810, 2008. (Cité en page 77.)
- [165] Fardin A. and Nigron E. Étude de l'influence des paramètres du code talys sur la prédiction des sections efficaces de production. *Rapport de stage de 3e année de licence, encadrement : Duchemin C.*, 2014. (Cité en page 77.)
- [166] Guigot C. and Remy C. Analyse des paramètres du code talys sur la prédiction des sections efficaces de production du cuivre et du terbium induites

- par des protons, des deutons et des particules alpha. *Rapport de stage de 3e année de licence, encadrement : Duchemin C.*, 2015. (Cité en page 77.)
- [167] Goriely S., Hilaire S., and Koning A.J. Improved microscopic nuclear level densities within the HFB plus combinatorial method. *Phys. Rev. C*, 78, 2008. (Cité en page 78.)
- [168] Duchemin C., Guertin A., Haddad F., Michel N., and Métivier V. Production of scandium-44m and scandium-44g with deuterons on calcium-44 : cross section measurements and production yield calculations. *Physics in Medicine and Biology*, Ref 102180, 2015. (Cité en page 82.)
- [169] Ravi Shankar A., Karthiselva N.S., and Kamachi Mudali U. Thermal oxidation of titanium to improve corrosion resistance in boiling nitric acid medium. *Surface and Coatings Technology*, 235 :4553, 2013. (Cité en page 82.)
- [170] Roesch et al. Scandium-44 : benefits of a long-lived PET radionuclide available from the 44Ti/44Sc generator system. *Curr. Radiopharm.*, 5 (3), 2012. (Cité en pages 84 et 85.)
- [171] Alliot C., Audouin N., Barbet J., Bonraison A-C., Bossé V., Bourdeau C., Bourgeois M., Duchemin C., Guertin A., Haddad F., Huclier-Markai S., Kerdjoudj R., Laizé J., Métivier V., Michel N., Mokili M., Pageau M., and Vidal A. Is there an interest to use deuteron beams to produce non-conventional radionuclides? *Frontiers in Medicine*, 2 (31), 2015. (Cité en pages 84 et 86.)
- [172] Grignon C., Barbet J., Bardies M., and et al. Nuclear medical imaging using beta+ gamma coincidences from Sc-44 radio-nuclide with liquid xenon as detector medium. *Nucl. Instrum. Meth. A*, 571, 2007. (Cité en page 84.)
- [173] Oger T. et al. A liquid xenon tpc for a medical imaging compton telescope. *Nucl.Instrum.Meth. A*, 695, 2012. (Cité en page 84.)
- [174] Gallego Manzano L., Bassetto S., Beaupere N., Briend P., Carlier T., Chérel M., Cussonneau J-P., Donnard J., Gorski M., Hamanishi R., Kraeber-Bodéré F., LeRaya P., Lemaire O., Masbou J., Mihara S., Morteau E., Scotto Lavina L., Stutzmann J-S., Tauchi T., and Thers D. Xemis : A liquid xenon detector for medical imaging. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, doi :10.1016/j.nima.2014.11.040, 2014. (Cité en page 84.)
- [175] Huclier-Markai S., Kerdjoudj R., Alliot C., Bonraisin A.C., Michel N., Haddad F., and Barbet J. Optimization of reaction conditions for the radiolabeling of dota and dota-peptide with 44m/44g-Sc and experimental evidence of the feasibility of an in vivo PET generator. *Nuclear Medicine and Biology*, 41, 2014. (Cité en pages 85 et 99.)
- [176] Pruszyński M., Loktionova N.S., Filosofov D.V., and Rosch F. Post-elution processing of 44Ti/44Sc generator-derived 44Sc for clinical application. *Appl. Radiat. Isot.*, 68, 2010. (Cité en page 85.)

