Mesures de sections efficaces de production de ^{155}Gd(p,n)^{155}Tb avec des cibles de ^{155}Gd ultra-pures (>99.98%)

Morgane BOUTECULET

Introduction – L'utilité du ^{155}Tb en radiothérapie interne vectorisée

- Le quadruplet des Tb

Isotope	Application	Période radioactive
^{149}Tb	Thérapie α	4,1 h
^{152}Tb	PET	17,5 h
^{155}Tb	SPECT	5,3 d
^{161}Tb	Thérapie β^-, Auger	6,9 d

Table 1 : Application et période des Tb d'intérêt médical

Energy (keV)	Intensity (%)
86.6	32.0
105.3	25.1
180.1	7.5

Table 2 : Raies γ du ^{155}Tb utiles pour la SPECT

→ Intérêt médical individuel

→ ^{155}Tb : utilisable avec des γ-caméras actuelles (^{99m}Tc)

→ Théragnostique : avec le ^{161}Tb, ^{177}Lu, ^{166}Ho…

Introduction – Production du ^{155}Tb (1/2)

- Spallation
  - Cible de tantale
  - Avec des protons de ~ 1 GeV

- Réactions avec des α
  - ^{155}Gd(α,4n)^{155}Dy → ^{155}Tb
  - ^{156}Gd(α,5n)^{155}Dy → ^{155}Tb
  - ^{155}Gd(α, p3n)^{155}Tb
  - ^{156}Gd(α,p4n)^{155}Tb
  - ⋮

  Energies d'α optimales : 30-50 MeV
  Durée pour ~ 10 GBq : ~ 10h

- Avec des particules légères :
  - ^{156}Gd(t,4n)^{155}Tb
  - ^{156}Gd(he3,p3n)^{155}Tb
  - ⋮

  Pas encore exploré expérimentalement

- *Camille Van Laere et al., Theranostics 2024, 14, 4*
- *Ricardo Manuel dos Santos Augusto et al., Appl. Sci. 2014, 4, 265-281*
- *Rahman, A. K. et al., Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2024, 323.*
- *Dagvadorj Ichinkhorloo et al, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 499 (2021) 46–52*

Introduction – Production du ^{155}Tb (2/2)

- Réactions avec des deutons
  - ^{155}Gd(d,2n)^{155}Tb
  - ^{156}Gd(d,3n)^{155}Tb
  - ^{157}Gd(d,4n)^{155}Tb

  ^{nat}Gd(d,x)^{155}Tb
  Energie optimale environ 18 MeV

  ⋮

- *C. Favaretto et al., EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry (2021)*
- *F. Szelecsényi et al., Journal of Radioanalytical and and Nuclear Chemistry, 307, pages 1877–1881 (2016)*
- *Y. Wang, Applied Radiation and Isotopes 201 (2023) 110996*
- *C. Duchemin et al., Applied Radiation and Isotopes, 118, 281-289*

Introduction – Production du ^{155}Tb (2/2)

- Réactions avec des deutons
  - ^{155}Gd(d,2n)^{155}Tb
  - ^{156}Gd(d,3n)^{155}Tb
  - ^{157}Gd(d,4n)^{155}Tb

  ^{nat}Gd(d,x)^{155}Tb
  Energie optimale environ 18 MeV

  ⋮

- Réactions avec des protons

  ⋮

  - **^{155}Gd(p,n)^{155}Tb**
    - → énergie optimale théorique : 12 MeV
    - → moins de contaminants ?

- *C. Favaretto et al., EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry (2021)*
- *F. Szelecsényi et al., Journal of Radioanalytical and and Nuclear Chemistry, 307, pages 1877–1881 (2016)*
- *Y. Wang, Applied Radiation and Isotopes 201 (2023) 110996*
- *C. Duchemin et al., Applied Radiation and Isotopes, 118, 281-289*

Introduction – Production du ^{155}Tb (2/2)

- Réactions avec des deutons
  - ^{155}Gd(d,2n)^{155}Tb
  - ^{156}Gd(d,3n)^{155}Tb
  - ^{157}Gd(d,4n)^{155}Tb

  ^{nat}Gd(d,x)^{155}Tb
  Energie optimale environ 18 MeV

  ⋮

- Réactions avec des protons

  ⋮

  - **^{155}Gd(p,n)^{155}Tb**

➢ Problème : ^{155}Gd non disponible → utilisation du ^{nat}Gd ou ^{commercial}Gd

- *C. Favaretto et al., EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry (2021)*
- *F. Szelecsényi et al., Journal of Radioanalytical and and Nuclear Chemistry, 307, pages 1877–1881 (2016)*
- *Y. Wang, Applied Radiation and Isotopes 201 (2023) 110996*
- *C. Duchemin et al., Applied Radiation and Isotopes, 118, 281-289*

Introduction – Activation par protons de ^{nat}Gd

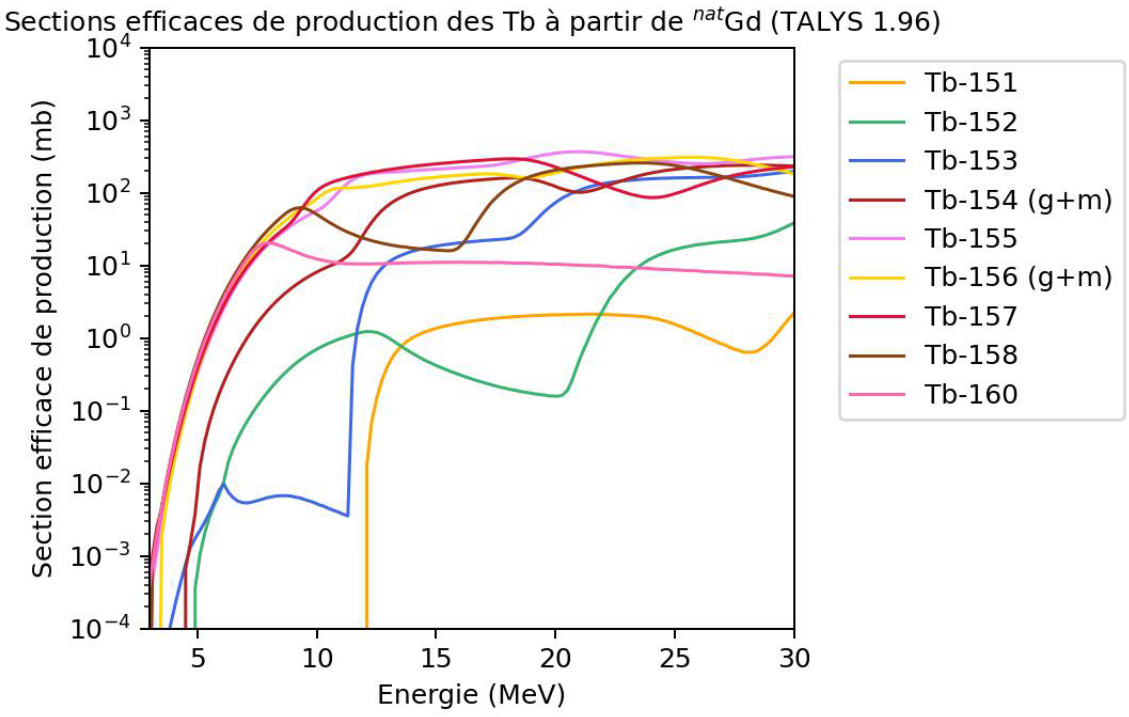


Figure 1: Production des Tb à partir de ^{nat}Gd

Introduction – Activation par protons de ^{nat}Gd

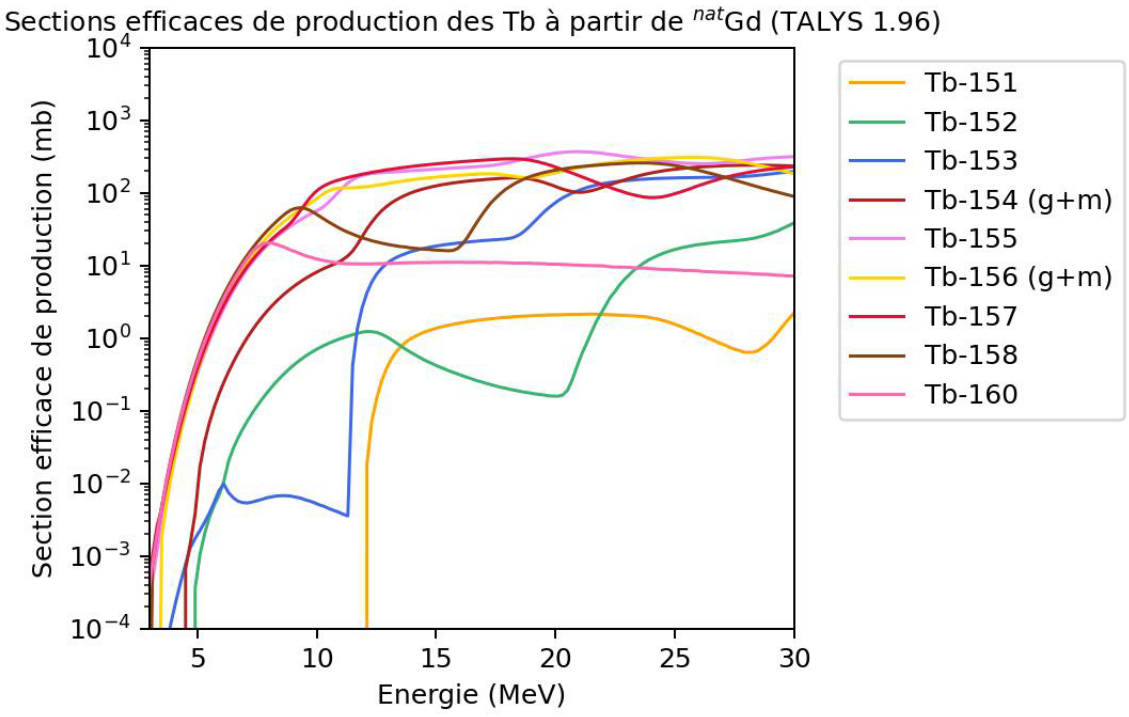


Figure 1: Production des Tb à partir de ^{nat}Gd

- Beaucoup de Tb différents produits → faible pureté radionucléique du ^{155}Tb
- Nécessité de cibles enrichies en ^{155}Gd

