



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère De L'enseignement Supérieure De La Recherche Scientifique
Université Kasdi Merbah De Ouargla
Faculté Mathématiques Et Des Sciences De La Matière
Département De Physique

Mémoire
Pour L'obtention Du Diplôme De Master Professionnel
Spécialité: Physique Médicale
Présenté Par:
HADJI RAHMA et AICHAOUI IMANE ZOHRA

Thème:

**Programation matlab pour le calcul de
paramètre radiobiologiques en radiothérapie**

Soutenu le:..... \..... \2023

Dr: AYAT Zahia MCA Président UKM Ourgla

Dr: NAAM Amel MCA Examineur UKM Ourgla

Dr: BENHALOUCHE Saadia MCB Rapporteur USTMB Orane

Année Universitaire:2022/2023



Remerciements

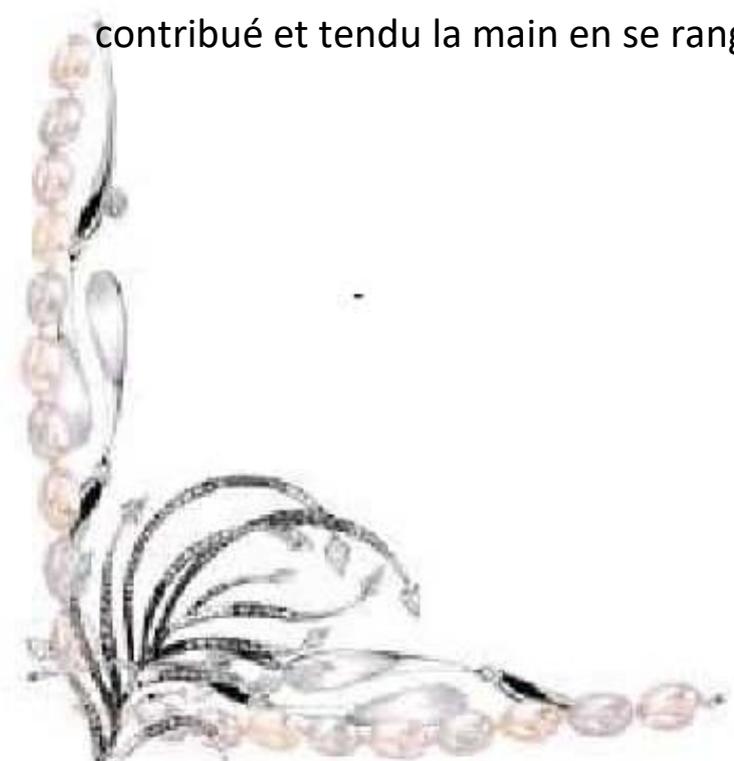
Par-dessus tout, nous louons Dieu Tout-Puissant et remercions Celui qui nous a accordé la grâce de la connaissance et a éclairé notre chemin vers les chemins de la lumière et de la connaissance.

En guise de reconnaissance, nous ne pouvons pas nous empêcher d'exprimer nos plus profonds remerciements et notre gratitude à notre professeur, BenHallouch Saadia, pour nous avoir acceptés en tant que coach et pour les grands efforts et les précieux conseils scientifiques.

Nous remercions également dr Ayat Zahiya d'avoir accepté de présider le comité de discussion ainsi que dr Naam Amal d'avoir accepté de discuter de cette étude.

Nous espérons qu'ils nous feront bénéficier de leurs avis précieux et constructifs

Nous remercions également le professeur Mostafawi Qawadri Abdul Qadir pour l'aide qu'il nous a apportée, ainsi que tous ceux qui ont contribué et tendu la main en se rangeant du côté de l'humble travail.



TABLEE DE MAATIER

Liste des abréviations	7
Introduction Générale	9
I) Chapitre 1 : Interactions rayonnements matière	11
I.1) Les différents types des rayonnements ionisants	11
I.1.1) Un rayonnement est dit ionisant	11
I.2) Interaction des particules chargées avec la matière	12
I.2.1) Passage des particules chargées dans la matière	12
I.3) Caractéristiques de l'interaction	12
I.3.1) Parcours d'une particule	12
I.3.2) Interactions avec les électrons	12
I.3.3) Interactions des protons avec la matière	13
I.4) Interaction des Particules non chargées avec la matière	14
I.4.1) Interaction des photons avec la matière	14
I.5) Interaction rayonnement gamma	18
II) Chapitre 2 : Radiothérapie et Radiobiologie	16
II.1) Définition de la radiothérapie	16
II.2) La Radiothérapie Conformationnelle 3D	16
II.3) La radiobiologie	17
II.3.1) Mécanismes d'action des rayonnements ionisants	17
II.3.2) Effets biochimiques des rayonnements ionisants	20
II.3.3) Survie cellulaire après irradiation	24
II.3.4) Les indices biologiques TCP et NTCP	25
II.3.5) Notions de radiosensibilité/radiorésistance	28
II.4) Outils liés à la distribution volumique de la dose	28
II.4.1) Histogramme Dose Volume (HDV)/Dose Volume Histogram (DVH)	28
III) Chapitre 3 : Calcul de paramètres biologiques en radiothérapie (Programme MATLAB EUD Model)33	
III.1) Introduction	33
III.2) Matériels et méthodes	33

TABLEE DE MAATIER

III.3)	Résultats	34
III.3.1)	Calcul du NTCP	34
III.3.2)	Calcul du TCP	35
III.4)	Conclusion	37
IV)	Conclusion générale	38
V)	Liste des figures	5
VI)	Liste des tableaux	6
	Références	39
	Annexe 1	42

Liste des figures

I) Liste des figures

Figure I- 1 : Les différents types de rayonnements.....	11
Figure I- 2 : Représentation de la trajectoire d'un faisceau d'électrons [5].....	12
Figure I- 3 : Les 3 types d'interaction des protons avec la matière.....	14
Figure I- 4 : Illustration de la loi d'atténuation [9].....	15
Figure I- 5 : Schéma représentant les types d'interaction d'un photon avec la matière.....	16
Figure I- 6 : Illustration de l'effet photoélectrique.....	16
Figure I- 7 : Illustration de l'effet Compton.....	17
Figure I- 8 : Illustration de la création de paires ou bien effet de matérialisation [11].....	18
Figure I- 9 : Domaines représentant l'importance relative des trois modes d'interaction des photons avec la matière en fonction du numéro atomique Z de la matière et de l'énergie des photons [12].	18
Figure II- 1 : La radiolyse de l'eau.....	19
Figure II- 2 : Les quatre bases de l'ADN.....	21
Figure II- 3 : Représentation schématique des lésions de l'ADN induites par les effets directs et indirects des rayonnements ionisants [24]......	22
Figure II- 4: Schéma de classification des cassures de l'ADN selon la complexité (A), et selon leurs causes (B) [25]......	23
Figure II- 5 : HDV cumulatif, la courbe verte représente le cas idéal, le rouge calculé par PBC sans correction et bleu avec correction [15]......	30
Figure II- 6 : HDV différentielle caractérise le pic de dose et l'écart type, le vert représente le cas idéal, le rouge celui calculé par PBC sans correction et le bleu avec correction [15]......	31
Figure III- 1 : Histogrammes montrant les résultats du calcul du NTCP (à gauche) et du EUD (à droite) avec le EUDMODEL pour les organes à risques des 5 patients sélectionnés.....	35
Figure III- 2 : Histogrammes montrant les résultats du calcul du TCP (à gauche) et du EUD (à droite) avec le EUDMODEL pour les volumes cibles des 5 patients sélectionnés.....	36