- [177] Mitchell L.W., Anderson M.R., Kennett S.R., and Sargood D.G. Cross sections and thermonuclear reaction rates for $^{42}\text{Ca}(p,\gamma)^{43}\text{Sc}$, $^{44}\text{Ca}(p,\gamma)^{45}\text{Sc}$, $^{44}\text{Ca}(p,n)^{44}\text{Sc}$ and $^{45}\text{Sc}(p,n)^{45}\text{Ti}$. *Nuclear Physics A*, 380, 1982. (Cité en pages 86 et 94.)
- [178] Levkovskij V.N. Activation cross section nuclides of average masses ($a=40-100$) by protons and alpha-particles with average energies ($e=10-50$ MeV). *Reference Book : Levkovskij, Act. Cs. By Protons and Alphas, Moscow*, 1991. (Cité en pages 86, 94, 97 et 195.)
- [179] Tarkanyi F., Sonck M., and Hermanne A. Investigation of the $\text{natMo}(p,x)^{96}\text{mTc}$ nuclear reaction to monitor proton beams : New measurements and consequences on the earlier reported data. *Nuclear Instruments and Methods B*, 198, 2002. (Cité en page 86.)
- [180] Krajewski S., Cydzik I., Abbas K., Bulgheroni A., Simonelli F., Holzwarth U., and Bilewicz A. Cyclotron production of ^{44}Sc for clinical application. *Radiochimica Acta*, 101, 2013. (Cité en pages 86 et 94.)
- [181] Duchemin C., Guertin A., Haddad F., Michel N., and Métivier V. Cross section measurements of deuteron induced nuclear reactions on natural tungsten up to 34 MeV. *Applied Radiation and Isotopes*, 97, 2015. (Cité en pages 86, 113 et 116.)
- [182] Petitbon-Th venet V. The target manufacturing laboratory at the IPNO, target and stripper foil technologies for high intensity beams. *Proceedings of the 24th World Conference of the International Nuclear Target Development Society, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 613, 2010. (Cité en page 89.)
- [183] Durnez A., Petitbon-Th venet V., and Fortuna F. Preparation of molybdenum target by centrifugal method. *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 299, 2014. (Cité en page 90.)
- [184] Meitner L. Über die Entstehung der β -Strahl-Spektren radioaktiver Substanzen. *Z. Physik*, 9, 1922. (Cité en page 107.)
- [185] Auger P. Sur les rayons β secondaires produits dans un gaz par des rayons X. *C.R.A.S.*, 177, 1923. (Cité en page 107.)
- [186] Richard B. Firestone R.B., Shirley V.S. (Editor), Chu S.Y. (CD-ROM Editor), Baglin C.M., and Zipkin J. (Assistant Editors). Table of isotopes. supported by the Director, Office of Energy Research, Office of High Energy and Nuclear Physics, Nuclear Physics Division of the US Department of Energy under contract DE-AC03-76SF00098, subcontract LBL no. 4573810, 1996. (Cité en page 110.)
- [187] Guertin A., Duchemin C., Haddad F., Michel N., and Métivier V. Measurements of ^{186}Re production cross section induced by deuterons on natW

- target at Arronax facility. *Nuclear Medicine and Biology*, 41 - supplement, 2014. (Cité en pages 111 et 116.)
- [188] Zhenlan T., Fuying Z., Huiyuan Q., and Gongqing W. Excitation functions for $^{182-186}\text{W}(d,2n)^{182-186}\text{Re}$ and $^{186}\text{W}(d,p)^{187}\text{W}$ reactions. *Chin. J. Nucl. Phys.*, 3, 1981. (Cité en page 113.)
- [189] Tarkanyi F., Takacs S., Szelecsenyi F., Ditroi F., Hermanne A., and Sonck M. Excitation functions of deuteron induced nuclear reactions on natural tungsten up to 50 MeV. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B*, 211, 2003. (Cité en page 113.)
- [190] Ishioka N.S., Watanabe S., Osa A., Koizumi M., Matsuoka H., and Sekine T. Excitation functions of rhenium isotopes on the $\text{natW}(d,xn)$ reactions and production of no-carrier-added ^{186}Re . *J. Nucl. Sci. Technol. supplement 2*, 2002. (Cité en page 113.)
- [191] Hermanne A., Daraban L., Tarkanyi F., Takacs S., Ditroi F., Ignatyuk A., Adam Rebeles R., and Bada M. Excitations functions for some W, Ta and Hf radionuclides obtained by deuteron irradiation of ^{181}Ta up to 40 MeV. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 267, 2009. (Cité en page 114.)
- [192] Bonardi M.L., Groppi F., Manenti S., Persico E., and Gini L. Production study of high specific activity NCA Re-186g by proton and deuteron cyclotron irradiation. *Appl. Radiat. Isot.*, 68, 2010. (Cité en page 114.)
- [193] Tarkanyi F., Takacs S., Gul K., Hermanne A., Mustafa M.G., Nortier M., Oblozinsky P., Qaim S.M., Scholten B., Shubin Yu.N., and Youxiang Z. Beam monitor reactions, in charged particle cross section database for medical radioisotope production : Diagnostic radioisotopes and monitor reactions. *IAEA-TECDOC-1211*, IAEA, Vienna. Database available on <https://www-nds.iaea.org/medportal/>, 2001. (Cité en page 114.)
- [194] YANO Y., CHU P., and ANGER H.O. Tin-117m : Production, chemistry and evaluation as a bone-scanning agent. *International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, 24, 1973. (Cité en page 116.)
- [195] Joshi D.P., Seery W.H., and Goldberg L.G. Evaluation of ^{32}P -phosphorus for intractable pain secondary to prostatic carcinoma metastasis. *J. Am. Med. Assoc.*, 193, 1965. (Cité en page 116.)
- [196] A. Porter, McEwan A.J.B., Powe J.E., Reid R., McGowan D.G., Lukka H., Sathyanarayana J.R., Yakemchuk V.N., Thomas G.M., Erlich L.E., Crook J., Gulenchyn K.Y., Hong K.E., Wesolowski C., and Yardley J. Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 25, 1993. (Cité en page 116.)