Introduction – Gain avec la pureté de la cible

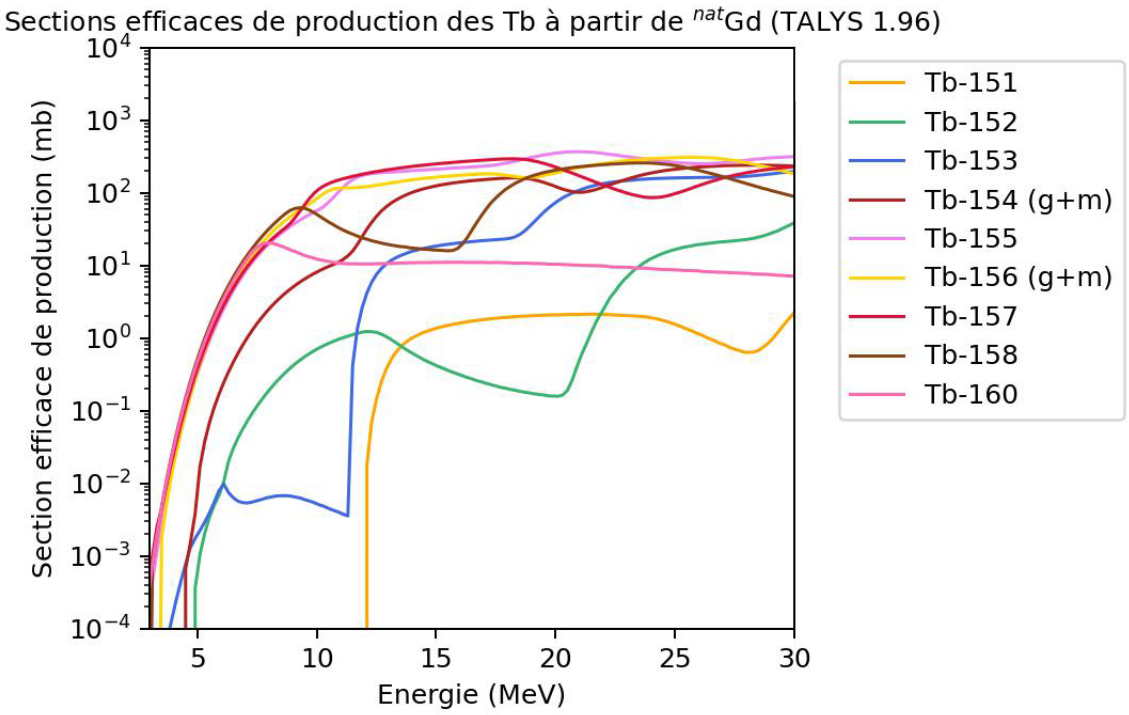


Figure 1: Production des Tb à partir de ^{nat}Gd

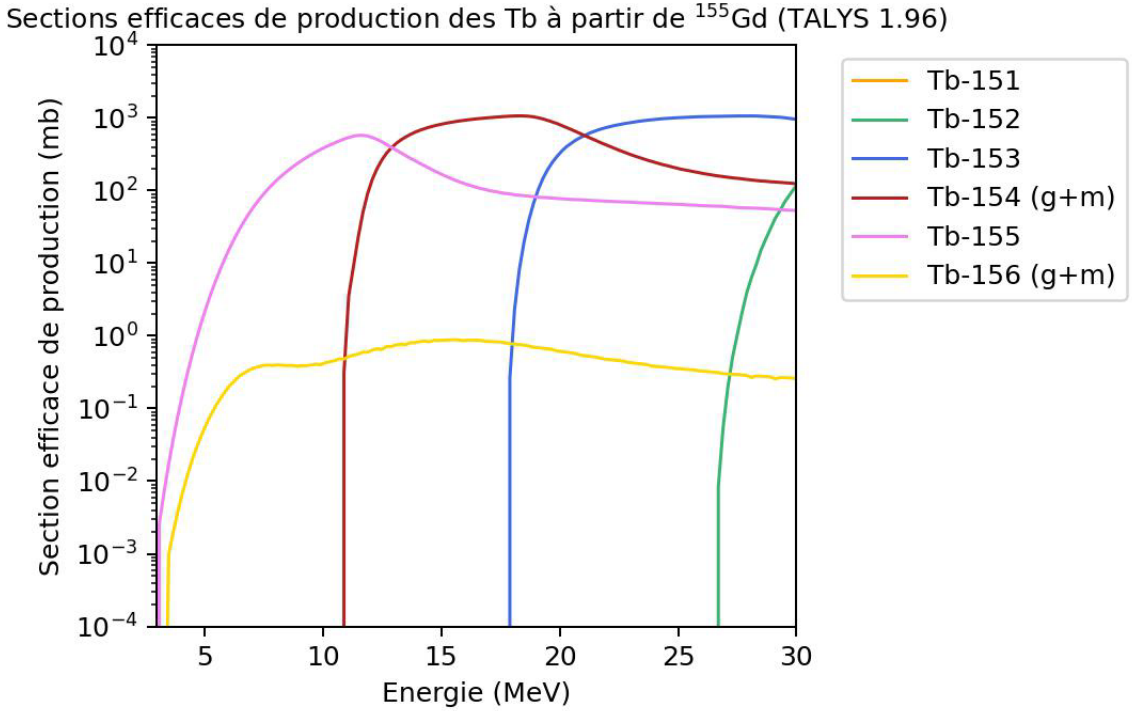


Figure 2 : Production des Tb à partir de ^{155}Gd

Introduction – Gain avec la pureté de la cible

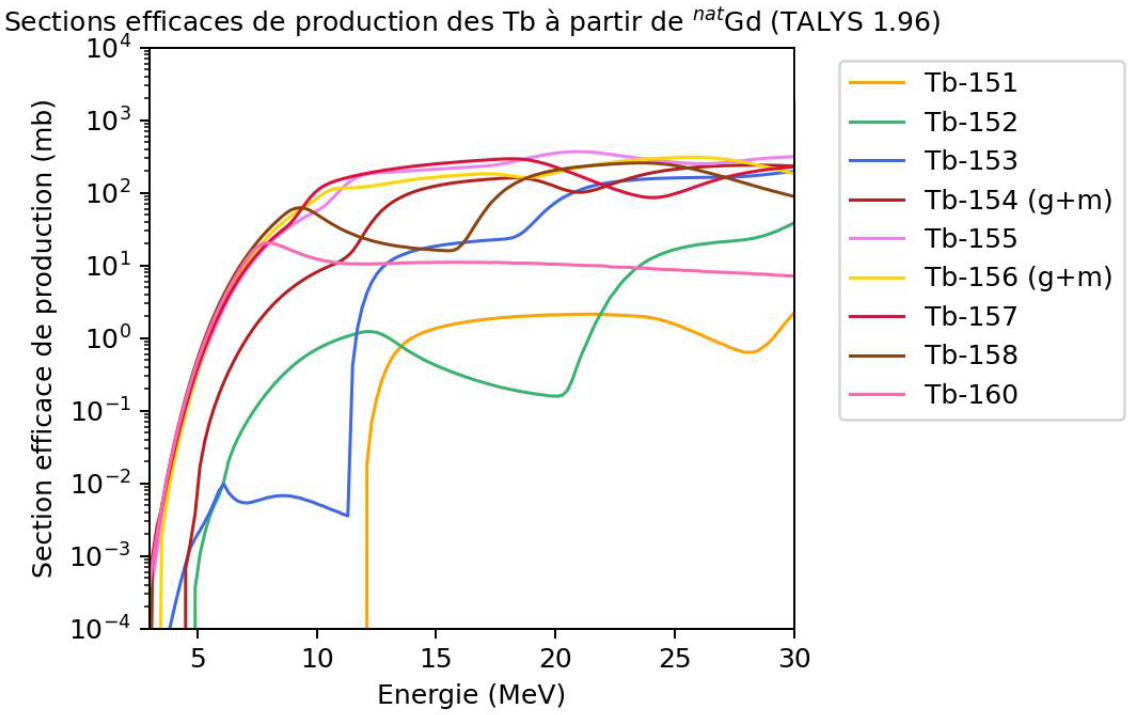


Figure 1: Production des Tb à partir de ^{nat}Gd

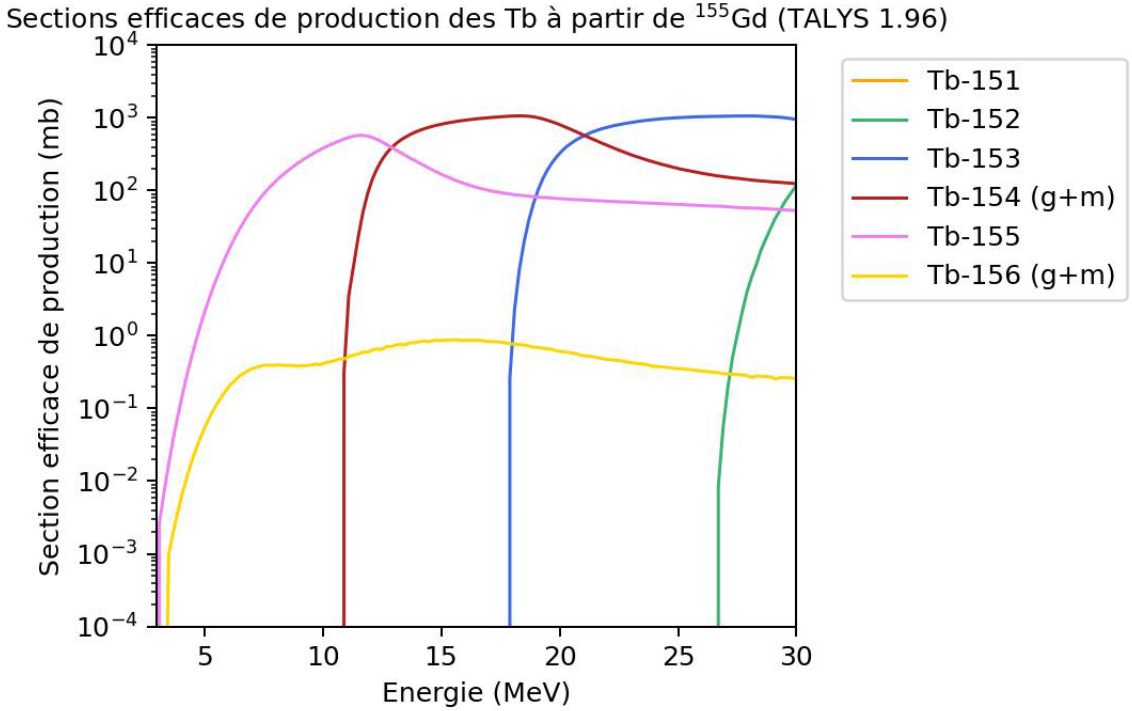


Figure 2 : Production des Tb à partir de ^{155}Gd

- Problème : besoin d'une cible avec ~100% de ^{155}Gd ?

Introduction – Gain avec la pureté de la cible

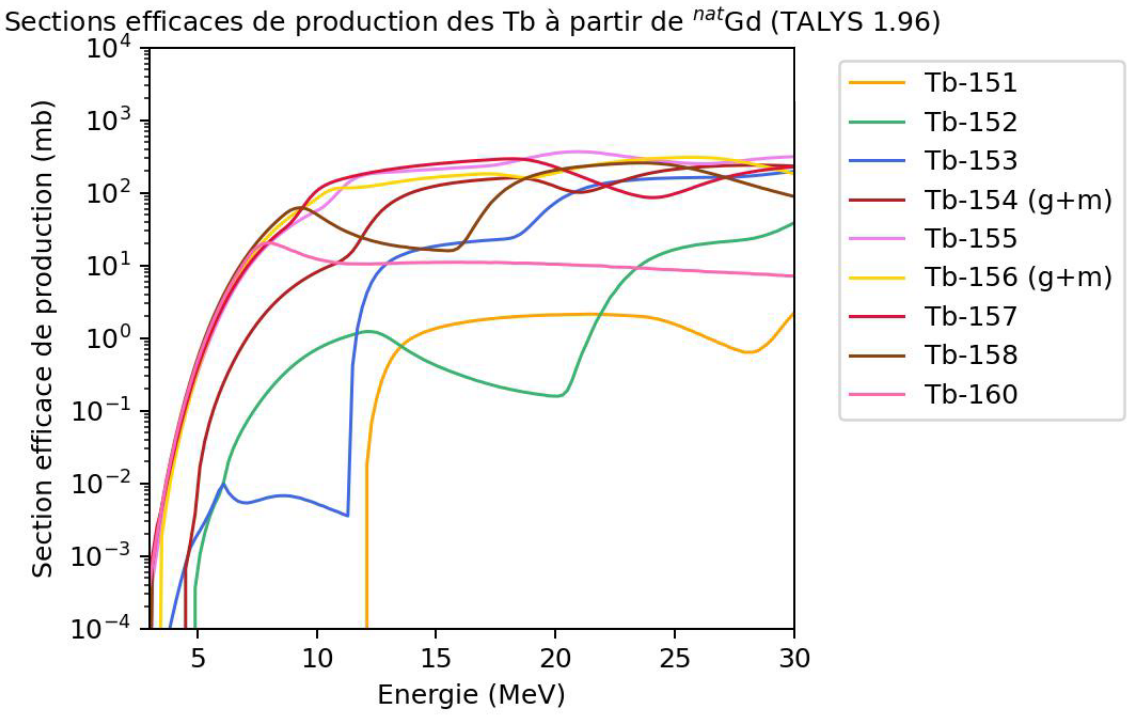


Figure 1: Production des Tb à partir de ^{nat}Gd

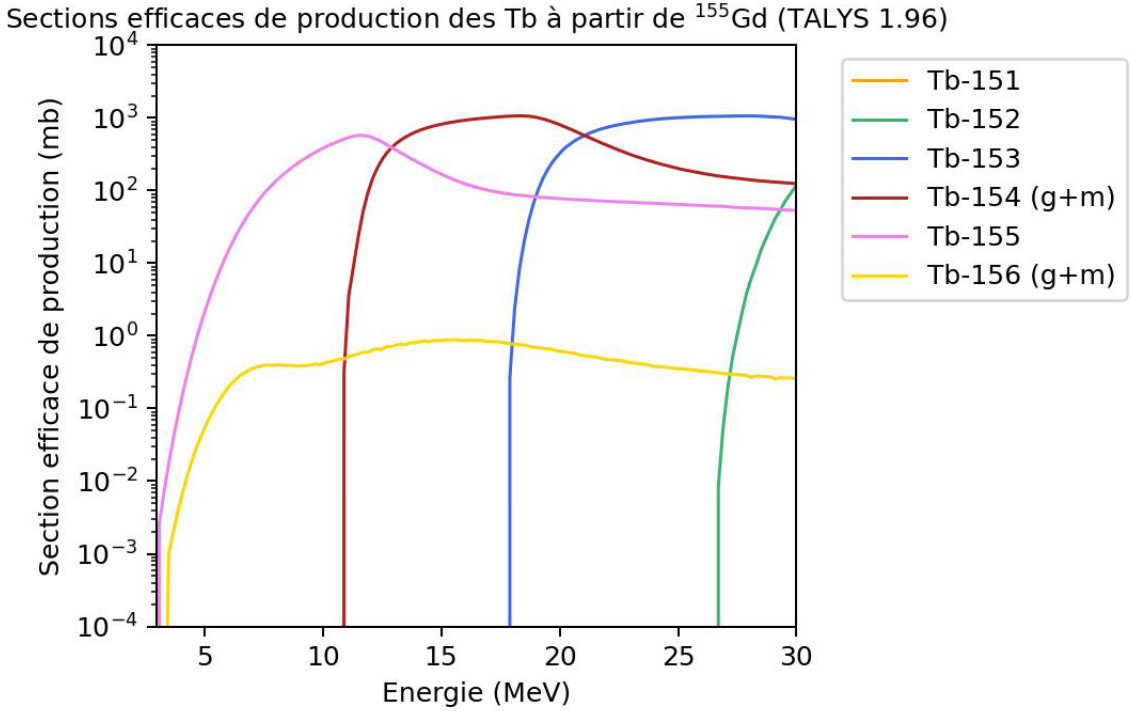


Figure 2 : Production des Tb à partir de ^{155}Gd

- Problème : besoin d'une cible avec ~100% de ^{155}Gd ?
- Cibles pures : études plus simples
- Indicateur → contaminants problématiques : ^{156}Tb, ^{154}Tb…