Liste des figures

II) Liste des tableaux

Tableau 1 : Effet du choix du paramètre tissulaire spécifique (α) sur la dose uniforme équivalente généralisée.	27
Tableau 2 : Résultats de calcul MATLAB obtenu avec le EUDMODEL pour le calcul des NTCP et EUD des organes à risques des patients traités sélectionnés. Les paramètres α , α/β , γ_{50} , TD_{50} nécessaires au calcul sont sélectionnés suivant les points critiques de chaque organe.	35
Tableau 3 : Résultats de calcul MATLAB obtenu avec le EUDMODEL pour le calcul des TCP et EUD des volumes cibles des patients traités sélectionnés. Les paramètres α , α/β , γ_{50} , TCD_{50} nécessaires au calcul sont sélectionnés suivant les points critiques de chaque volume cible.	36

Liste des abréviations

Liste des abréviations

3D-RT	3 Dimension Radiation Therapy
ADN	Acide Désoxyribonucléique
CTV	ClinicalTreatment Volume
DRR	DigitallyReconstructedRadiogram
EQD2	Equivalent Dose to 2Gy fractions/Dose équivalente en fractions de 2Gy
EUD	Equivalent Uniforme Dose/Dose équivalente uniforme
Gy	Gray
HDV	Histogramme Dose Volume
HDVd	Histogramme Dose Volume différentiel
keV	kilo Electron Volt
kV	kilo Volt
LINAC	LInear Accelerator
LQ	LinearQuadratic/Modèle Linéaire Quadratique
MeV	Mega Electron Volt
MV	Mega Volt
NTCP	Normal Tissue Complication Probabilty/Probabilité de Complication du Tissu Sain
OAR	Organes à Risques/Organs at Risk
OIS	Oncology Information System)
ORL	Ortho-Rhino-Laryngé
PBC	Pencil Beam Convolution
PTV	Planning Treatment Volume
ROS	Radical OxygenSpecies
TCD50	Tumor Control Dose 50%
TCP	Tumor Control Probabilty/Probabilité de Cntrôle Tumoral
TD50	MedianToxic Dose
TLE	Transfert Linéique d'Énergie

Liste des abréviations

TPS Treatment Planning System

γ 50 Gamma 50

Introduction Générale

Introduction Générale

Dans ce présent travail de thèse de Master 2 spécialité Physique Médicale, nous nous sommes intéressées aux calculs de certains paramètres radiobiologiques qui sont l'EUD (Equivalent Uniforme Dose), le TCP (Tumour Control Probability) et le NTCP (Normal Tissue Complication Probability).

Ces derniers sont des paramètres pertinents et très importants qui nous renseignent sur la qualité d'un traitement via la distribution de la dose délivrée lors d'un traitement clinique en radiothérapie.

Pour cela nous avons sélectionné une série de patients avec des pathologies tumorales de différentes localisations anatomiques.

Ces patients ont tous reçu, une thérapie de type radiothérapie conformationnelle de 3D (3DCRT).

Pour chaque plan de traitement de chaque patient, et afin de réaliser les calculs nécessaires, nous nous sommes basées sur l'algorithme dit EUDMODEL, ce dernier a été développé par Gay et al. en 2007[1]. Ces derniers proposent un algorithme gratuit et libre d'accès développé avec MATLAB pour le calcul du NTCP et TCP basé EUD pour des faisceaux externes en radiothérapie, il suffit pour cela de fournir comme entrée uniquement les DVH (Dose Volume Histogram) des différents organes d'un patient OAR (Organes à Risques) et volumes cibles.

A partir de ce travail, nous avons pu mettre en pratiques toute les connaissances acquises durant notre formation en dosimétrie et en radiobiologie.

Les résultats préliminaires restent acceptables mais nécessitent pour nous une prise en main beaucoup plus approfondie.

CHAPTER I

III) Chapitre 1 : Interactions rayonnements matière

III.1) Les différents types des rayonnements ionisants

Un rayonnement est défini comme un mode de propagation de l'énergie dans l'espace, vide ou matériel. On peut classer les rayonnements suivant leur nature propre, indépendamment de la matière dans laquelle ils se propagent et cèdent de l'énergie. Cette classification est basée sur la charge électrique des particules constituant le rayonnement. On peut ainsi distinguer deux types dont les premiers sont neutres (photons, neutrons) et les seconds sont chargés (électrons, ions).

Une autre classification possible des rayonnements tient compte cette fois de leur effet sur le milieu. On est ainsi amené à définir les rayonnements ionisants ou non comme suit :

III.1.1) Un rayonnement est dit ionisant

Lorsqu'il est capable d'arracher des électrons de la matière.

III.1.1.1) Un rayonnement est dit « directement ionisant » :

Lorsqu'il est constitué de particules électriquement chargées, d'énergie suffisante pour produire des ions (atomes porteurs de charges électriques) par interaction avec la matière.

III.1.1.2) Un rayonnement est dit « indirectement ionisant » :

Lorsqu'il est constitué de particules non chargées électriquement, dont l'énergie est suffisante pour produire, selon plusieurs types d'interactions, une ionisation de la matière.

III.1.1.3) Un rayonnement non ionisant

Un rayonnement non ionisant est un rayonnement dont l'énergie électromagnétique transportée par chaque quantum est insuffisante pour ioniser des atomes ou des molécules[2], [3].

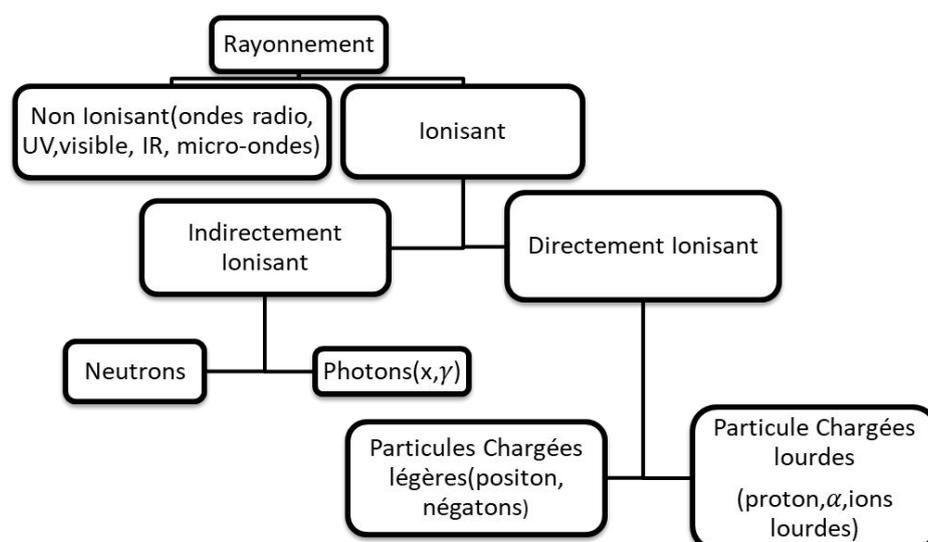


Figure I- 1 : Les différents types de rayonnements.