- [197] Collins C., Eary J.F., Donaldson G., Vernon C., Bush N.E., Petersdorf S., Livingston R.B., Gordon E.E., Chapman C.R., and Appelbaum F.R. Samarium-153-EDTMP in hormone refractory prostate cancer : a phase I/II trial. *J. Nucl. Med.*, 34, 1993. (Cité en page 116.)
- [198] Resche I., Chatal J-F., Pecking A., Ell P., Duchesne G., Rubens R., Fogelman I., Houston S., Fauser A., Fischer M., and Wilkins D. A dose-controlled study of ¹⁵³Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur. J. Cancer*, 33, 1997. (Cité en page 116.)
- [199] Maxon H.R., Schroder L.E., Hertzberg V.S., Thomas S.R., Englaro E.E., Samarasinghe R., Smith H., Moulton J.S., Williams C.C., Ehrhardt G.J., and Schneider H.I. Rhenium-186(Sn)HEDP for treatment of painful osseous metastases : results of a double-blind crossover comparison with placebo. *J. Nucl. Med.*, 32, 1991. (Cité en page 116.)
- [200] de Klerk I.M.H., Zonnenberg B.A., van het Schip A.D., van Dijk A., Quijnen I.M.S.P., Hoekstra A., and van Rijk P.P. Treatment of metastatic bone pain with Re-186-HEDP. *Nucl. Geneesk. Bull.*, 15, 1993. (Cité en page 116.)
- [201] Srivastava S.C., Atkins H.L., and Krishnamurthy G.T. et al. Treatment of metastatic bone pain with tin-117m stannic DTPA : A phase I/II clinical study. *Clin. Cancer Res.*, 4, 1998. (Cité en pages 116 et 117.)
- [202] Srivastava S.C., Meinken G.E., Richards P., Som P., Oster Z.H., Atkins H.L., Brill A.B., Knapp F.F. Jr., and Butler T.A. The development and in vivo behavior of tin containing radiopharmaceuticals I. chemistry. preparation, and biodistribution in small animals. *J. Nucl. Med. Biol.*, 12, 1985. (Cité en page 117.)
- [203] Atkins H.L., Mausner L.F., Srivastava S.C., Meinken G.E., Straub R.F., Cabahug C.I., Weber D.A., Wong. C.T.C., Sacker D.F., Madajewicz S., Park L., and Meek A.G. Biodistribution of Sn-117m(4+)DTPA for palliative therapy of painful osseous metastases. *Radiobiology*, 186, 1993. (Cité en page 117.)
- [204] Oster Z.H., Som P., and Srivastava S.C. et al. The development and in-vivo behavior of tin containing radiopharmaceuticals II. Autoradiographic and scintigraphic studies in normal animals and in animal models of disease. *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, 12, 1995. (Cité en page 117.)
- [205] Bishayee A., Rao D.V., Srivastava S.C., Bouchet L.G., Bolch W.E., and Howell R.W. Marrow-sparing effects of ^{117m}Sn(41)Diethylenetriaminepentaacetic acid for radionuclide therapy of bone cancer. *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, 12, 1995. (Cité en page 117.)
- [206] Clear Vascular Inc. Clinical stage company. [http ://www.clearvascular.com/](http://www.clearvascular.com/), 2015.05.29. (Cité en pages 117, 118, 119, 123 et 128.)