Introduction – Gain avec la pureté de la cible

- Contaminant problématique : ^{156}Tb

Matériau (%)	^{155}Gd
^{nat}Gd	14.80
^{commercial}Gd	91.90
^{pure}Gd	99.98

Table 3 : Enrichissement en ^{155}Gd des cibles présentées en Fig. 3

Introduction – Gain avec la pureté de la cible

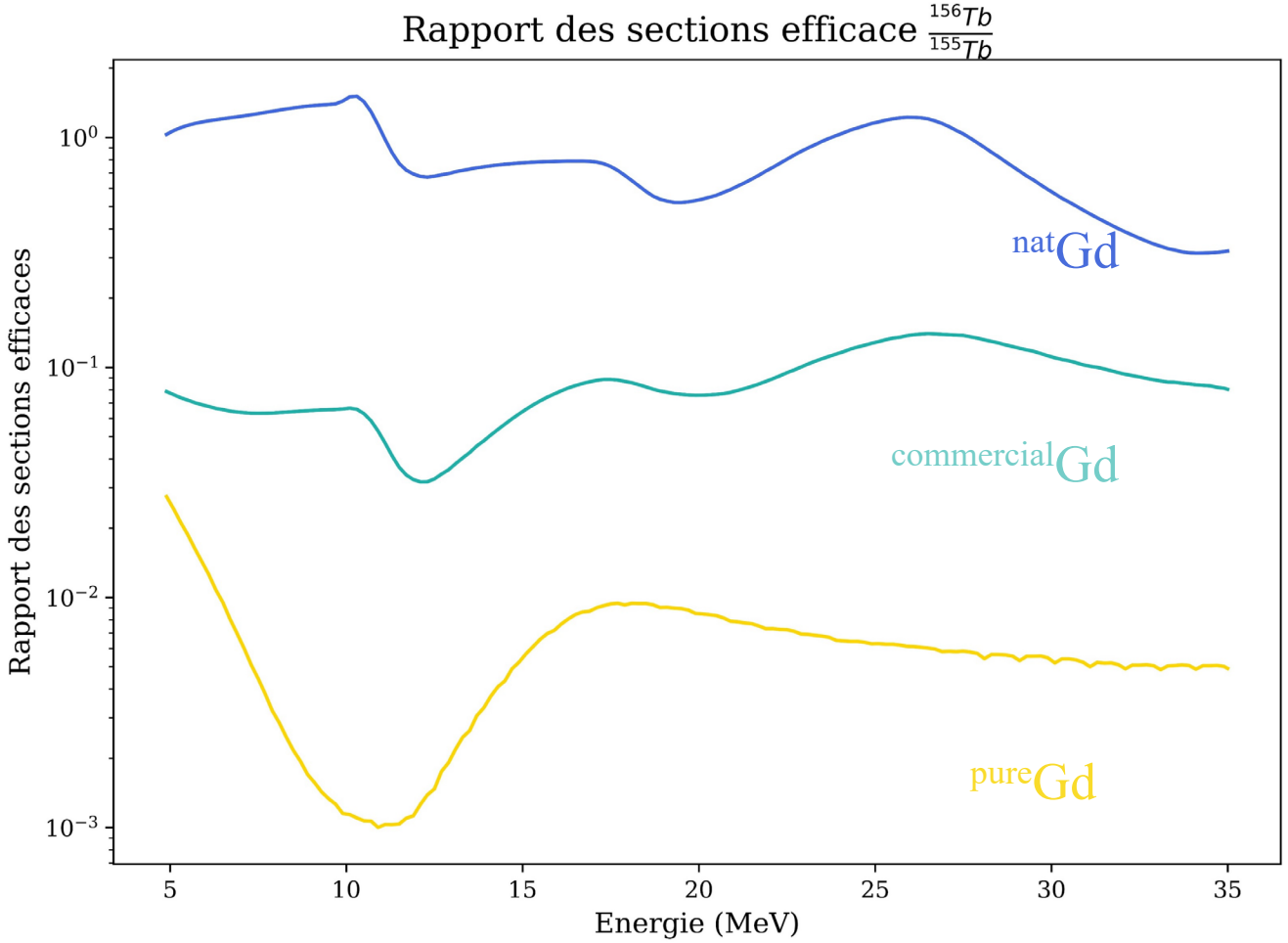


Figure 3 : Rapport des section efficaces du ^{156}Tb et ^{155}Tb (TALYS 1.96)

- Contaminant problématique : ^{156}Tb
- Avec cible très enrichie : facteur 1000 sur la contamination au ^{156}Tb

Matériau (%)	^{155}Gd
^{nat}Gd	14.80
^{commercial}Gd	91.90
^{pure}Gd	99.98

Table 3 : Enrichissement en ^{155}Gd des cibles présentées en Fig. 3

Introduction – Objectifs

- **Optimiser la production de ^{155}Tb par ^{155}Gd(p,n)^{155}Tb**
  - Mesure des sections efficaces de production du ^{155}Tb et des contaminants

Introduction – Objectifs

- **Optimiser la production de ^{155}Tb par ^{155}Gd(p,n)^{155}Tb**
  - Mesure des sections efficaces de production du ^{155}Tb et des contaminants
  - Déterminer :
    - énergie des protons incidents
    - pureté de la cible

  pour meilleur compromis entre ^{155}Tb et contaminants

Introduction – Objectifs

- **Optimiser la production de ^{155}Tb par ^{155}Gd(p,n)^{155}Tb**
  - Mesure des sections efficaces de production du ^{155}Tb et des contaminants
  - Déterminer :
    - énergie des protons incidents
    - pureté de la cible

  pour meilleur compromis entre ^{155}Tb et contaminants

- Mesure des sections efficaces :
  - Cibles enrichies à 99,98% fabriquées à IJCLab, Orsay
  - Irradiations entre 9 MeV et 27 MeV

- *M. Bouteculet et al., Applied Radiation and Isotopes, 213 (2024), 111485, https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2024.111485*

Méthode expérimentale : irradiations et mesures

- Irradiation de stacks
  - Plusieurs cibles en une seule fois
  - Nombre de cibles = nombre de points sur la fonction d'excitation

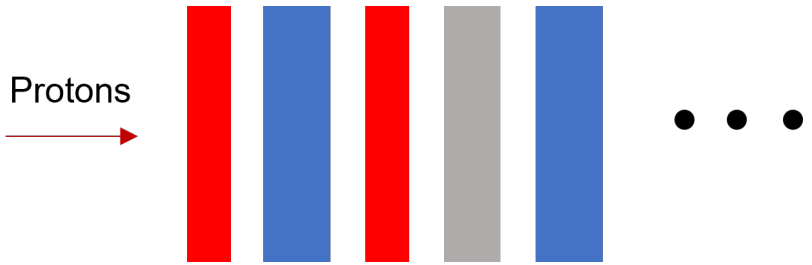
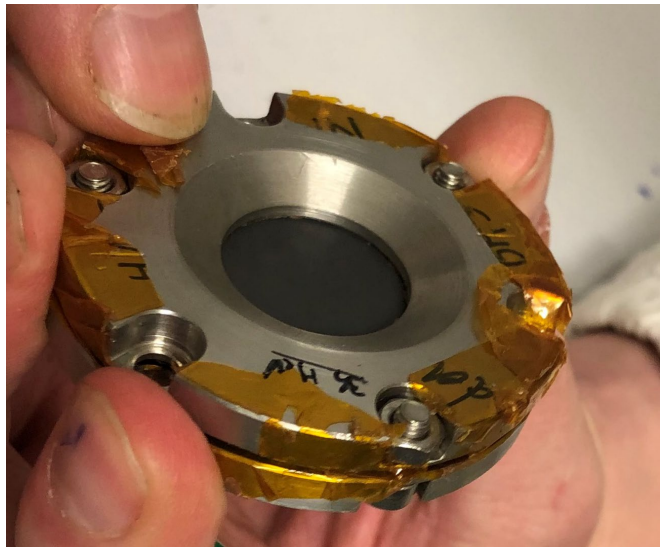


Figure 4 : Exemple de stack



Photographie 1 : Exemples de stack assemblés à ARRONAX (gauche) et à NPI CAS (droite)

Méthode expérimentale : irradiations et mesures

- Irradiation de stacks
  - Plusieurs cibles en une seule fois
  - Nombre de cibles = nombre de points sur la fonction d'excitation

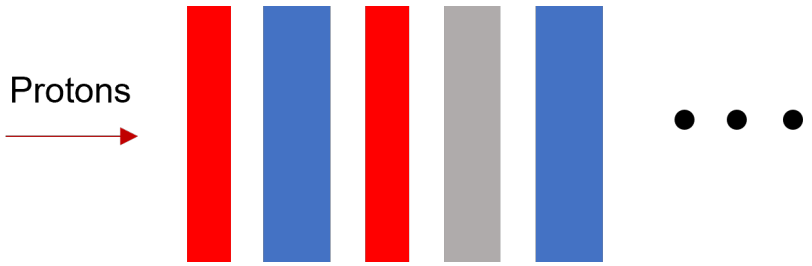
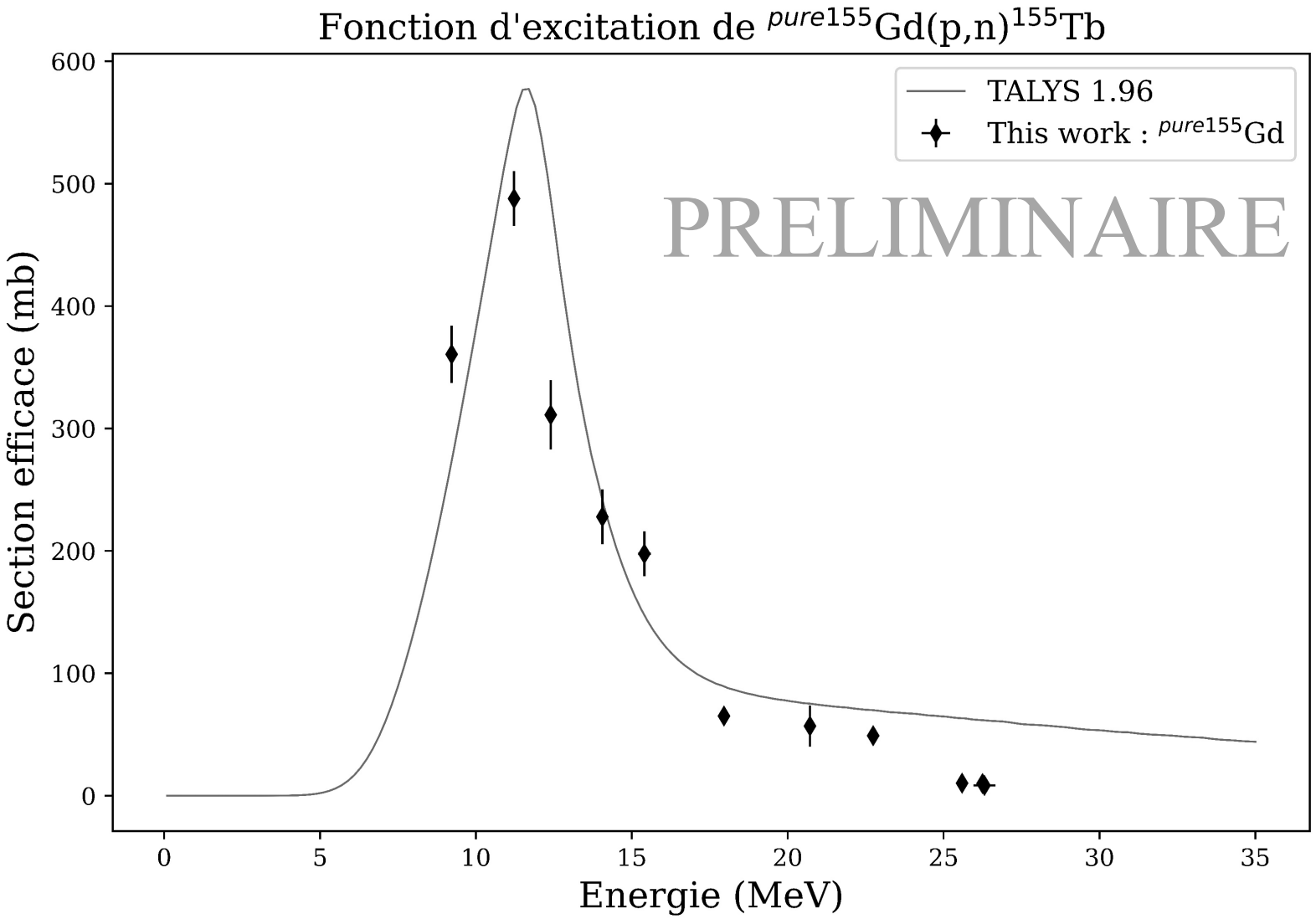


Figure 4 : Exemple de stack

- Spectrométrie γ
  - Détermination de l'activité des isotopes d'intérêt
  - Extrapolation à EOB
  - Activité proportionnelle à la section efficace de production