III.2) Interaction des particules chargées avec la matière

III.2.1) Passage des particules chargées dans la matière

Le processus principal par lequel une particule chargée perd son énergie en passant à travers la matière est l'interaction coulombienne avec les électrons atomiques ce processus peut être regardé comme un processus élastique. Le processus d'interaction avec le noyau atomique lui aussi cause une perte d'énergie par les particules chargées mais d'une moindre importance. Cependant, ce processus a une grande importance dans la diffusion de ces particules dans un milieu matériel. L'extraction direct des électrons de leurs orbites est appelée « ionisation primaire » ; les électrons ainsi produits peuvent à leur tour aussi produire d'autres ionisations ou des « ionisations secondaires ». Quand la particule incidente devient incapable d'ioniser davantage ; on dit qu'elle a atteint la fin de son parcours ou son « range=portée » dans le milieu[4].

III.3) Caractéristiques de l'interaction

III.3.1) Parcours d'une particule

Les électrons ont une trajectoire très sinueuse due aux nombreuses déviations lors de chaque mode d'interaction (ionisation, excitation et freinage). Certains peuvent même subir des phénomènes de rétrodiffusion qui sont caractérisés par des déviations de 180° .

Pour caractériser la trajectoire des électrons, deux grandeurs peuvent être définies sont représentés dans la Figure 2[5]:

- Le **parcours** : la longueur réelle de la trajectoire de l'électron.
- La **portée** : représente la profondeur maximale atteinte un électron

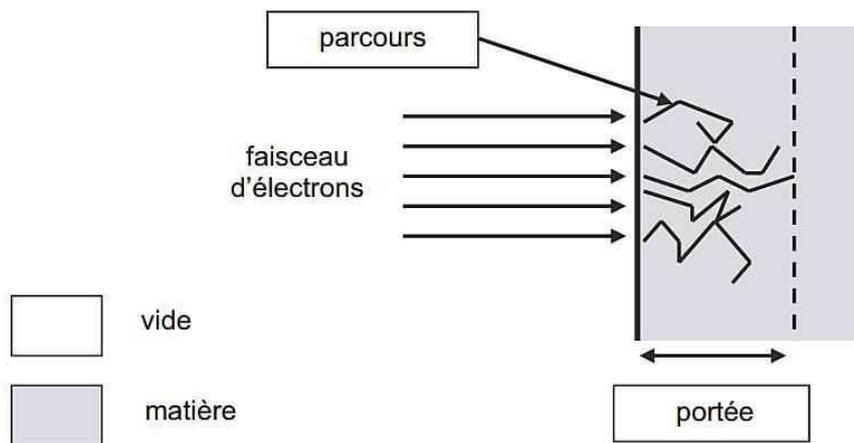


Figure I-2: Représentation de la trajectoire d'un faisceau d'électrons[5]

III.3.2) Interactions avec les électrons

Quand un électron traverse un milieu, il interagit soit avec les électrons orbitaux constituant les atomes du milieu, soit avec leur noyau. Ces interactions peuvent être élastiques (électron

dévié de sa trajectoire initiale sans perte d'énergie) ou inélastiques (transfert d'énergie à un électron orbital ou émission d'énergie sous forme de rayonnement de freinage). Nous parlons de collision (ionisation et excitation) lors d'une interaction électron-électron ou de freinage dans le cas d'une interaction électron-noyau[6].

III.3.3) Interactions des protons avec la matière

Les protons sont des particules chargées qui vont interagir avec les électrons et les noyaux du milieu traversé. Ils subissent principalement trois types d'interactions : la diffusion élastique et la diffusion inélastique sur le cortège électronique et le noyau ainsi que les réactions nucléaires, Ce sont des particules à grand pouvoir ionisant c'est-à-dire un TLE élevé.

Les protons se déplacent selon une trajectoire quasi linéaire étant donné que la masse des protons étant plus de 1800 fois supérieure à celle des électrons, ils ne perdent qu'une faible fraction de leur énergie à chaque interaction. Ces dernières représentent le processus principal de perte d'énergie des protons et de faibles déflexions angulaires leurs sont associées.

Le pouvoir d'arrêt massique des protons dans un matériau donné, $\frac{S(E)}{\rho}$, se définit comme suit :

$$\frac{S(E)}{\rho} = \frac{1}{\rho} \frac{dE}{dX} \quad [\text{MeV} \frac{\text{cm}^2}{\text{g}}] \text{Équation I- 1}$$

$\frac{S(E)}{\rho}$: Pouvoir d'arrêt massique pour l'énergie E.

dE : l'Energie moyenne perdue par un proton dans une collision électronique pour la traversée d'une distance dx dans un matériau de densité ρ .

Le parcours d'une particule entre 0 et l'énergie incidente E_i est donné par[7] :

$$R = \int_0^{E_i} [S(E)]^{-1} dE \text{Équation I- 2}$$

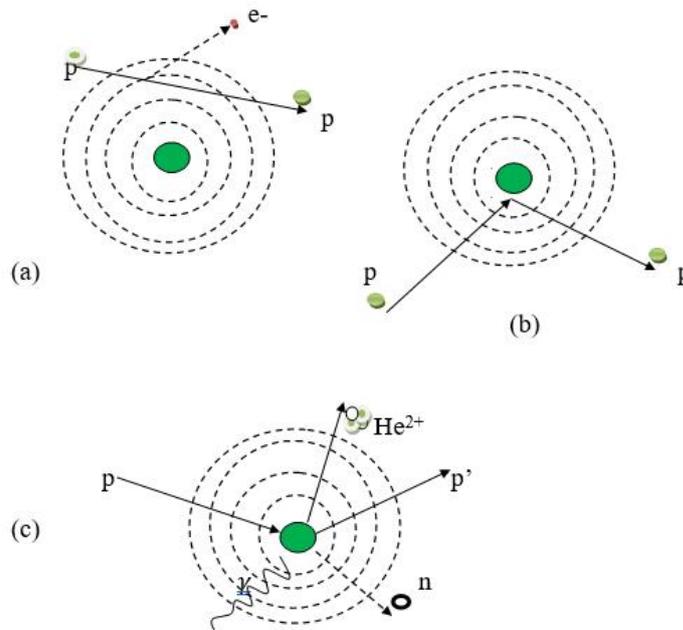


Figure I- 3 : Les 3 types d'interaction des protons avec la matière

(a): La diffusion inélastique avec le cortège électronique des atomes de la cible (les protons perdent leur énergie cinétique principalement par des interactions coulombiennes inélastiques successives avec des électrons atomiques)

(b) : La diffusion élastique avec les noyaux des atomes de la cible (dévie le proton de sa trajectoire linéaire originale et entraîne une perte de son énergie cinétique)

(c) : Un exemple de réaction nucléaire avec les noyaux des atomes de la cible avec l'émission de proton, d'hélium, de neutron ou de rayonnement γ .