- [207] Srivastava S.C. Enabling simultaneous imaging and treatment with the theragnostic radionuclide tin-117m. *TERACHEM*, 2014. (Cité en page 118.)
- [208] Lafont A. Basic aspects of plaque vulnerability. *Heart.*, 89, 2003. (Cité en page 118.)
- [209] Russian Academy of Sciences. Institute for nuclear research. <http://www.inr.ac.ru/>, 2015.05.29. (Cité en page 119.)
- [210] Ermolaev S.V., Zhuikov B.L., Kokhanyuk V.M., and Srivastava S.C. Production yields of ^{117m}Sn from natural antimony target in proton energy range 145–35 MeV. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 50, 2007. (Cité en page 119.)
- [211] Takács S., Takács M.P., Hermanne A., Tárkányi F., and Adam Rebeles R. Cross sections of proton induced reactions on natSb. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 297, 2013. (Cité en page 119.)
- [212] Montgomery D.M. and Porile N.T. Reactions of ^{116}Cd with intermediate energy ^3He and ^4He ions. *Nuclear Physics A*, 130 (1), 1969. (Cité en pages 120, 125 et 127.)
- [213] Hermanne A Adam Rebeles R., van den Winkel P., Tárkányi F., Takács S., and Darabanc L. Alpha induced reactions on ^{114}Cd and ^{116}Cd : An experimental study of excitation functions. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 266, 2008. (Cité en pages 120, 123, 124, 125 et 127.)
- [214] Essayan M. Étude de la production d'isotopes radioactifs à partir d'un faisceau d'alpha : mesures de sections efficaces et comparaisons avec les prédictions de modèles théoriques. *Rapport de stage de Master 2, encadrement : Guertin A., Duchemin C. et Haddad F.*, 2015. (Cité en pages 121 et 128.)
- [215] Qaim S.M. and Döhler H. Production of carrier-free ^{117m}Sn . *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 35 (7), 1984. (Cité en page 123.)
- [216] Hermanne A., Daraban L., Adam Rebeles R., Ignatyuk A., Tarkanyi F., and Takacs S. Alpha induced reactions on natCd up to 38.5 MeV : Experimental and theoretical studies of the excitation functions. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 268, 2010. (Cité en pages 123 et 124.)
- [217] Feinendegen LE. Biological damage from the auger effect, possible benefits. *Radiation Environmental Biophysics*, 12, 1975. (Cité en page 130.)
- [218] Kassis A.I. Therapeutic radionuclides : Biophysical and radiobiologic principles. *Seminars in Nuclear Medicine*, 38, 2008. (Cité en page 130.)
- [219] Lee B.Q., Kibédi T., Stuchbery A.E., and Robertson K.A. Atomic radiations in the decay of medical radioisotopes : A physics perspective - article id 651475. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012. (Cité en page 130.)

- [220] Qaim S.M. Therapeutic radionuclides and nuclear data. *Radiochimica Acta*, 89, 2001. (Cité en page 130.)
- [221] Thisgaard H. and Jensen M. ^{119}Sb — a potent auger emitter for targeted radionuclide therapy. *Medical physics*, 35, 2008. (Cité en page 130.)
- [222] Beyer G.J, Zeisler S.K., and Becker D.W. The Auger-electron emitter ^{165}Er : excitation function of the $^{165}\text{Ho}(p,n)^{165}\text{Er}$ process. *Radiochim. Acta*, 92, 2004. (Cité en page 130.)
- [223] Müller C., Zhernosekov K., Köster U., Johnston K., Dorrer H., Hohn A., van der Walt N.T., Türler A., and Schibli R. A unique matched quadruplet of terbium radioisotopes for PET and SPECT and for α - and β -radionuclide therapy : An in vivo proof-of-concept study with a new receptor-targeted folate derivative. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, 53, 2012. (Cité en page 132.)
- [224] Chopra A. [$^{149}/^{152}/^{155}/^{161}\text{Tb}$]-Labeled DOTA-folate conjugated to an albumin-binding entity [$^{149}/^{152}/^{155}/^{161}\text{Tb}$]cm09. *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD) [Internet]*, 2012. (Cité en page 132.)
- [225] CERN. The isolde radioactive ion beam facility. <http://isolde.web.cern.ch/>, 2015.05.04. (Cité en pages 134 et 150.)
- [226] Vermeulen C., Steyn G.F., Szelecsényi F., Kovács Z., Suzuki K., Nagatsu K., Fukumura T., Hohn A., and van der Walt T.N. Cross sections of proton-induced reactions on natGd with special emphasis on the production possibilities of ^{152}Tb and ^{155}Tb . *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 275, 2012. (Cité en pages 134, 140, 141 et 143.)
- [227] Tárkányi F., Takács S., Ditrói F., Csikai J., Hermanne A., and Ignatyuk A.V. (α ,pxn) reactions on natural gadolinium. *Applied Radiation and Isotopes*, 83, 2014. (Cité en page 134.)
- [228] Tárkányi F., Takács S., Ditrói F., Csikai J., Hermanne A., and Ignatyuk A.V. Activation cross-sections of deuteron induced reactions on natGd up to 50 MeV. *Applied Radiation and Isotopes*, 83, 2014. (Cité en pages 134, 137, 138 et 140.)
- [229] Gayoso R.E., Sonzogni A.A., and Nassiff S.J. (α ,pxn) reactions on natural gadolinium. *Radiochimica Acta*, 72, 1996. (Cité en pages 140 et 141.)
- [230] Trace Sciences International Corporation. The world's most reliable source of stable isotopes. <http://www.tracesciences.com/gd.htm>, 2015.08.13. (Cité en page 142.)
- [231] Steyn et al. Cross sections of proton-induced reactions on ^{152}Gd , ^{155}Gd and ^{159}Tb with emphasis on the production of selected Tb radionuclides. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B*, 319, 2014. (Cité en page 143.)