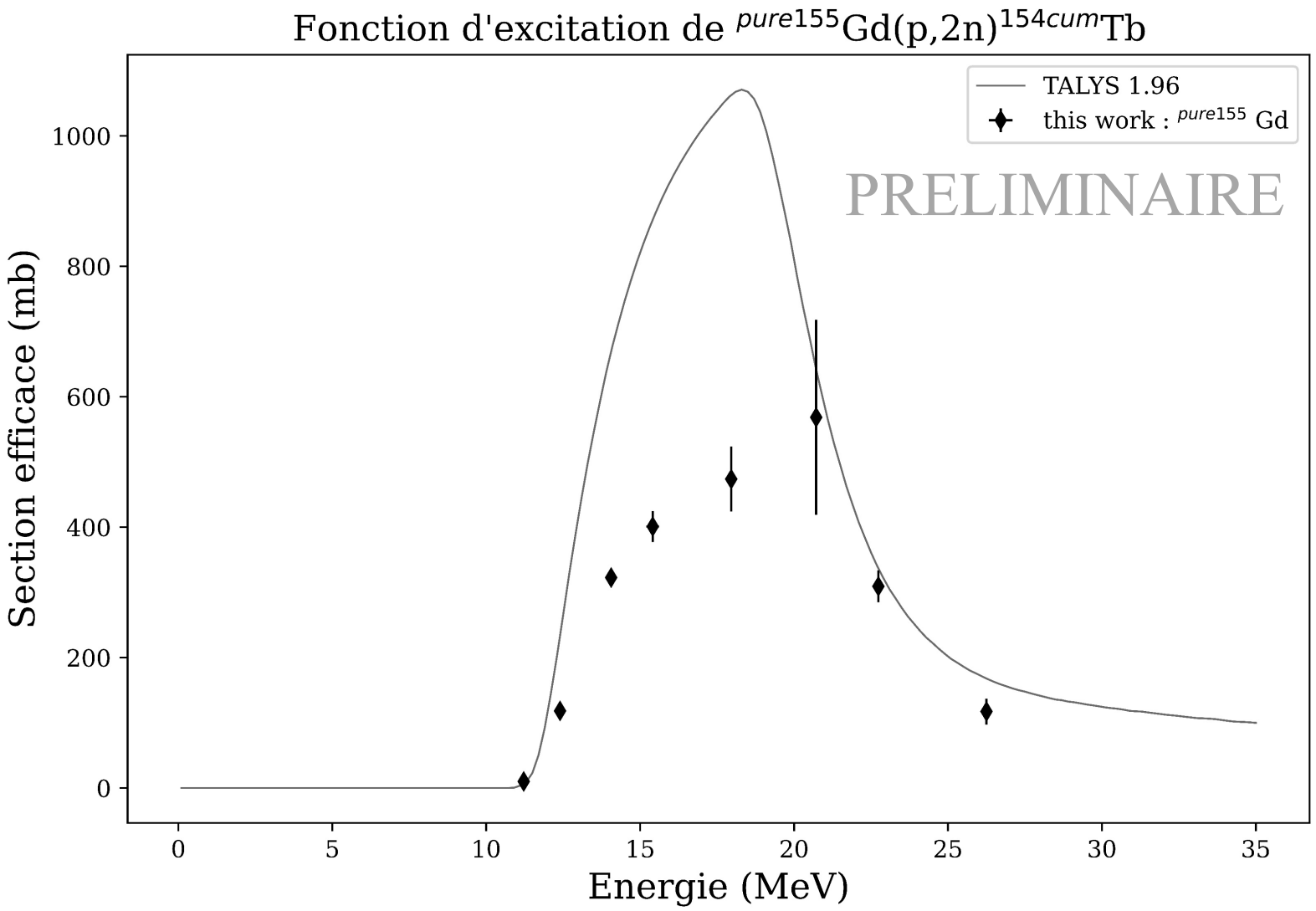
Résultats : $^{155}Gd(p,n)^{155}Tb$

Résultats : $^{155}Gd(p,n)^{155}Tb$



- Production maximale vers 11 MeV
- Forme similaire à une simulation TALYS

Résultats : ^{155}Gd(p,2n)^{154cum}Tb

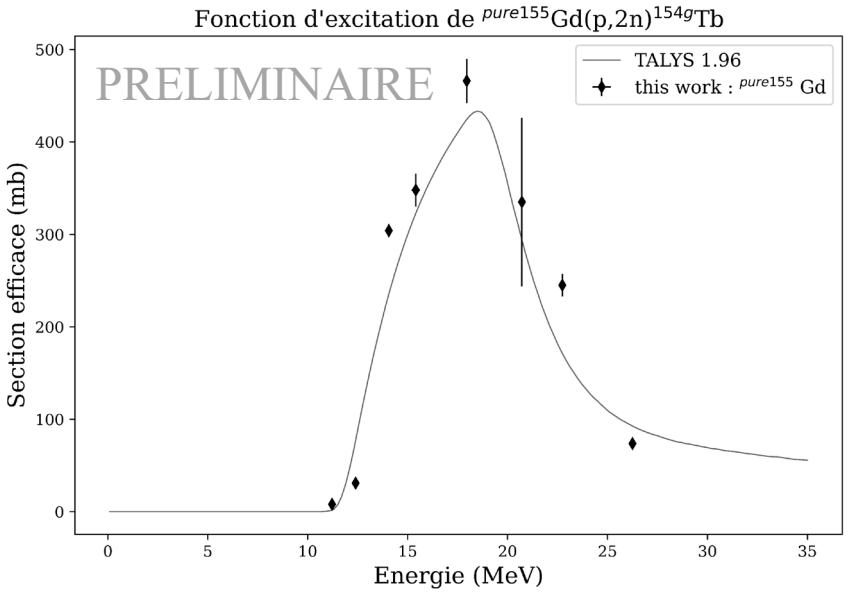


- Production maximale vers 20 MeV
- Production très faible à 11 MeV → contaminant peu présent au maximum de production du ^{155}Tb

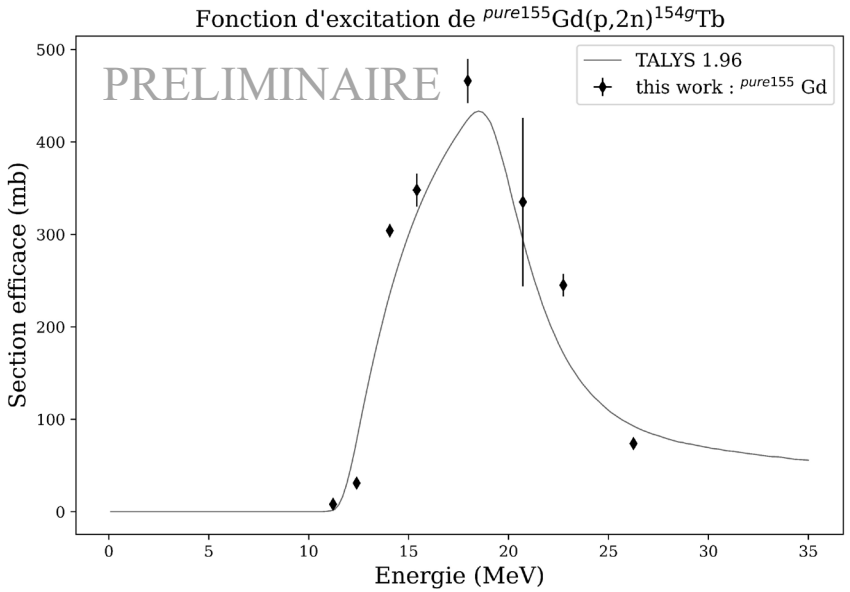
Nom	Période
^{154g}Tb	21,5 h
^{154m1}Tb	9,4 h
^{154m2}Tb	22,7 h

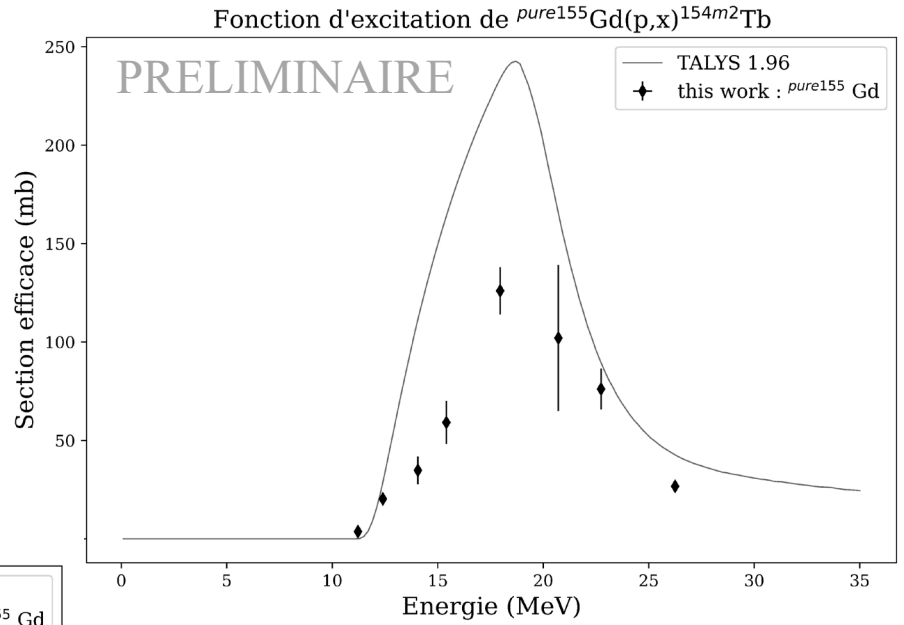
Table 4 : Période radioactive du ^{154}Tb

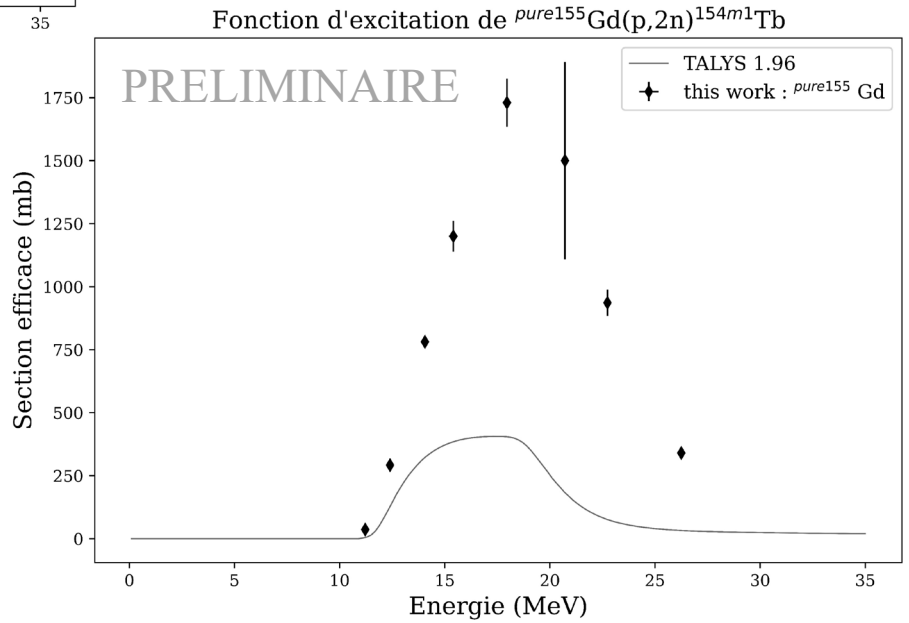
Résultats : $^{155}Gd(p,2n)^{154g,\ m1,\ m2}Tb$



Résultats : ^{155}Gd(p,2n)$^{154g,\ m1,\ m2}$Tb







- Isomères très différents des prédictions
- Avec TALYS : paramètres par défaut

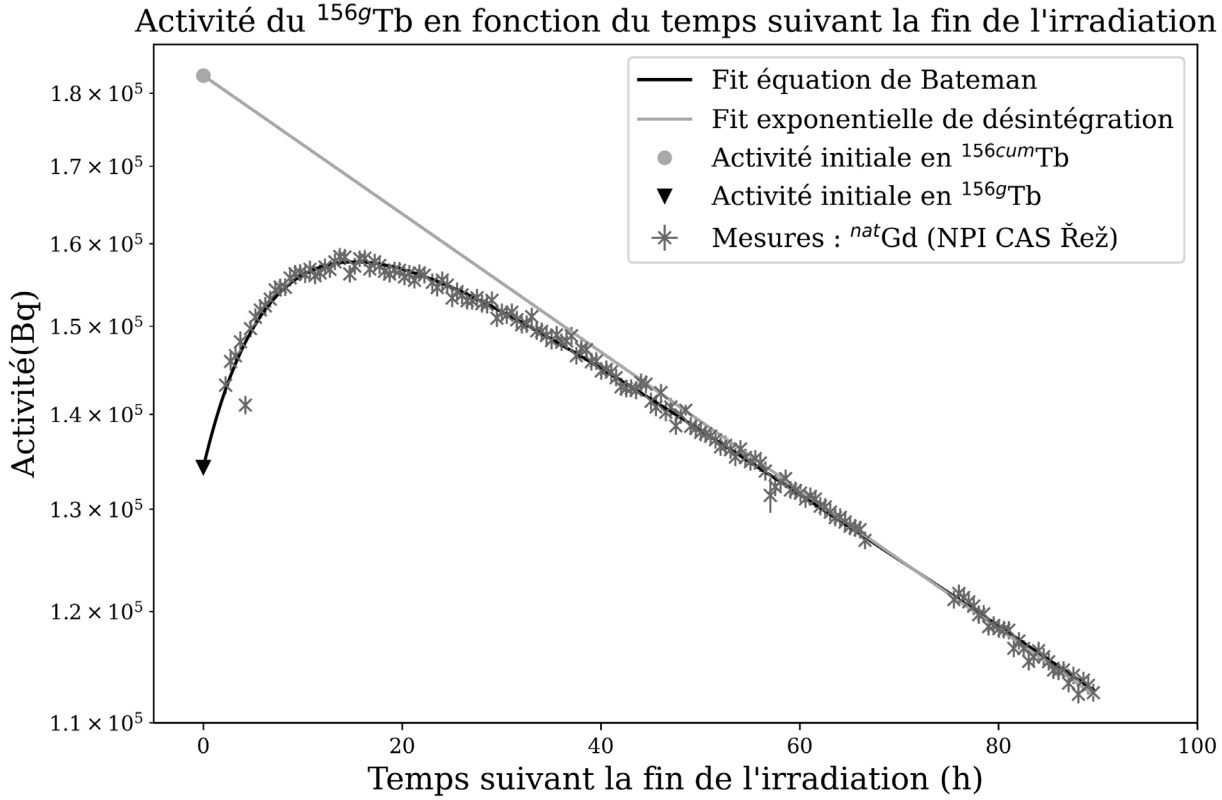
Résultats : suite en cours…

Résultats : suite en cours…

- Difficultés liées à la présence d'isomères
  - Isomères se désintégrant sur l'état fondamental