III.4) Interaction des Particules non chargées avec la matière

III.4.1) Interaction des photons avec la matière

III.4.1.1) Loi d'atténuation

L'intensité du faisceau incident des photons monochromatique de rayons X ou γ est diminuée lorsqu'ils traversent une plaque d'un matériau d'épaisseur x , la perte de l'intensité est appelée l'atténuation du rayonnement. Cette atténuation a un caractère aléatoire défini par l'équation différentielle suivante :

$$dI = -\mu \cdot I \cdot dx \quad \text{Equation I- 3}$$

La solution de l'équation est la loi d'atténuation exponentielle qui relie l'intensité du faisceau incident I_0 : (nombre de particules par unité de surface et par unité de temps) [8]

I : L'intensité du faisceau sortant.

μ : coefficient d'atténuation linéique.

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \text{Équation I-4}$$

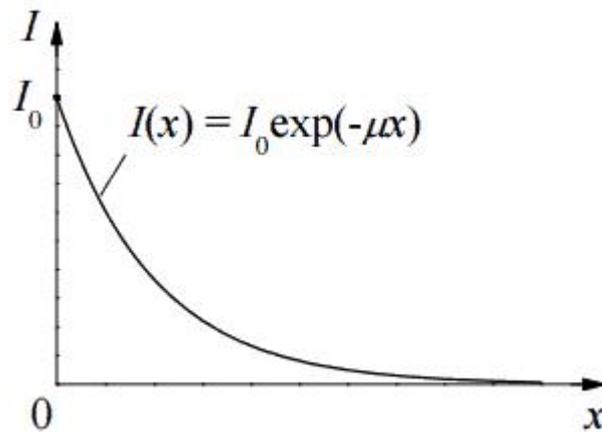
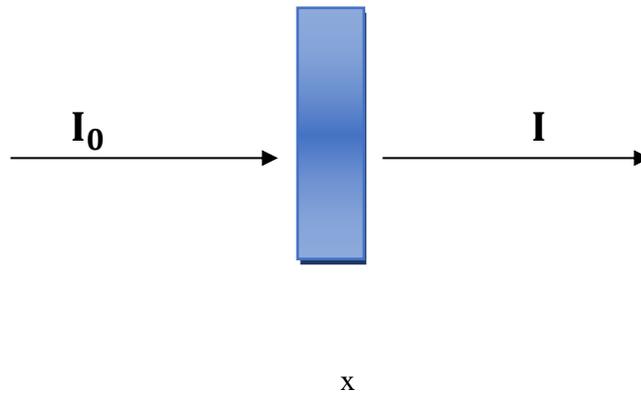


Figure I-4 : Illustration de la loi d'atténuation[9]

III.4.1.2) Couche de demi atténuation

On appelle couche de demi atténuation $CDA=x_{1/2}$, l'épaisseur de matériau nécessaire pour atténuer d'un facteur 2 (diminuer de moitié) par rapport à l'intensité initiale[8] :

$$I\left(\frac{x_1}{2}\right) = \frac{I_0}{2} = I_0 e^{-\mu x_{1/2}} \text{Équation I-5}$$

$$\text{Donc : } CDA=x_{1/2} = \frac{\text{Ln}2}{\mu} \text{Équation I-6}$$

III.4.1.3) Section efficace

Est une grandeur physique correspondant à la probabilité d'interaction d'une particule pour une réaction donnée de la physique nucléaire ou de la physique des particules. L'unité de section efficace est une unité de surface, et s'appelle le barn (b) : $1 \text{ b} = 10^{-28} \text{ m}^2$ [10].

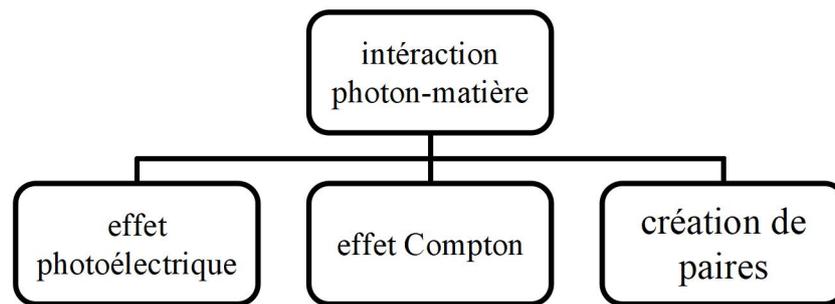


Figure I- 5 : Schéma représentant les types d'interaction d'un photon avec la matière

III.4.1.4) L'effet photoélectrique

Dans l'effet photoélectrique, le champ électrique du photon incident interagit avec un ensemble de charges positives (noyaux) et négatives (électrons). Le photon est absorbé par le dipôle électrique ainsi constitué et son énergie est transmise à l'un des électrons de l'atome. Si l'énergie initiale du photon $h\nu$ est supérieure à l'énergie d'ionisation E_1 de l'électron, ce dernier peut être ionisé et éjecté de l'atome avec une énergie cinétique $E_c = m_e v^2 / 2$ telle que la conservation de l'énergie soit vérifiée :

$$E = h\nu = E_1 + \frac{1}{2} m_e v^2 \quad \text{Équation I- 7}$$

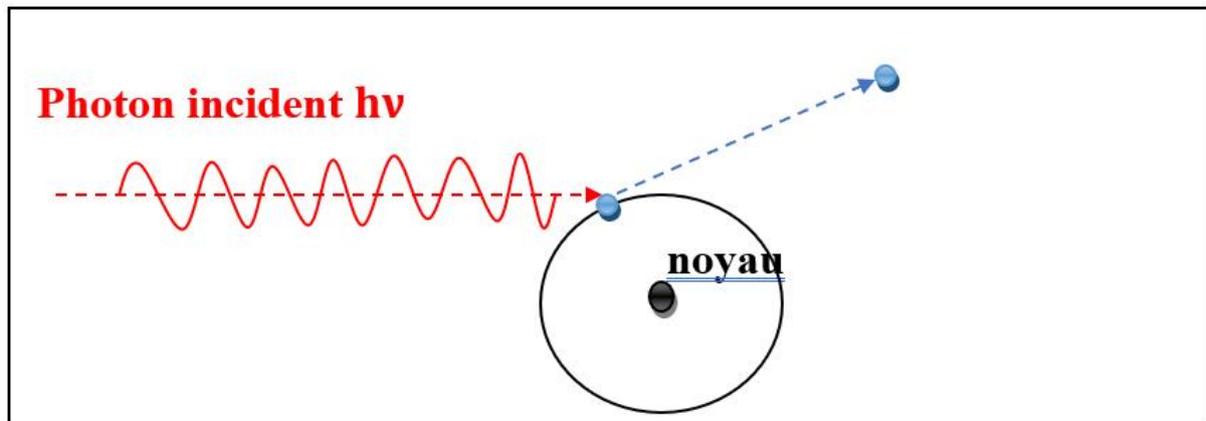


Figure I- 6 : Illustration de l'effet photoélectrique

III.4.1.5) L'effet Compton

Le photon se comporte comme une particule possédant une quantité de mouvement (impulsion). Il interagit avec un électron du milieu et ne disparaît pas. Il est diffusé avec un changement de son énergie et transfère une partie de celle-ci sous forme d'énergie cinétique à l'électron (électron de recul).