- [232] National Institute of Standard and Technology (NIST). The nist reference on constants, units, and uncertainty. <http://physics.nist.gov/cuu/index.html>, 2015.05.04. (Cité en page 148.)
- [233] Kim Y.S. and Brechbiel M.W. An overview of targeted alpha therapy. *Tumour Biol.*, 33, 2012. (Cité en page 149.)
- [234] Scheinberg D.A. and McDevitt M.R. Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. *Curr Radiopharm.*, 4, 2011. (Cité en pages 150 et 161.)
- [235] Yong K. and Brechbiel M.W. Towards translation of ^{212}Pb as a clinical therapeutic ; getting the lead in ! *Dalton Trans.*, 40, 2012. (Cité en page 150.)
- [236] Fisher D.R. Final report : Development and testing of a $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ peptide for targeting metastatic melanoma CRADA PNNL/288, PLA1(GIPP project PNNL T2-291). *US department of energy*, PNNL-21943, 2012. (Cité en page 150.)
- [237] Barry J Allen et al. Targeted alpha therapy for cancer. *Physics in Medicine and Biology*, 49, 2004. (Cité en page 150.)
- [238] Harrison M.R., Wong T.Z., Armstrong A.J., and George D.J. Radium-223 chloride : a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease cancer. *Manag. Res.*, 5, 2013. (Cité en pages 150 et 158.)
- [239] Heyerdahl H., Abbas N., Sponheim K., Mollatt C., Bruland P., and Dahle J. Targeted alpha therapy with ^{227}Th -trastuzumab of intraperitoneal ovarian cancer in nude mice. *Curr Radiopharm.*, 6, 2013. (Cité en page 150.)
- [240] Müller C., Zhernosekov K., Köster U., Johnston K., Dorrer H., Hohn A., van der Walt N.T., Türler A., and Schibli R. A unique matched quadruplet of terbium radioisotopes for pet and spect and for α and β radionuclide therapy : An in vivo proof-of-concept study with a new receptor-targeted folate derivative. *J. Nucl. Med.*, 53, 2012. (Cité en page 150.)
- [241] Pazdur R. and Keegan P. FDA approval for radium 223 dichloride. *FDA article*, 2013. (Cité en pages 150 et 158.)
- [242] Morgenstern A., Lebeda O., Stursa J., Bruchertseifer F., Capote R., McGinley J., Rasmussen G., Sin M., Zielinska B., and Apostolidis C. Production of $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ for Targeted Alpha Therapy via proton irradiation of ^{231}Pa . *Anal. Chem.*, 80, 2008. (Cité en pages 150, 154 et 157.)
- [243] Allen B.J. and Blagojevic N. Alpha- and beta-emitting radiolanthanides in targeted cancer therapy : The potential role of terbium-149. *Nucl. Med. Commun.*, 17, 1996. (Cité en page 150.)
- [244] Müller C., Reber J., Haller S., Dorrer H., Köster U., Johnston K., Zhernosekov K., Türler A., and Schibli R. Folate receptor targeted alpha-therapy using Terbium-149. *Pharmaceuticals*, 7, 2014. (Cité en page 150.)

- [245] Allen B.J., Huang C-Y., and Clarke R.A. Targeted alpha anticancer therapies : update and future prospects. *Biologies*, 8, 2014. (Cité en page 154.)
- [246] Morgenstern A., Lebeda O., Stursa J., Capote R., Sin M., Bruchertseifer F., Zielinska B., and Apostolidis C. Cross sections of the reaction $^{231}\text{Pa}(d,3n)^{230}\text{U}$ for the production of $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ for targeted alpha therapy. *Physical Review, Part C, Nuclear Physics*, 80, 2009. (Cité en pages 154 et 156.)
- [247] Tewes H.A. and James R.A. Proton induced reactions of thorium—fission yield curves. *Phys. Rev.*, 88, 1952. (Cité en page 155.)
- [248] M.Lefort M., Simonoff G.N., and Tarrago X. A spallation nuclear reaction on thorium at 150 and 82 MeV proton energies. *Nuclear Physics*, 25, 1961. (Cité en page 155.)
- [249] Brun C. and Simonoff G.N. Competition fission-evaporation etude des fonctions d'excitation dans differents noyaux de protactinium. *Journal de Physique*, 23, 1962. (Cité en page 155.)
- [250] Celler A., Luontama M., Kantele J., and Zylicz J. Cross section of Th- $^{232}(\text{P},\text{XN}+\text{YN})$ reactions at energy of protons 6.8 to 20.2 MeV. *Physics in Canada*, 24, 1981. (Cité en page 155.)
- [251] Kudo H., Muramatsu H., Nakahara H., Miyano K., and Kohno I. Fission fragment yields in the fission of ^{232}Th by protons of energies 8 to 22 MeV. *Physical Review, Part C, Nuclear Physics*, 25, 1982. (Cité en page 155.)
- [252] Roshchin A., Yavshits S., Jakovlev V., Karttunen E., Aaltonen J., and Heselius S. Cross sections of nonfission reactions induced in Th-232 by low-energy proton. *Yadernaya Fizika*, 60, 1997. (Cité en page 155.)
- [253] Morgenstern A., Apostolidis C., Bruchertseifer F., Capote R., Gouder T., Simonelli F., Sin M., and Abbas K. Cross-sections of the reaction $^{232}\text{Th}(p,3n)^{230}\text{Pa}$ for production of ^{230}U for targeted alpha therapy. *Applied Radiation and Isotopes*, 66, 2008. (Cité en page 155.)
- [254] Jost C.U., Griswold J.R., Bruffey S.H., Mirzadeh S., Stracener D.W., and Williams C.L. Measurement of cross sections for the $^{232}\text{Th}(p,4n)^{229}\text{Pa}$ reaction at low proton energies. *Conf.proceedings by Am.Inst.of Phys*, 1525, 2013. (Cité en page 155.)
- [255] Rama Rao J., Ernst J., and Machner H. Comparative study of d- and ^6Li -induced reactions on ^{232}Th in terms of breakup and preequilibrium processes. *Nuclear Physics, Section A*, 448, 1986. (Cité en page 155.)
- [256] Northcliffe L.C. and Schilling R.R. Range and stopping - power tables for heavy ions. *Nucl. Data Tables, A*, 1970. (Cité en page 156.)
- [257] Hogan J.J., Gadioli E., Gadioli-Erba E., and Chung C. Fissionability of nuclides in the thorium region at excitation energies to 100 MeV. *Phys. Rev., C*, 1979. (Cité en page 159.)