Résultats : suite en cours…

- Difficultés liées à la présence d'isomères
  - Isomères se désintégrant sur l'état fondamental
  - Extrapolation usuelle → cumulé
  - Contribution individuelle → suivi de la désintégration, équation de Bateman



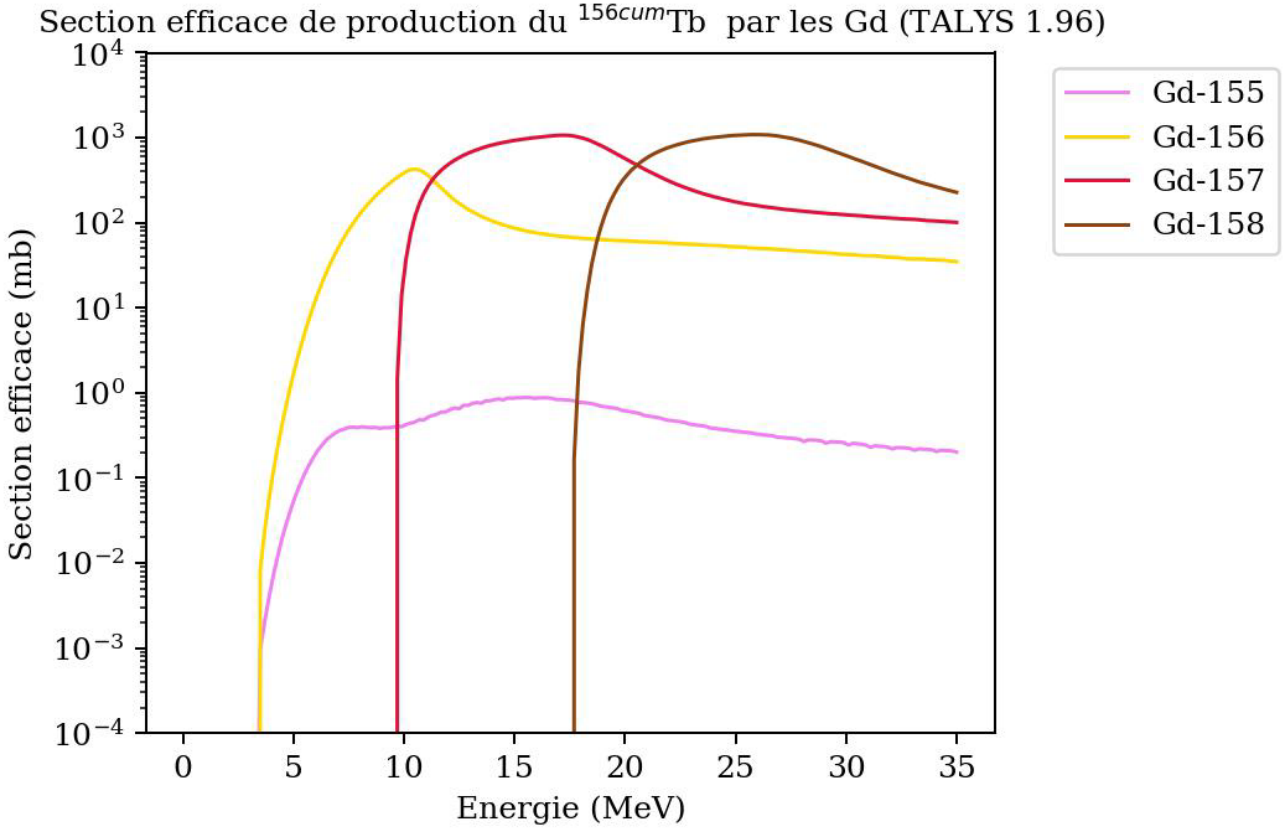
- *Bouteculet et al., Appl. Radiat. Isot., 213 (2024), 111485,* https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2024.111485
- *G. Dellepiane et al., Appl. Radiat. Isot. 184 (2022) 110175,* https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2022.110175

Résultats : suite en cours…

- Difficultés liées aux différences entre les cibles
  - Gd présents en différentes proportions selon les cibles
  - Comparaison → via incertitudes

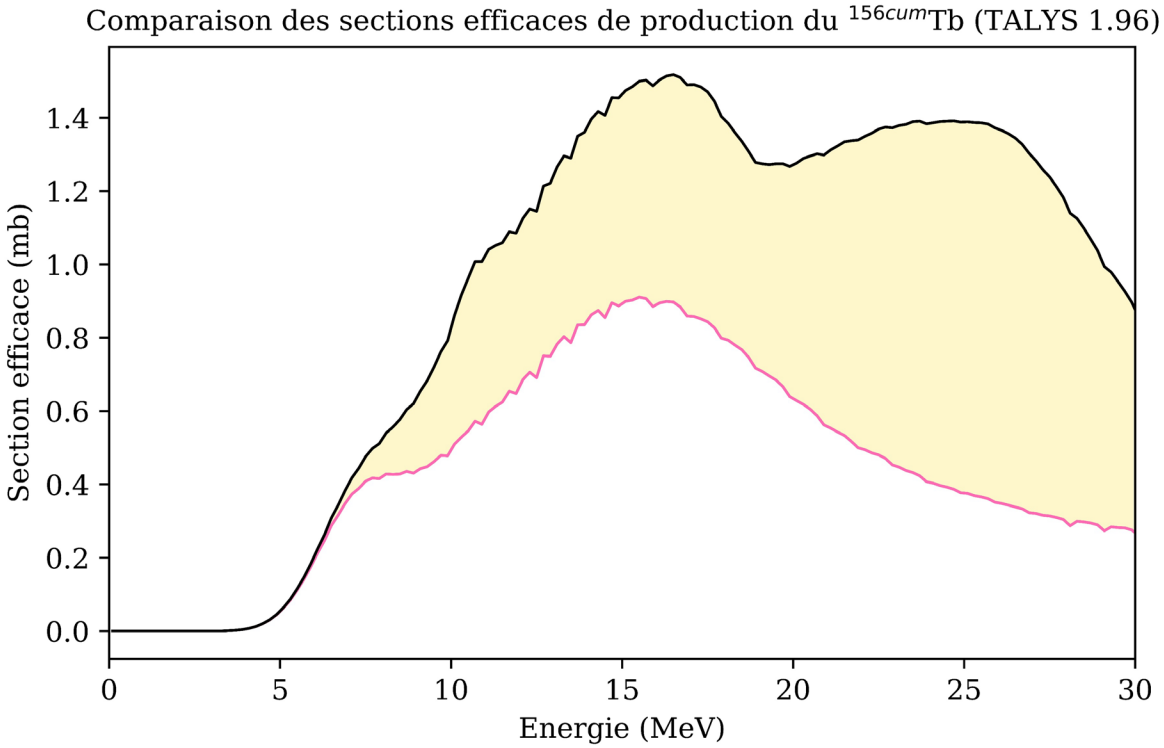
Résultats : suite en cours…

- Difficultés liées aux différences entre les cibles
  - Gd présents en différentes proportions selon les cibles
  - Comparaison → via incertitudes
  - ^{156}Tb : production majoritairement due aux autres Gd que le ^{155}Gd…



Résultats : suite en cours…

- Difficultés liées aux différences entre les cibles
  - Gd présents en différentes proportions selon les cibles
  - Comparaison → via incertitudes
  - ^{156}Tb : production majoritairement due aux autres Gd que le ^{155}Gd…



- Contrairement aux autres contaminants, différences majoritaires de production entre les cibles…

Conclusion

- **Optimisation de la production de ^{155}Tb par ^{155}Gd(p,n)^{155}Tb**

- Production de ^{155}Tb et de ses contaminants :
  - Production maximale pour 11 MeV
  - Production minimale de ^{154}Tb à 11 MeV

- L'analyse des données continue :
  - Trois contaminants manquants : ^{152}Tb, ^{153}Tb, ^{156}Tb

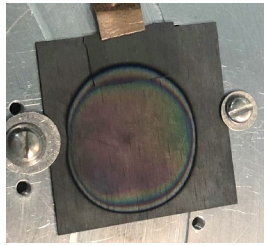
- Perspectives :
  - Comparaisons avec plusieurs codes de physique nucléaire
  - Extrapolation des résultats à des cibles moins pures

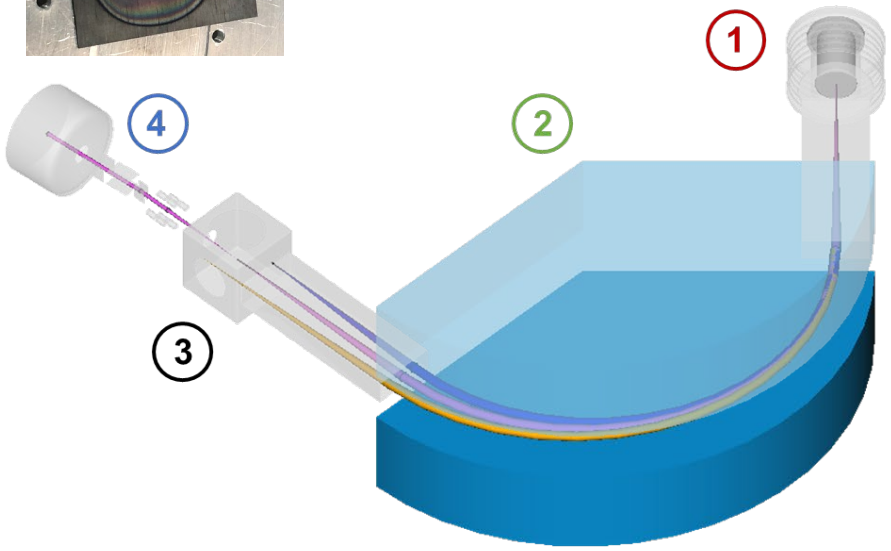
Annexe 1 : Fonctionnement de SIDONIE

- Production de cibles de ^{155}Gd

^{152}Gd	^{154}Gd	^{155}Gd	^{156}Gd	^{157}Gd	^{158}Gd	^{160}Gd
0,2%	2,18%	14,80%	20,47%	15,65%	24,84%	21,86%

Table 5 – Composition isotopique de ^{nat}Gd





1 Source d'ion

2 Aimant d'analyse

3 Plan focal

4 Ralentissement et dépôt

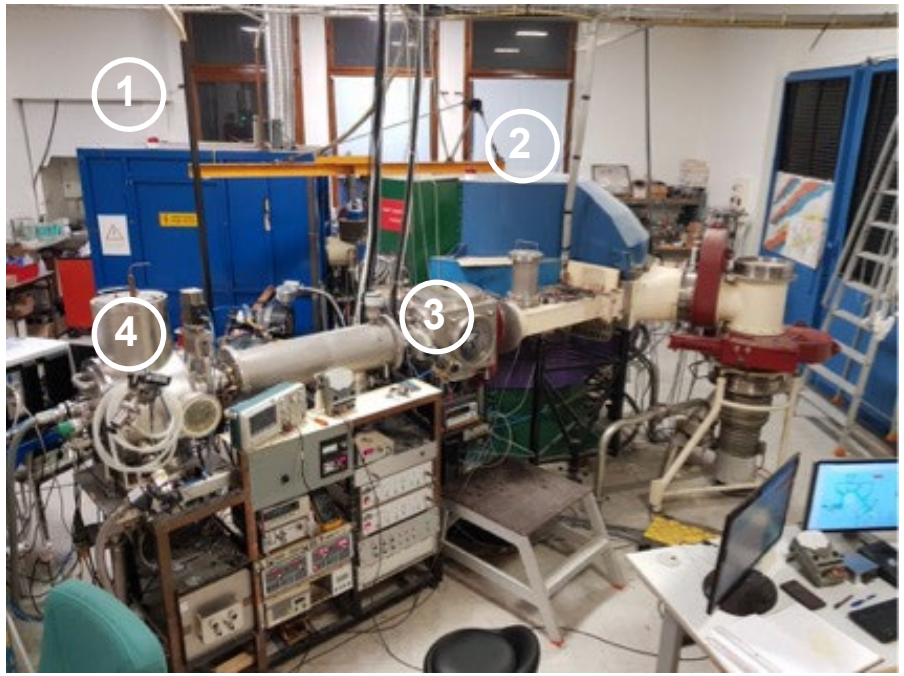


Figure 5 – Schéma de SIDONIE et photographie d'une cible enrichie à 99,983% en ^{155}Gd