L'angle de diffusion de l'électron de recul peut être calculé à l'aide de la formule suivante.

$$\Delta\lambda = \frac{h}{m_e c} [1 - \cos(\phi)] \quad \text{Équation I- 8}$$

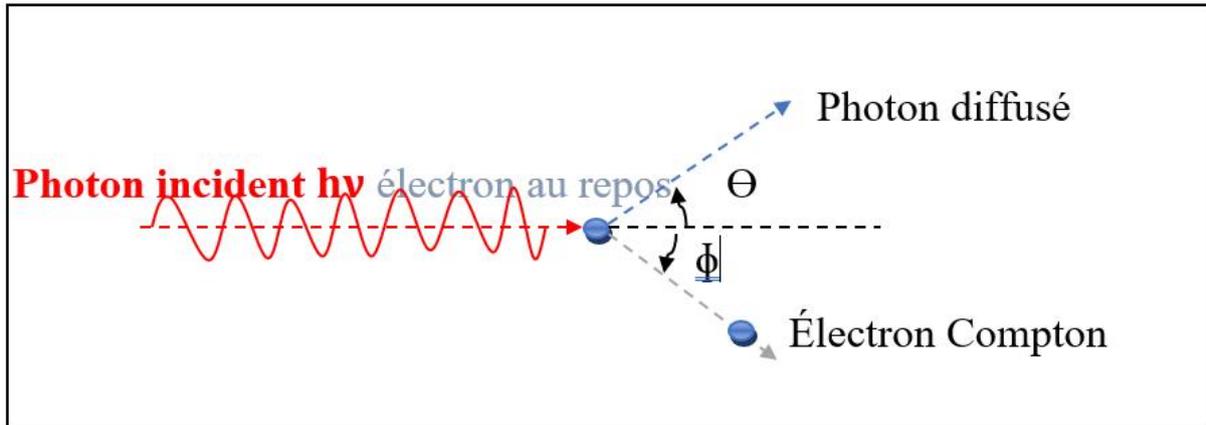


Figure I- 7 : Illustration de l'effet Compton

III.4.1.6) La création de paires électron –positron

La matérialisation d'un photon correspond à la création d'une paire électron-positron. Chaque particule créée a une énergie reliée à sa masse m_e qui vaut $m_e c^2$ et par conséquent la création d'une paire électron-positron présente un seuil en énergie égal à $2m_e c^2$ ($2m_e c^2 = 1,02 \text{ MeV}$).

L'énergie cinétique de l'électron créée est la même que celle du positron, elle est égale à :

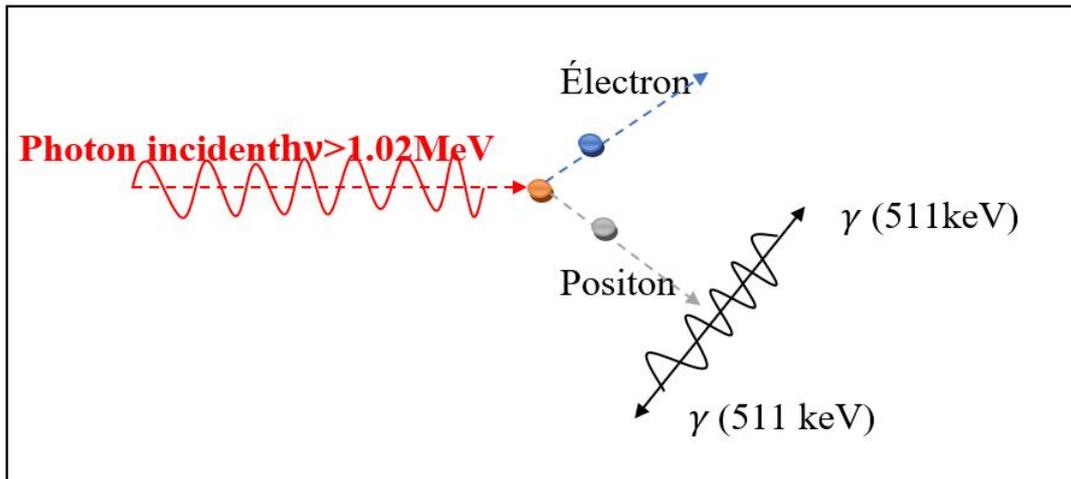


Figure I-8 : Illustration de la création de paires ou bien effet de matérialisation[11]

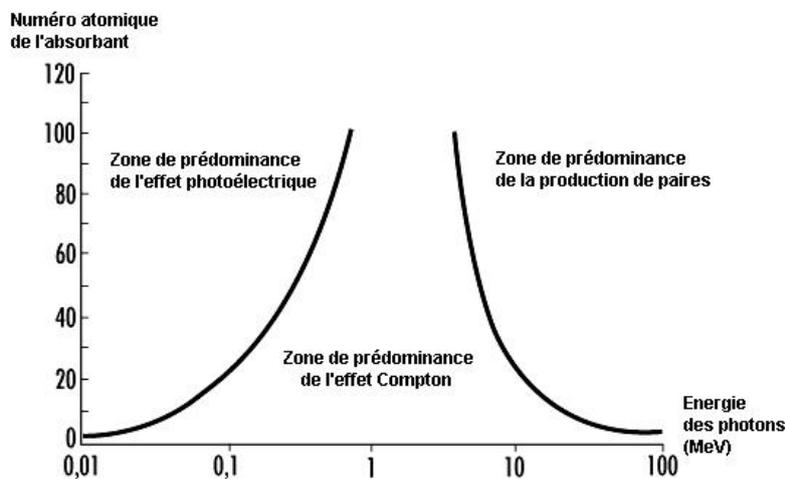


Figure I-9 : Domaines représentant l'importance relative des trois modes d'interaction des photons avec la matière en fonction du numéro atomique Z de la matière et de l'énergie des photons [12].

III.5) Interaction rayonnement gamma

Les rayons gamma sont un rayonnement électromagnétique qui prend comme origine le noyau. Ils sont émis lors d'une désintégration d'un noyau ou de sa désexcitation lors de transitions nucléaires internes. Ces photons gamma sont très énergétiques et leurs énergies varient d'un peu moins de 100 keV à quelques MeV. Comparativement aux particules alpha et beta, ils sont très pénétrants dans la matière et leur pouvoir d'ionisation est faible[13].