- [258] Ermolaev S.V., Zhuikov B.L., Kokhanyuk V.M., Matushko V.L., Kalmykov S.N., Aliev R.A., Tananaev I.G., and Myasoedov B.F. Production of actinium, thorium and radium isotopes from natural thorium irradiated with protons up to 141 MeV. *Radiochim. Acta*, 100, 2012. (Cité en pages 159, 160 et 161.)
- [259] Weidner J.W. et al. Proton-induced cross sections relevant to production of ^{225}Ac and ^{223}Ra in natural thorium targets below 200 MeV. *Appl. Radiat. Isot.*, 70, 2012. (Cité en pages 159 et 161.)
- [260] Engle J.W. et al. Ac, La and Ce radioimpurities in ^{225}Ac produced in 40–200 MeV proton irradiations of thorium. *Radiochim. Acta.*, 102, 2014. (Cité en pages 161, 162 et 164.)
- [261] Gauvin H. Reactions(p,2p alpha n) sur le thorium 232 de 30 a 120 MeV. *J. Phys.*, 24, 1963. (Cité en page 161.)
- [262] Hahn O. and Strassmann F. Concerning the existence of alkaline earth metals resuting from neutron irradiation of uranium. *Naturwissenschaften*, 27 :11–15, January, 1939. (Cité en page 166.)
- [263] Meitner L. and Frisch O.R. Letters to the editors. disintegration of uranium by neutrons : a new type of nuclear reaction. *Nature*, 3615 :239–240, February, 11, 1939. (Cité en page 166.)
- [264] Inc Encyclopædia Britannica. George gamow - american physicist. <http://global.britannica.com/biography/George-Gamow>, 2015.06.18. (Cité en page 166.)
- [265] von Weizsäcker C.F. Zur theorie der kernmassen. *Zeitschrift für Physik*, 96, 1935. (Cité en page 166.)
- [266] Bethe H.A. and Bacher R.F. Nuclear physics a. stationary states of nuclei. *Rev. Mod. Phys.*, 8, 1936. (Cité en page 166.)
- [267] Bohr N. and Wheeler J.A. The mechanism of nuclear fission. *Phys. Rev.*, 56, 1939. (Cité en page 166.)
- [268] Royer G. Chap. 2 : déformations nucléaires. *Cours de Master 2 - Université de Nantes*, 2013-2014. (Cité en pages 166 et 168.)
- [269] D Bailey. Semi-empirical nuclear mass formula. *University of Toronto*, 2011. (Cité en page 166.)
- [270] Duijvestijn M.C. Nucleon-induced fission at intermediate energies. *PhD thesis - University of Groningen*, 2000. (Cité en pages 166 et 171.)
- [271] Haddad F. Dynamique et comportements collectifs dans les collisions d'ions lourds. *Thèse de doctorat - Université de Nantes*, 1993. (Cité en pages 166, 168, 169 et 170.)
- [272] Royer G. Contribution à la description macroscopique des phénomènes nucléaires de fusion, fission et fragmentation. *Thèse de doctorat - Université de Nantes*, 1986. (Cité en pages 166 et 170.)