Annexe 2 : Formules pour obtention de la section efficace (1/2)

- Obtention de l'activité à EOB d'un radioisotope

$$A_{EOB} = \frac{P_\gamma}{\varepsilon \,.\, I_\gamma \,.\, t_l} \frac{\lambda \,.\, t_m}{(1 - e^{-\lambda t_m})} e^{\lambda t_c}$$

- Avec :
  - A_{EOB} l'activité du radionucléide à EOB (Bq)
  - P_γ la surface du pic de la raie γ utilisée pour la quantification d'un radionucléide
  - λ la constante de désintégration du radionucléide (s^{-1})
  - t_m la durée de la mesure (s)
  - ε l'efficacité du détecteur pour l'énergie de la raie γ sélectionnée
  - I_γ l'intensité de la raie γ sélectionnée (%)
  - t_l la durée vraie de la mesure (s); $t_l = t_m$- temps mort
  - t_c la durée entre EOB et la mesure (s)

Annexe 2 : Formules pour obtention de la section efficace (2/2)

- Obtention de la section efficace de production :

$$\sigma = \frac{A_{EOB}}{\varphi \,.\, e \,.\, \chi \,.\, (1 - e^{-\lambda t_b})}$$

- Avec :
  - σ la section efficace de production du radioisotope d'intérêt (cm^2)
  - A_{EOB} l'activité du radionucléide à EOB (Bq)
  - φ le flux particulaire (s^{-1})
  - e l'épaisseur de la cible mince (atoms/cm^2)
  - χ l'abondance du noyau d'intérêt dans la cible (ici, ^{155}Gd) (%)
  - λ la constante de désintégration du radionucléide produit (s^{-1})
  - t_b la durée de l'irradiation (s)

Annexe 4 : Explication détaillée des difficultés des isomères (1/8)

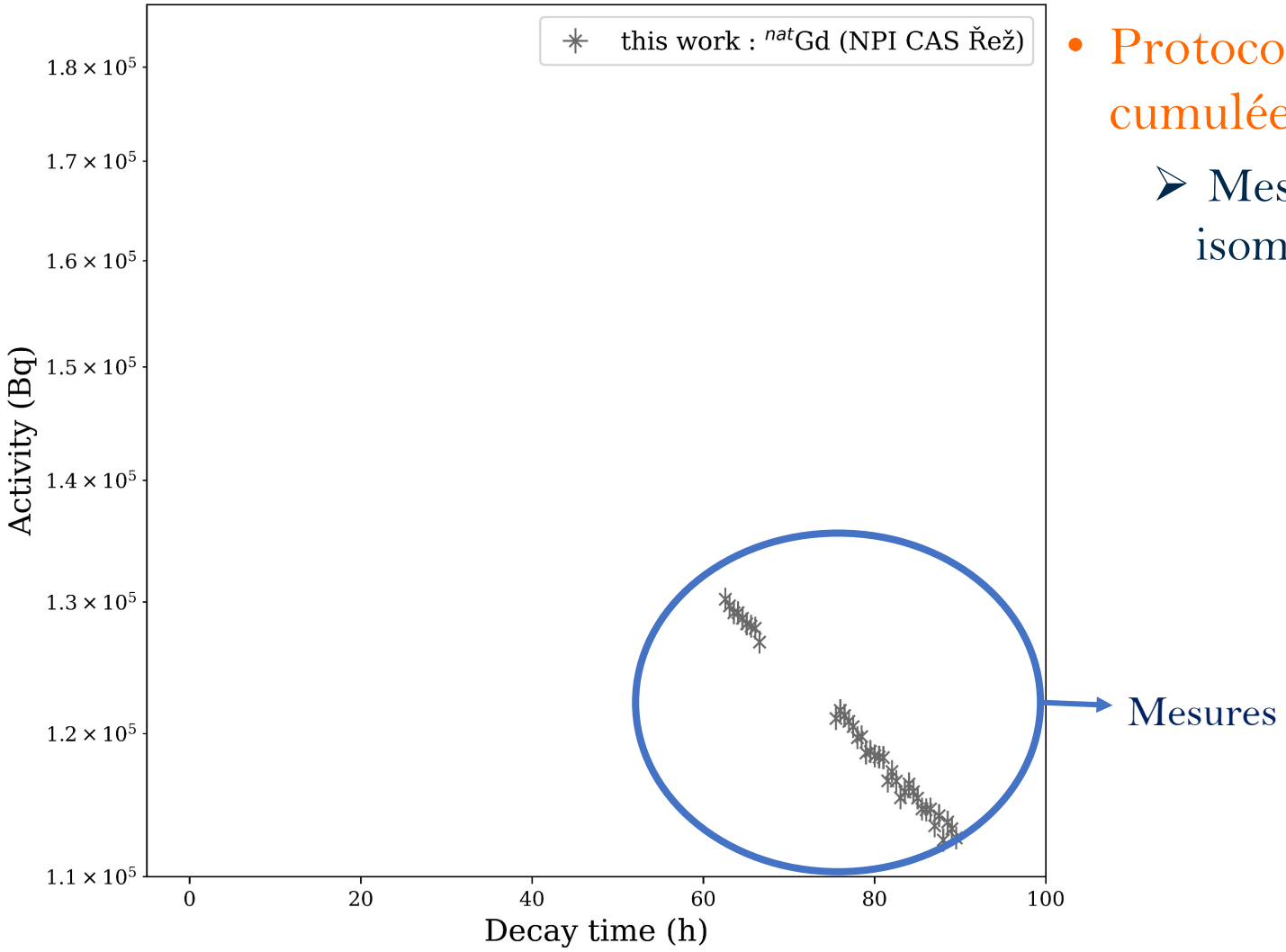


Figure 5 – Mesures d'activité pour le ^{156g}Tb

- Protocole pour les sections efficaces de production cumulées
  - Mesures faites après décroissance complète des isomères (à t = EOB + 60h)

Annexe 4 : Explication détaillée des difficultés des isomères (2/8)

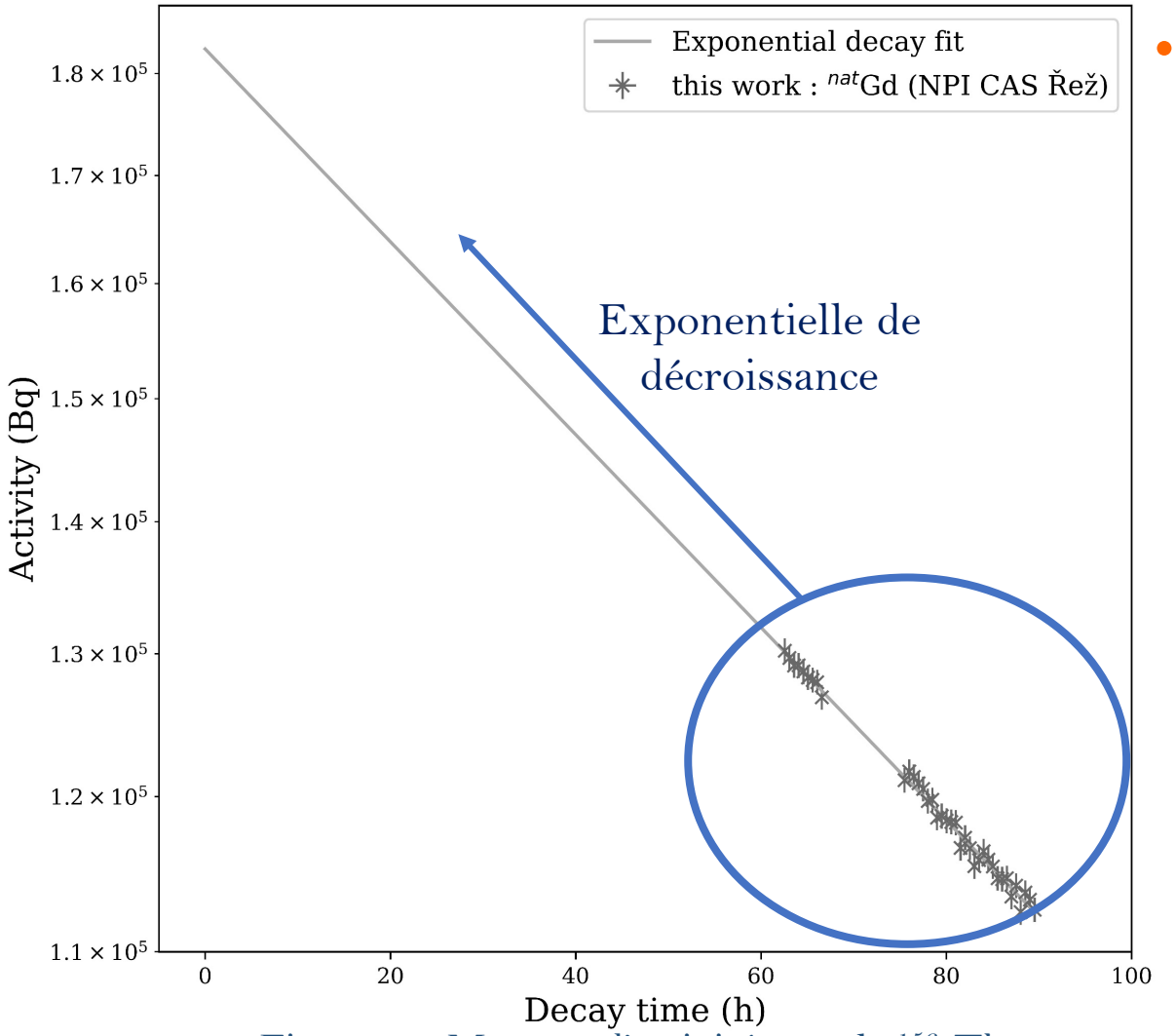


Figure 5 – Mesures d'activité pour le ^{156g}Tb

- Protocole pour les sections efficaces de production cumulées
  - Mesures faites après décroissance complète des isomères (à t = EOB + 60h)

Annexe 4 : Explication détaillée des difficultés des isomères (3/8)

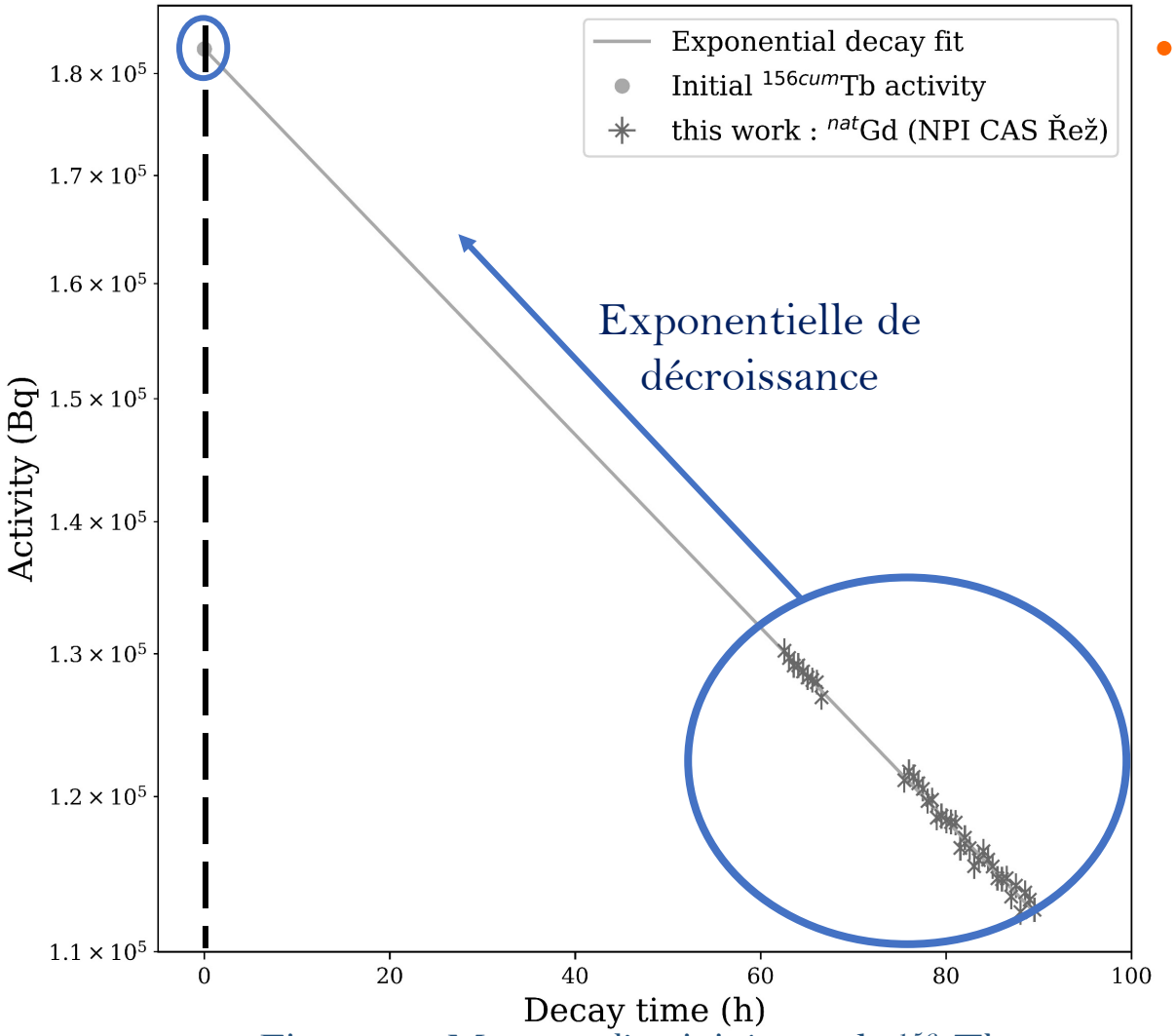


Figure 5 – Mesures d'activité pour le ^{156g}Tb

- Protocole pour les sections efficaces de production cumulées
  - Mesures faites après décroissance complète des isomères (à t = EOB + 60h)
  - Obtention de l'activité cumulée à EOB