CHAPTER II

IV) Chapitre 2 : Radiothérapie et Radiobiologie

IV.1) Définition de la radiothérapie

Le cancer, première cause de mortalité prématurée, seconde cause de décès tous âges confondus, reste un enjeu de santé publique fort, un enjeu humain, social, et économique. La radiothérapie occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique en oncologie. Celle-ci possède un pouvoir curatif important en cancérologie dans de nombreuses localisations dont le sein, la prostate, les lymphomes, les cancers ORL et gynécologiques. En effet, cette thérapie qui peut être utilisée de façon exclusive ou associée à d'autres traitements, tels que la chirurgie ou la chimiothérapie, permet l'établissement d'environ 40% des cancers. Par ailleurs, elle permet d'éviter l'ablation d'un organe ou d'un membre atteint. La radiothérapie tient ainsi une place importante dans le traitement des cancers. La radiothérapie utilise des accélérateurs linéaires d'électrons qui produisent des faisceaux de photons d'énergie comprise entre 6 et 25 MV et des faisceaux d'électrons d'énergie comprise entre 4 et 25 MeV et délivrent des débits de dose de l'ordre du Gray ou quelques Grays par minute. Un gray (Gy) est égal à une énergie d'un joule déposée dans un kilogramme de matière. La radiothérapie est une technique médicale qui utilise un ou plusieurs faisceaux de rayonnements ionisants pour cibler et détruire des cellules cancéreuses. Son principe consiste à délivrer de manière la plus précise possible la dose de rayonnement prescrite au volume tumoral, tout en épargnant au maximum les tissus sains environnants. Le succès d'un traitement de radiothérapie est un compromis entre la réussite du contrôle tumoral (TCP, Tumor Control Probability) et du potentiel risque de complications (NTCP, Normal Tissue Complication Probability). Ainsi, le résultat d'une radiothérapie dépend, entre autres, de la dose totale délivrée et de son fractionnement alors que le facteur limitant est la tolérance des tissus sains avoisinants la tumeur[14].

IV.2) La Radiothérapie Conformationnelle 3D

Le but de la radiothérapie externe est de traiter les cancers en délivrant le maximum de dose de rayons X produits par des accélérateurs linéaires, Linac, à la tumeur en épargnant au maximum les tissus sains environnants. La radiothérapie recourt à des processus complexes depuis l'acquisition des données anatomiques jusqu'au traitement du patient avec les LINACS. La planification du traitement, est une étape principale en radiothérapie, étape dans laquelle la balistique d'irradiation, le nombre d'unités moniteurs ou le temps de traitement, le type de particules photons et/ou électrons et l'énergie des faisceaux sont définis. Le plan de traitement est réalisé à l'aide d'un système informatisé (Traitement Planning System, TPS) qui comporte généralement un ou plusieurs algorithmes de calcul de dose. Ces algorithmes, théoriquement devraient être capables de prendre en compte tous les phénomènes physiques influençant le calcul de la dose à délivrer au patient. Aujourd'hui, ils permettent de calculer la dose selon deux modes: un mode « homogène » sans correction de densité tissulaire et un mode «

hétérogène » avec la prise en compte de l'effet des hétérogénéités des tissus. Le dosimétriste ou le radio physicien utilise le système de planification de traitement d'une manière interactive pour calculer les distributions de dose, optimiser les orientations et les formes des champs d'irradiation. Après avoir fait valider le plan de traitement par le radiothérapeute, le physicien calcule le temps de traitement en accord avec la prescription médicale validée. Ensuite, les paramètres d'irradiation et les images de référence (DigitallyReconstructedRadiogram DRR) seront envoyés depuis le TPS vers l'accélérateur via un logiciel de gestion et de traçabilité des paramètres et actes d'irradiation : l'OIS (Oncology Information System)[15].

IV.3) La radiobiologie

La radiobiologie étudie les effets des rayonnements ionisants sur la matière vivante[16]. Les données expérimentales dans ce domaine sont obtenues par des expériences in vitro (des bactéries aux cellules humaines en culture) et in vivo (expérimentation animale). Les observations épidémiologiques faites chez l'Homme, chez les survivants des explosions atomiques d'Hiroshima et Nagasaki en 1945, après l'accident de Tchernobyl en 1986, chez les travailleurs des mines d'uranium, ou les patients soumis à des irradiations thérapeutiques, viennent compléter ces données. Dès la découverte des rayons X et de la radioactivité à la fin du XIXème siècle, les applications de la radioactivité à la médecine et biologie ont été développées (radiodiagnostic, radiothérapie, puis médecine nucléaire,) mais très rapidement également, les premiers effets dangereux des rayonnements ionisants ont été mis en évidence (brûlures cutanées répétées, atrophie cutanée, cancers radio-induit dont le 1er cas a été diagnostiqué en 1902). Pour éviter les effets des fortes doses et réduire le risque d'effet cancérigène, des règles d'utilisation des sources de rayonnements ont été instaurées à partir de 1928. Depuis cette époque, les normes de radioprotection évoluent en fonction de l'acquisition de nouvelles connaissances dans le domaine de la radiobiologie. Aujourd'hui, en dehors de la radiothérapie qui nécessite de fortes doses délivrées dans un volume tumoral précis ou d'applications médicales spécifiques (radiologie interventionnelle par exemple), les irradiations (professionnelles, populations, patients) délivrent de faibles doses, l'irradiation naturelle étant généralement prépondérante. A ces faibles doses, il n'y a pas de conséquence clinique liée à la mortalité cellulaire, mais le risque d'effet lié à l'existence de mutations radio-induites (effets stochastiques, essentiellement risque de cancer) ne peut être exclu. Nous ne savons pas actuellement comment identifier les cancers radio-induits parmi les cancers qui surviennent spontanément[16].

IV.3.1) Mécanismes d'action des rayonnements ionisants

Après une irradiation, un ensemble de phénomènes physiques initiaux aboutissent, après réactions en chaîne, à la dégradation de biomolécules essentielles à la vie des cellules. La transformation chimique résultant de l'irradiation est issue des phénomènes d'excitations et d'ionisations. Nous verrons ainsi l'ensemble des phénomènes reliant les interactions physiques aux phénomènes chimiques, biologiques

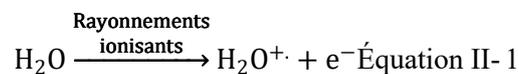
(dégradation des biomolécules telles que l'ADN, les membranes lipidiques,) et d'altération des fonctions cellulaires pour conduire aux résultats sur l'organisme[17].

IV.3.1.1) Effets moléculaires des rayonnements ionisants

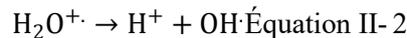
Alors qu'au premier abord, nous pourrions supposer que la majorité des dégâts dus aux rayonnements ionisants résulte de l'absorption directe de la radiation, c'est la radiolyse de l'eau qui engendre plus de 80% des dégâts. Ce constat peut s'expliquer par la quantité très importante d'eau dans les organismes vivants (environ 80%) ainsi que par la possibilité de décomposition de cette eau par les radiations, appelée radiolyse de l'eau.