- [273] Pauli W. Exclusion principle and quantum mechanics. *Nobel Lecture*, 1946. (Cité en page 167.)
- [274] Bohr A., Mottelson B.R., and Pines D. Possible analogy between the excitation spectra of nuclei and those of the superconducting metallic state. *Phys. Rev.*, 110, 1958. (Cité en page 167.)
- [275] Royer G. Heavy elements and related new phenomena - fission through quasi-molecular shapes and fragmentation. *World Scientific*, volume I, 1999. (Cité en page 168.)
- [276] Myers W.D. and Swiatecki W.J. ' *Ark. Phys.*, 36, 1967. (Cité en page 168.)
- [277] Strutinski V.M. ' *Nucl. Phys. A*, 95, 1967. (Cité en page 168.)
- [278] Janssens Robert V. F. Nuclear physics : Elusive magic numbers. *Nature*, 435, 2005. (Cité en page 168.)
- [279] Nobel Prize in Physics. Maria goeppert mayer and j. hans d. jensen "for their discoveries concerning nuclear shell structure" - eugene paul wigner "for his contributions to the theory of the atomic nucleus and the elementary particles, particularly through the discovery and application of fundamental symmetry principles". *Fondation Nobel*, 1963. (Cité en page 168.)
- [280] Casoli P. Etude de la production de fragments dans la fission induite par neutrons sur l'uranium-238. *Thèse de doctorat - Université Bordeaux I*, 2003. (Cité en page 169.)
- [281] Duijvestijn M.C., Koning A.J., and Hambsch F.J. Mass distributions in nucleon-induced fission at intermediate energies. *Physical Review C*, 64 - 01460, 2001. (Cité en pages 170 et 171.)
- [282] Brosa U., Grossman S., and Muller A. Nuclear scission. *Phys. Rep.*, 197, 1990. (Cité en page 171.)
- [283] Kailas S. and Mahata K. Charged particle-induced nuclear fission reactions – progress and prospects. *J. Phys.*, 83, 6, 2014. (Cité en page 172.)
- [284] Iljinov A.S., Cherepanov E.A., and Chigrinov S.E. An analysis of nuclear fissility for intermediate-energy proton induced reactions. *Z. Physik A*, 287, 1978. (Cité en pages 173 et 174.)
- [285] AIPES. Molybdenum-99 production for nuclear medicine 2010-2020. *Report* www.aipes-eeig.org/index.php?id=57, 2008. (Cité en pages 186 et 187.)
- [286] Mallinckrodt rdiopharmaceuticals. website. <http://www2.mallinckrodt.com/products/>, 2015.04.09. (Cité en page 188.)
- [287] Nuclear Energy Agency (NEA) Organisation for economic co operation and development (OECD). The supply of medical radio-isotopes : review of potential molybdenum-99/technetium-99m production technologies. *Report*, 2010. (Cité en pages 188 et 194.)
- [288] TRIUMF. website. <http://www.triumf.ca/>, 2015.04.09. (Cité en pages 188 et 196.)

- [289] TRIUMF. Canadian team demonstrates solution to medical isotope crisis - cyclotron-based Tc-99m production method reveals a scalable, on-site solution. *Article de presse disponible sur le site web de "TRIUMF" à la section "Articles and media"*, 2015. (Cité en pages 189 et 194.)
- [290] Choppin G.R. and Tofe A.J. Charged particle fission of ^{232}Th . *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 33, 1971. (Cité en pages 189 et 190.)
- [291] Kudo H., Muramatsu H., Nakahara H., Miyano K., and Kohno I. Fission fragment yields in the fission of ^{232}Th by protons of energies 8 to 22 MeV. *Physical Review C*, 25, 1982. (Cité en pages 189, 190 et 192.)
- [292] Northcliffe L.C. and Schilling R.F. Range and stopping power tables for heavy ions. *Nucl. Data*, 233-463, 1970. (Cité en page 189.)
- [293] Abbas K., Holzwarth U., Simonelli F., Kozempel J., Cydzik I., Bulgheroni A., Cotogno G., Apostolidis C., Bruchertseifer F, and Morgenstern A. feasibility of ^{99}Mo production by proton-induced fission of ^{232}Th . *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*, 278, 2012. (Cité en pages 189, 192 et 193.)
- [294] Colle R., Kishore R., and Cumming J.B. Excitation functions for (p,n) reactions to 25 MeV on $\text{Cu}63$, $\text{Cu}65$, and $\text{Ag}107$. *Phys. Rev. C*, 9, 1974. (Cité en page 190.)
- [295] Duchemin C., Guertin A., Ferid H., Michel N., and Métivier V. Production of medical isotopes from a thorium target irradiated by light charged particles up to 70 MeV. *Phys. Med. Biol.*, 60, 2015. (Cité en pages 193, 194 et 195.)
- [296] Uosif M. A. M., Michel R., Herpers U., Kubik P. W., Duijvestijn M., and Koning A. Residual nuclide production by proton-induced reactions on uranium for energies between 20 and 70 MeV. *International conference on nuclear data for science and technology, AIP Conference Proceedings*, 769, 2005. (Cité en pages 194 et 195.)
- [297] Kuhnhehn J., Herpers U., Glasser W., Michel R., Kubik P. W., and Suter M. Thin target cross sections for proton-induced formation of radionuclides from lead for $E_p \leq 71$ MeV. *Radiochimica Acta*, 89, 2001. (Cité en pages 194 et 195.)
- [298] Tárkányi F., Ditrói F., Hermanne A., Takács S., and Ignatyuk A.V. Investigation of activation cross-sections of proton induced nuclear reactions on natMo up to 40 MeV : New data and evaluation. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 280, 2012. (Cité en page 195.)
- [299] Tárkányi F., Hermanne A., Takács S., Sonck M., Szucs Z., Király B., and Ignatyuk A.V. Investigation of alternative production routes of ^{99m}Tc : deuteron induced reactions on ^{100}Mo . *Applied Radiation and Isotopes*, 69, 2011. (Cité en page 195.)
- [300] Pupillo G., Esposito J., Gambaccini M., Haddad F., and Michel N. Experimental cross section evaluation for innovative ^{99}Mo production via the (a,n)