Annexe 4 : Explication détaillée des difficultés des isomères (4/8)

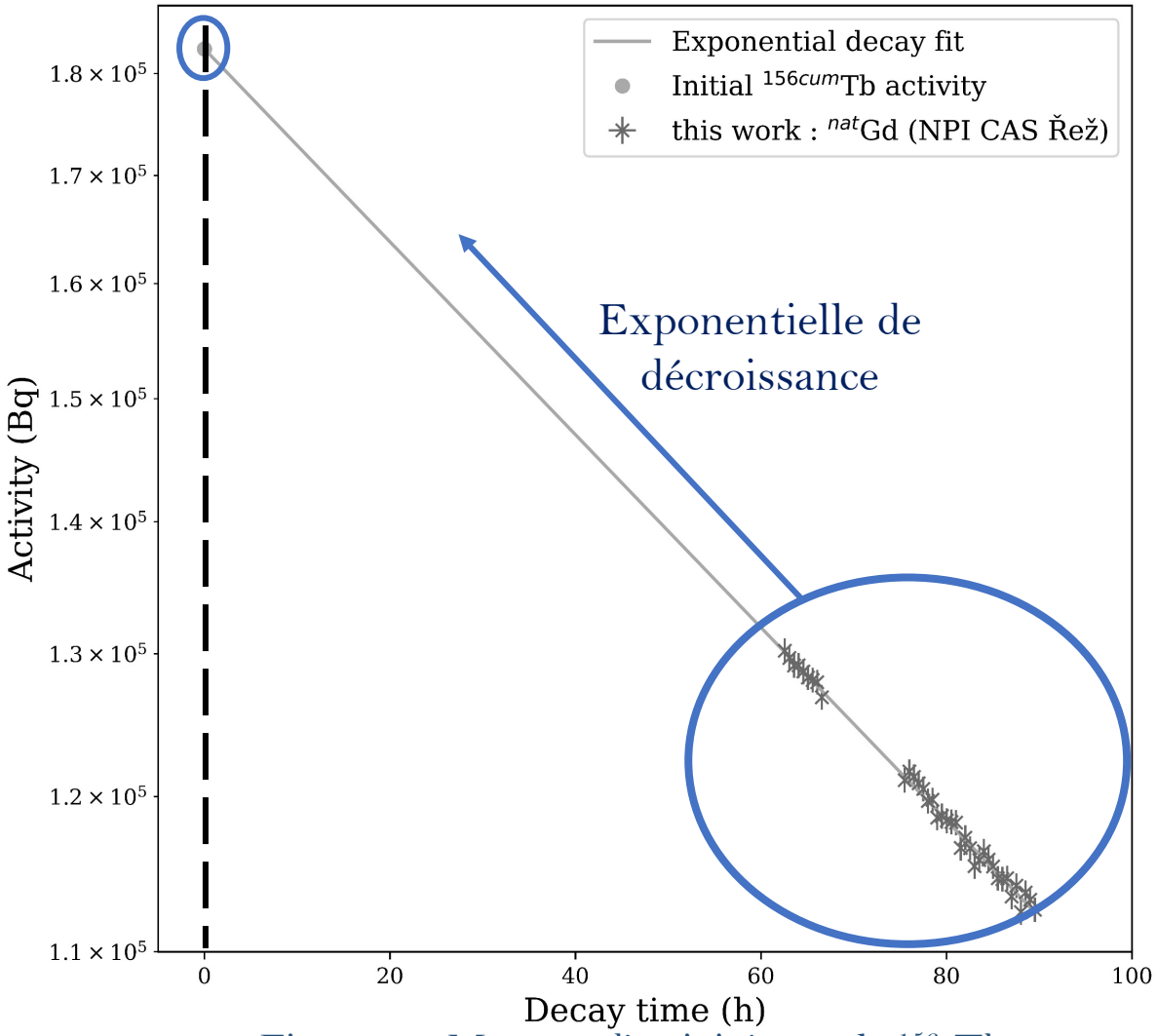


Figure 5 – Mesures d'activité pour le ^{156g}Tb

- Protocole pour les sections efficaces de production individuelles

Annexe 4 : Explication détaillée des difficultés des isomères (5/8)

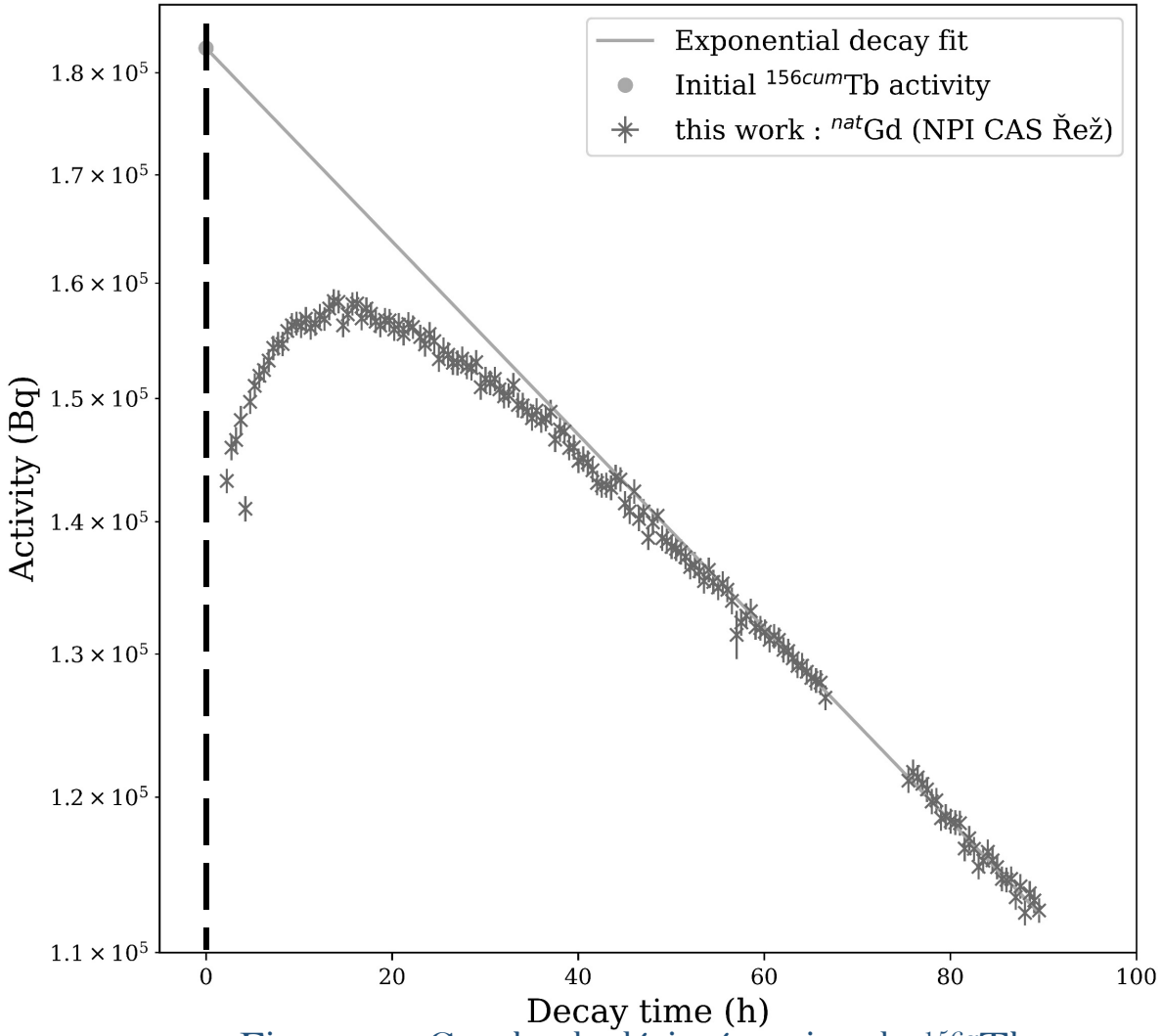


Figure 6 – Courbe de désintégration du ^{156g}Tb

- Protocole pour les sections efficaces de production individuelles
  - Suivi de la désintégration du ^{156g}Tb

Annexe 4 : Explication détaillée des difficultés des isomères (6/8)

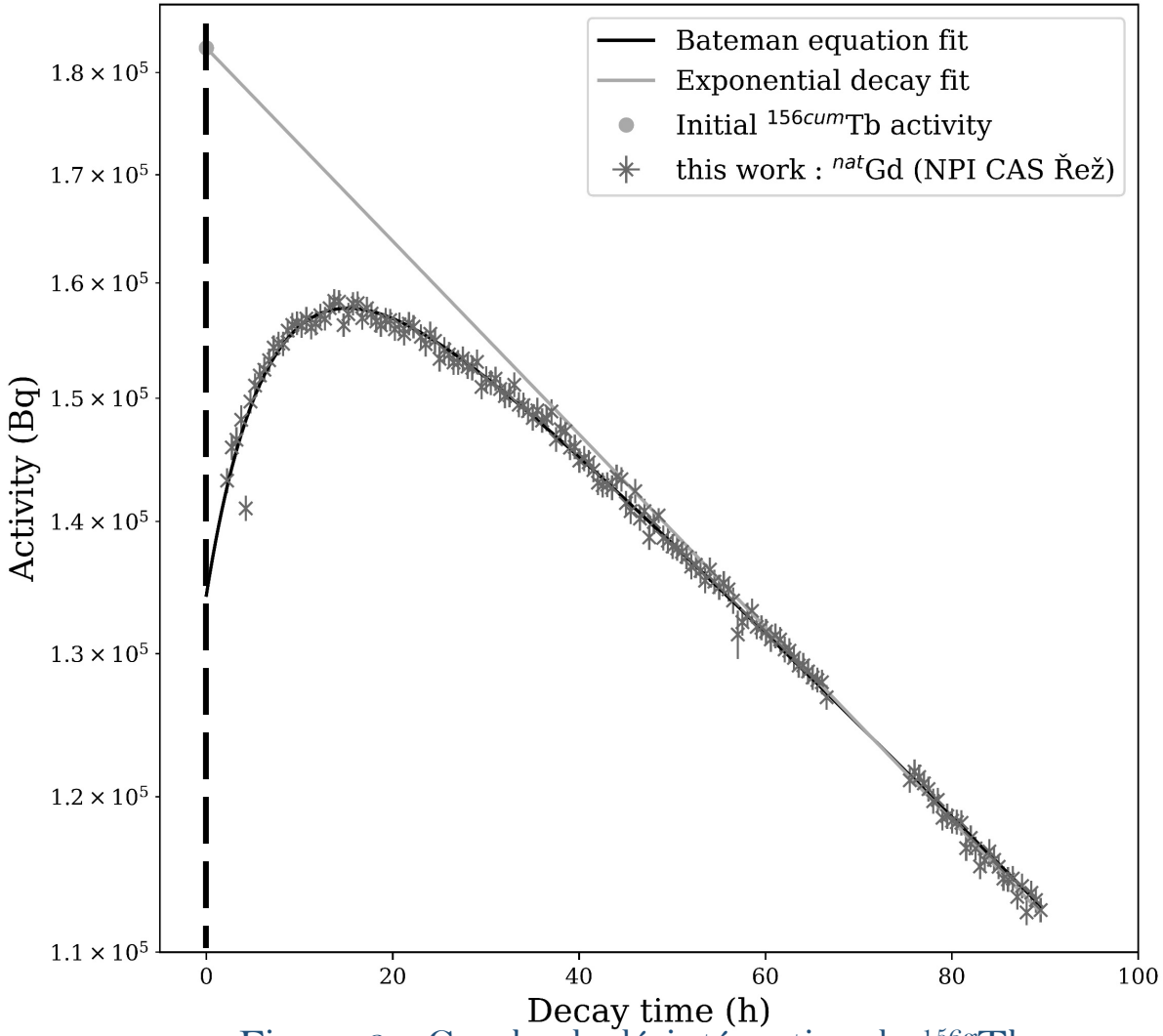


Figure 6 – Courbe de désintégration du ^{156g}Tb

- Protocole pour les sections efficaces de production individuelles
  - Suivi de la désintégration du ^{156g}Tb
  - Fit par l'équation de Bateman

$$A_g(t) = A_g\,(0)e^{-\lambda_g t} + \frac{\lambda_g}{\lambda_g - \lambda_{m1}} A_{m1}(0)\left[e^{-\lambda_{m1} t} - e^{-\lambda_g t}\right] + \frac{\lambda_g}{\lambda_g - \lambda_{m2}} A_{m2}(0)\left[e^{-\lambda_{m2} t} - e^{-\lambda_g t}\right]$$