(a) Radiolyse de l'eau

Le phénomène initial de la radiolyse de l'eau est l'ionisation d'une molécule d'eau, due à l'absorption d'environ 13 eV.



Le radical cation ($\text{H}_2\text{O}^{\cdot+}$) alors formé est instable, d'une durée de vie de 10^{-10} s. Il se stabilise en donnant naissance à un radical hydroxyle $\text{OH}\cdot$ très réactif selon le mécanisme suivant :



Le radical hydroxyle ($\text{OH}\cdot$) est le second plus puissant oxydant chimique juste après le Fluor. Ce radical a une durée de vie de moins d'1 ns et réagit donc, in vivo, très près de son site de production. Il est considéré comme le principal agent de radiolésions. De plus, les électrons arrachés par ionisation des molécules d'eau perdent leur énergie par collisions (à l'origine de la formation de radicaux $\text{H}\cdot$) pour être piégés par les molécules d'eau donnant naissance à des électrons aqueux (e_{aq}^-) très réducteurs. Une partie des molécules d'eau étroitement liées aux électrons aqueux va se dissocier pour donner naissance à des radicaux $\text{H}\cdot$ et $\text{OH}\cdot$ (Figure II-1). De plus, il faut remarquer que, dans des systèmes biologiques, les électrons aqueux peuvent aussi réagir avec le dioxygène dissous ou des molécules organiques.

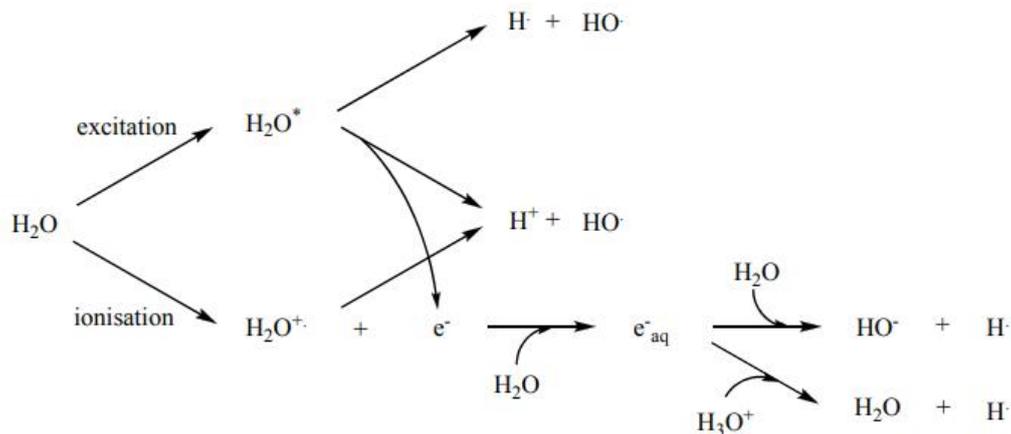
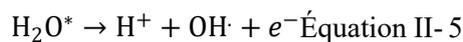
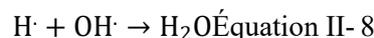
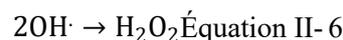


Figure II- 1 : La radiolyse de l'eau

Le second effet pouvant aboutir à la radiolyse de l'eau consiste en une simple excitation de cette molécule (Figure II-1). La molécule d'eau alors excitée peut se stabiliser selon les mécanismes suivants, aboutissant soit à la formation de H[·] et de OH[·] soit à la formation de H⁺, OH[·] et d'un électron libre e⁻ :



Les différents radicaux formés lors de la radiolyse de l'eau vont ensuite pouvoir diffuser dans le milieu et être à l'origine de lésions au niveau de l'ADN ou au niveau d'autres macromolécules (protéines, lipides...) expliquant ainsi une partie des radiolésions. Ainsi, la diffusion des radicaux est aussi à prendre en compte. En effet, les radicaux peuvent soit réagir avec des molécules organiques soit aboutir à la formation de nouvelles entités stabilisées par réaction de deux radicaux entre eux. Le type de réaction se produisant dépendra essentiellement de la répartition spatiale des radicaux concernés :



Parmi les molécules stables, H₂O₂ peut induire des dommages de par son pouvoir oxydant très fort et impliqué dans les phénomènes d'oxydation aboutissant à la destruction des membranes lipidiques.

IV.3.1.2) Effet direct et effet indirect

Les effets des rayonnements ionisants sur l'organisme sont de deux types :

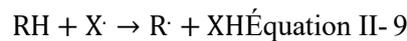
(a) L'effet direct

Il consiste en l'absorption directe des rayonnements ionisants par les macromolécules qui s'excitent alors. Les molécules excitées, instables, tendent vers la stabilisation par dissipation de leur énergie excédentaire soit par émission de photons par fluorescence soit par rupture homolytique d'une liaison

covalente en deux radicaux. Cet effet est classiquement considéré comme mineur (15 à 20% des lésions).

(b) L'effet indirect

L'effet indirect correspond à l'interaction des produits de la radiolyse de l'eau avec les biomolécules présentes. Il est prépondérant dans les systèmes vivants (80% des lésions). Les radicaux peuvent, comme expliqué précédemment, diffuser en solution aqueuse pour réagir avec des molécules organiques et les modifier. Les radicaux X. peuvent réagir avec une molécule RH par abstraction de l'hydrogène :



Dans le cas du radical hydroxyle, l'hydroxylation du radical organique est possible :



D'autres réactions, telles que les réarrangements entre deux radicaux organiques ou les réactions intramoléculaires peuvent aussi se produire.



Dans le cas de molécules présentant des insaturations telles que des doubles liaisons, des ouvertures de liaisons ainsi que la formation de composés d'addition sont observées[17].

IV.3.2) Effets biochimiques des rayonnements ionisants

Les deux voies de dégradation expliquant la toxicité des rayonnements ionisants sont la dégradation directe par absorption de l'énergie du rayonnement ionisant ou la dégradation indirecte due aux radicaux hydroxyles très réactifs. Les dégradations touchent la plupart des biomolécules telles que l'ADN, les protéines, les sucres, les alcools ou les lipides[18], [19].

IV.3.2.1) Effets sur l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN)

L'ADN est une biomolécule essentielle permettant la transmission de l'information génétique d'une cellule à ses descendantes. Cependant, l'ADN est soumis à de nombreuses attaques inévitables induisant plusieurs milliers de lésions par jour et par cellule. Des changements dans l'intégrité structurale, par altération des bases ou des sucres ainsi que par modification dans la séquence des nucléotides qui composent la double hélice de l'ADN, peuvent induire des erreurs dans le code génétique et ainsi interférer avec la réplication ou la transcription du génome. L'ADN, de par son rôle dans l'organisme, est une cible privilégiée pour l'irradiation. En effet, les dommages subis par l'ADN ont été établis comme la source majeure des effets biologiques observés. Par exemple, en 1977, Warters et al. [20] montrent que la toxicité de l'¹²⁵I radioactif dépend de son site d'incorporation et engendre 300 fois plus de toxicité s'il est absorbé sur l'ADN que s'il est absorbé sur les membranes.