reaction on ^{96}Zr target. *J Radioanal Nucl Chem*, DOI 10.1007/s10967-014-3321-9, 2014. (Cité en page [195](#).)

Thèse de Doctorat

Charlotte DUCHEMIN

Étude de voies alternatives pour la production de radionucléides innovants pour les applications médicales

Study of alternative routes for the production of innovative radionuclides for medical applications

Résumé

La médecine nucléaire est une spécialité utilisant des noyaux radioactifs pour la thérapie ou le diagnostic de maladies telles que les cancers. Ces radionucléides sont souvent couplés à des molécules vectrices pour cibler les cellules malades. Actuellement, seuls quelques isotopes sont utilisés en routine par les équipes cliniques mais de nombreux autres pourraient avoir un intérêt médical lié aux rayonnements émis ou à leur période radioactive en adéquation au temps de transit de la molécule vectrice et à la pathologie. Le travail réalisé durant cette thèse consiste à étudier la production de radionucléides innovants pour la médecine nucléaire, en collaboration avec le GIP ARRONAX, dont le cyclotron accélère différents types de particules à des énergies allant jusqu'à 70 MeV. Un paramètre physique fondamental pour définir la production d'un radionucléide d'intérêt est la section efficace. Des données expérimentales ont été mesurées pour une sélection de radionucléides émetteurs de photons (Tc-99m) et de positons (Sc-44g) pour le diagnostic, ainsi que pour des émetteurs d'électrons (Re-186, Tb-155 et Sn-117m) et de particules α (Th-226, Ra-223 et Bi-213) pour des applications thérapeutiques. La mesure des contaminants produits lors des irradiations a également été réalisée. L'accent a été mis sur l'utilisation de voies de production alternatives à celles habituellement utilisées. Les sections efficaces expérimentales sont comparées avec les prédictions des modèles théoriques. Elles apportent ainsi une contribution au travail des physiciens théoriciens en permettant de contraindre leurs modèles et de les améliorer et/ou valider.

Mots clés

Sections efficaces, radionucléides, production, cyclotron ARRONAX, thérapie, diagnostic, médecine nucléaire, modèles théoriques

Abstract

Nuclear medicine is a specialty that uses radioactive nuclei for therapy or diagnosis of diseases such as different types of cancer. These radionuclides are coupled to carrier molecules to target sick cells. Currently, only few isotopes are used in clinical practice. However, many others may be of medical interest due to their emitted radiation and/or their half-life that can be adapted to the carrier molecule transit time and to the pathology. The aim of this PhD thesis is to study the production of innovative radionuclides for therapy and diagnosis applications in collaboration with the GIP ARRONAX, which possesses a multi-particle high energy cyclotron. A fundamental physical parameter to access the production rate of a radionuclide is the production cross section. Experimental data were measured for a selection of radionuclides: photon emitter (Tc-99m) and positron emitter (Sc-44g) for diagnosis, as well as electron emitters (Re-186, Tb-155 and Sn-117m) and α particles emitters (Th-226, Ra-223 and Bi-213) for therapeutic applications. These acquired data are obtained using alternative production routes compared to the commonly used. Data related to the contaminants produced during the irradiations were also extracted. The experimental cross section values are compared with theoretical model predictions. The large set of data obtained contributes to the theoretical physicist studies allowing to constrain their models to improve and/or validate them.

Key Words

Cross sections, radionuclides, production, ARRONAX cyclotron, therapy, diagnosis, nuclear medicine, theoretical models