Annexe 4 : Explication détaillée des difficultés des isomères (7/8)

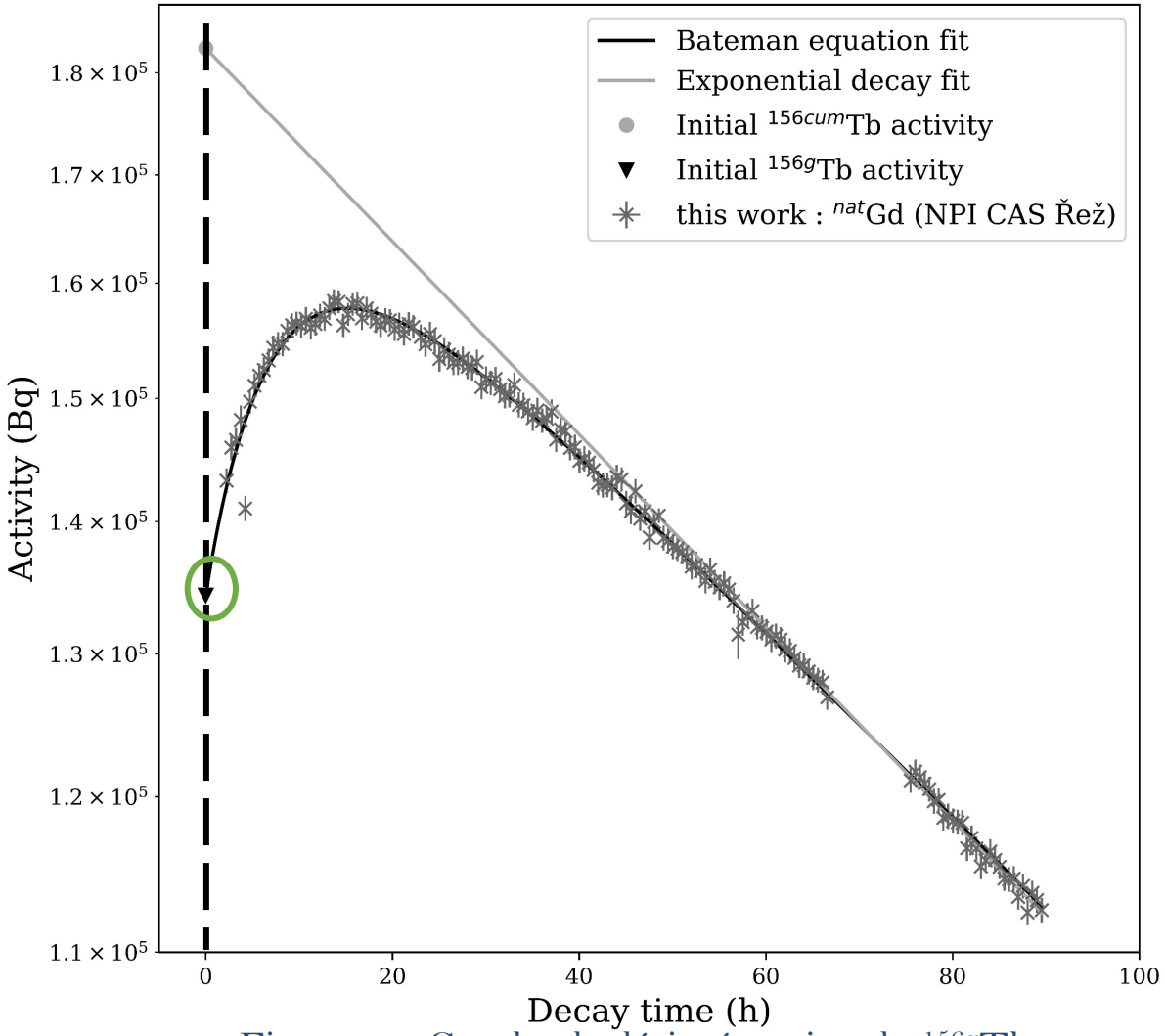


Figure 6 – Courbe de désintégration du ^{156g}Tb

- Protocole pour les sections efficaces de production individuelles
  - Suivi de la désintégration du ^{156g}Tb
  - Fit par l'équation de Bateman
    - Obtention des activités initiales des isomères

$$A_g(t) = A_g(0)e^{-\lambda_g t} + \frac{\lambda_g}{\lambda_g - \lambda_{m1}} A_{m1}(0)\left[e^{-\lambda_{m1} t} - e^{-\lambda_g t}\right] + \frac{\lambda_g}{\lambda_g - \lambda_{m2}} A_{m2}(0)\left[e^{-\lambda_{m2} t} - e^{-\lambda_g t}\right]$$

Annexe 4 : Explication détaillée des difficultés des isomères (8/8)

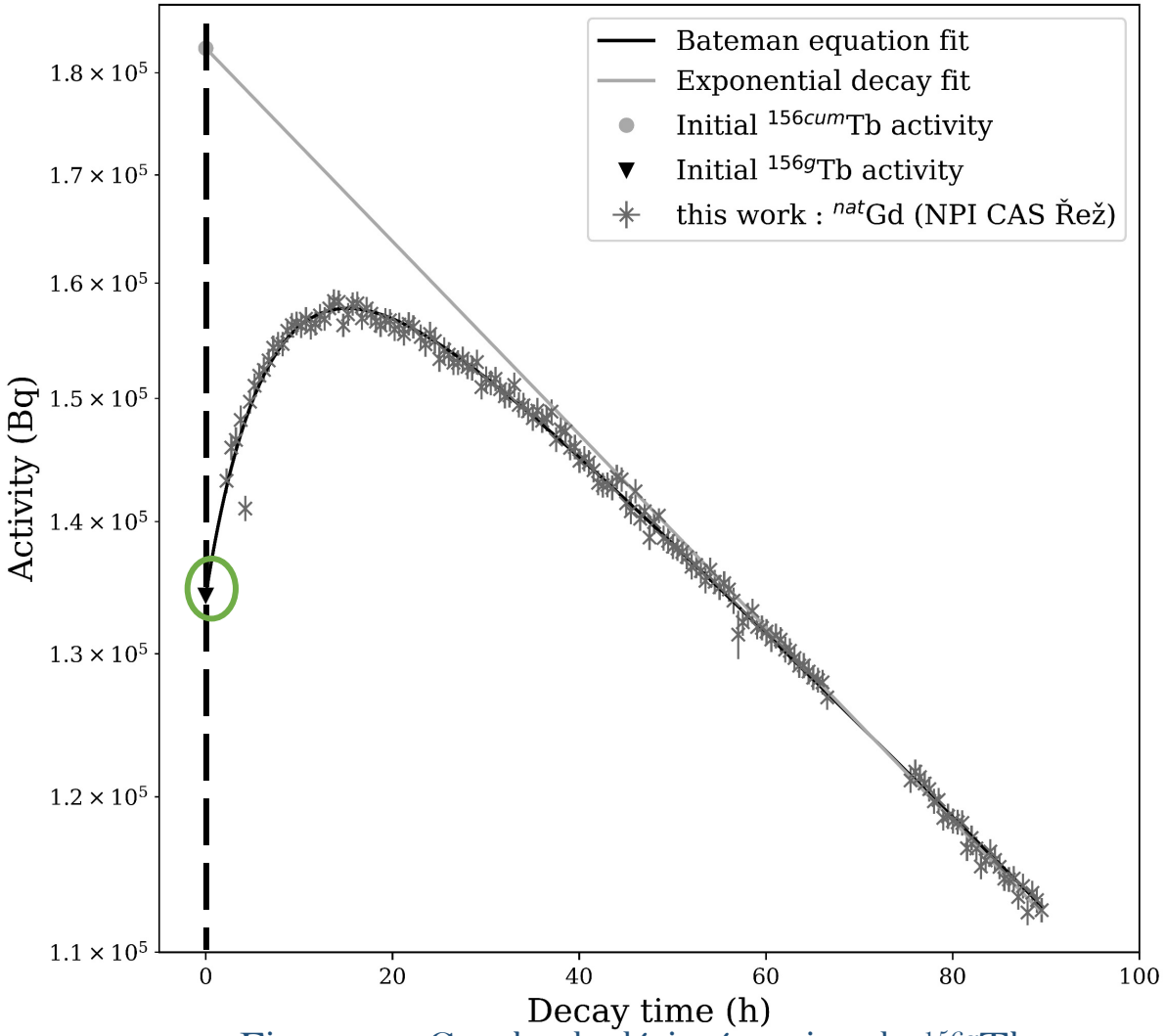


Figure 6 – Courbe de désintégration du ^{156g}Tb

- Protocole pour les sections efficaces de production individuelles
  - Suivi de la désintégration du ^{156g}Tb
  - Fit par l'équation de Bateman
    - Obtention des activités initiales des isomères

$$A_g(t) = A_g(0)e^{-\lambda_g t} + \frac{\lambda_g}{\lambda_g - \lambda_{m1}} A_{m1}(0)\left[e^{-\lambda_{m1} t} - e^{-\lambda_g t}\right] + \frac{\lambda_g}{\lambda_g - \lambda_{m2}} A_{m2}(0)\left[e^{-\lambda_{m2} t} - e^{-\lambda_g t}\right]$$

Section efficace de production à partir de ^{nat}Gd (mb)			
Déduite de l'exp. de décroissance	Déduites du fit de l'équation de Bateman		
^{156cum}Tb	^{156g}Tb	^{156m1}Tb	^{156m2}Tb
337. ± 18.	220. ± 12.	15.7 ± 0.9	112. ± 6.

Tableau 5 – Sections efficaces de production du ^{156}Tb à partir du ^{nat}Gd

Annexe 5 : Composition isotopique des cibles (%)

Cible	^{152}Gd	^{154}Gd	^{155}Gd	^{156}Gd	^{157}Gd	^{158}Gd	^{160}Gd
Gd3	$4{,}3\ 10^{-4}$	$1{,}3\ 10^{-3}$	99,981	$5{,}7\ 10^{-3}$	$5{,}3\ 10^{-3}$	$3{,}9\ 10^{-3}$	$1{,}6\ 10^{-3}$
ECH3	$5{,}5\ 10^{-4}$	$4{,}3\ 10^{-3}$	99,820	$1{,}1\ 10^{-1}$	$2{,}0\ 10^{-2}$	$2{,}7\ 10^{-2}$	$2{,}2\ 10^{-2}$
C4-2023	Non détecté	$1{,}4\ 10^{-3}$	99,975	$2{,}1\ 10^{-2}$	$8{,}1\ 10^{-4}$	$9{,}8\ 10^{-4}$	$3{,}8\ 10^{-4}$
C5-2023	Non détecté	$5{,}3\ 10^{-3}$	99,989	$8{,}4\ 10^{-2}$	$6{,}2\ 10^{-3}$	$4{,}8\ 10^{-3}$	$1{,}7\ 10^{-3}$
C6-2023	Non détecté	$9{,}8\ 10^{-3}$	99,911	$7{,}2\ 10^{-2}$	$3{,}5\ 10^{-3}$	$2{,}2\ 10^{-3}$	$1{,}0\ 10^{-3}$
C1-2024	$4{,}0\ 10^{-2}$	$3{,}7\ 10^{-2}$	99,861	$8{,}2\ 10^{-2}$	$8{,}5\ 10^{-3}$	$7{,}2\ 10^{-3}$	$4{,}2\ 10^{-3}$
C2-2024	$5{,}4\ 10^{-3}$	$6{,}0\ 10^{-3}$	99,910	$7{,}6\ 10^{-2}$	$5{,}4\ 10^{-3}$	$2{,}6\ 10^{-3}$	$9{,}6\ 10^{-4}$
C3-2024	$8{,}4\ 10^{-3}$	$1{,}5\ 10^{-2}$	99,972	$1{,}2\ 10^{-1}$	$5{,}0\ 10^{-2}$	$7{,}2\ 10^{-2}$	$6{,}2\ 10^{-2}$
C4-2024	$9{,}0\ 10^{-3}$	$1{,}6\ 10^{-2}$	99,669	$1{,}0\ 10^{-1}$	$5{,}5\ 10^{-2}$	$8{,}3\ 10^{-2}$	$7{,}2\ 10^{-2}$
C5-2024	$4{,}5\ 10^{-2}$	$3{,}9\ 10^{-2}$	99,535	$4{,}5\ 10^{-2}$	$8{,}3\ 10^{-3}$	$1{,}1\ 10^{-2}$	$9{,}2\ 10^{-3}$

Table 6 : Composition isotopique des cibles