Depuis, cet effet a été confirmé par de nombreuses études, et l'ADN, bien que n'étant pas la cible unique de l'irradiation, reste une molécule pertinente dans l'étude des radioprotecteurs[21].

(a) Structure de l'ADN

L'ADN ou acide désoxyribonucléique est présent dans toutes les cellules d'un organisme. Il constitue le patrimoine génétique d'un individu. Cette molécule permet la transmission fidèle des caractères héréditaires d'un organisme ainsi que les informations nécessaires au développement de chaque cellule et ce notamment par la production de protéines. La molécule d'ADN est un biopolymère constitué de deux chaînes de nucléotides formant une double hélice. Ce polymère peut atteindre jusqu'à 1,60 m de long chez l'Homme lorsqu'il est déroulé. Chaque nucléotide composant les chaînes est composé d'un phosphate relié à un sucre, le 2-désoxyribose, lui-même relié par une liaison N-glycosidique à l'une des quatre bases suivantes : l'adénine et la guanine qui sont des bases puriques, la thymine et la cytosine qui sont des bases pyrimidiques (Figure II- 2).

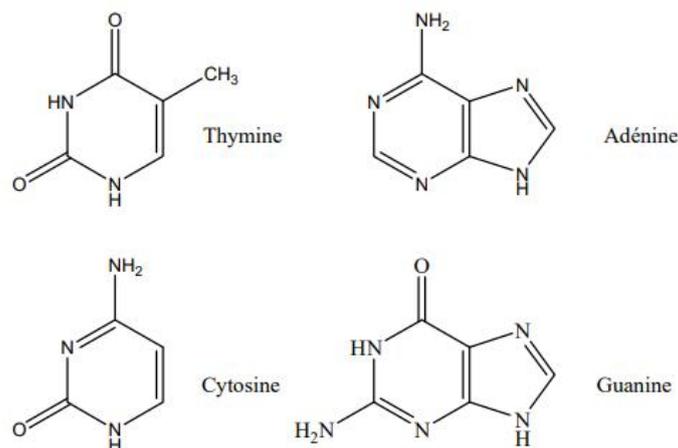


Figure II- 2 : Les quatre bases de l'ADN

L'ADN soumis à une irradiation peut être modifié, ce qui conduit à en altérer la structure. Cependant, tout individu voit son ADN constamment soumis à de nombreuses attaques par l'environnement (pollution, stress oxydant etc.) et ainsi plusieurs milliers de lésions de l'ADN par jour et par cellule apparaissent. Afin de limiter les dommages et réparer fidèlement les dégradations de cette molécule, un ensemble de processus, au niveau de l'ADN et de la cellule, permet le maintien de l'intégrité génétique d'un individu [22]. Aussi, lors d'une irradiation, un ensemble de protéines permettra la réparation d'une partie de l'ADN endommagé. Cependant, plus l'irradiation ou plus précisément, plus la densité des ionisations reflétée par le TLE (Transfert Linéique d'Energie) sera importante, plus les dégâts seront nombreux et difficilement réparables [23]. Les conséquences de l'irradiation sont donc très variables. Lors d'une faible irradiation, le nombre et la gravité des dommages de l'ADN seront

considérés comme mineurs et les enzymes réparatrices de la cellule permettront une réparation des lésions. Si la réparation n'est pas fidèle, une mutation génique apparaît pouvant avoir, ou non, des conséquences à long terme. Pour des niveaux élevés d'irradiation, elle conduit à la mort cellulaire immédiate ou différée. Il existe deux types de dommages radio-induits de la molécule d'ADN : les cassures de l'ADN, les lésions ou modifications de bases...

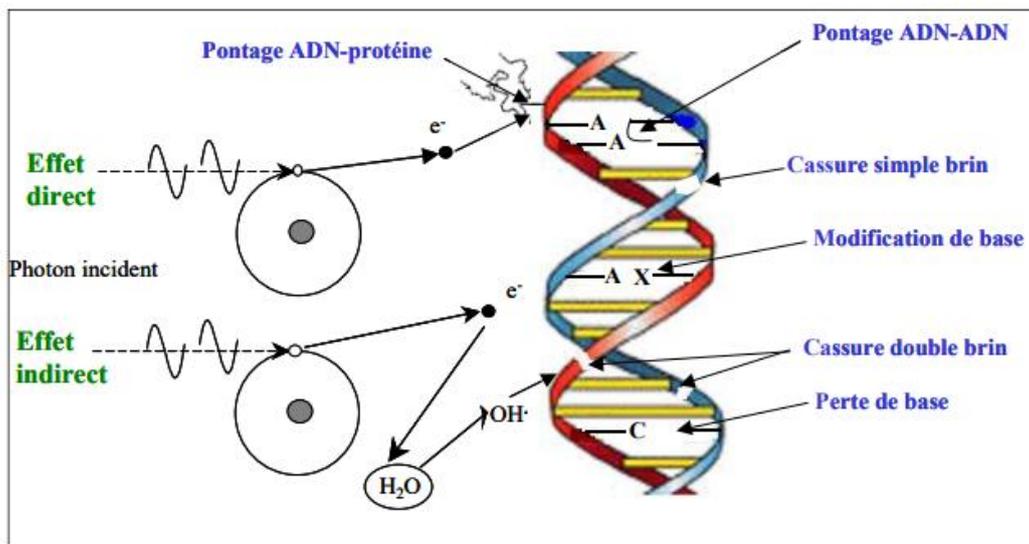


Figure II-3 : Représentation schématique des lésions de l'ADN induites par les effets directs et indirects des rayonnements ionisants[24].

(b) Les cassures simple et double brin de l'ADN

Les cassures simple et double brin de l'ADN sont dues à une rupture de la chaîne sucre-phosphate liant les bases de l'ADN entre elles. Les cassures simple brin représentent une part importante des dégâts engendrés par l'irradiation (environ 1000 par Gy et par cellule pour une irradiation gamma). Les cassures double brin sont plus rares (40 par Gy et par cellule pour une irradiation gamma). Elles correspondent à deux cassures sur les brins opposés de l'ADN situées à moins de dix paires de base l'une de l'autre. Elles sont beaucoup plus dangereuses pour l'organisme et sont reconnues comme première cause de létalité cellulaire lors d'une irradiation [22]. Ces cassures peuvent être issues soit d'une particule dégradant les deux brins, soit de deux dégradations de type cassure simple brin. Elle est dite homologue si elle se produit au niveau de la même paire de bases et hétérologue dans le cas contraire. Les ruptures hétérologues sont les plus fréquentes. Une cassure simple ou double brin peut conduire à une perte définitive de l'information génétique contenue dans la zone lésée. Ainsi, la dégradation de l'ADN par cassure simple ou double brin peut être considérée comme un des effets les plus graves de l'irradiation. Nous noterons aussi que ces cassures sont dues aux deux effets : à l'effet direct, s'apparentant à une ionisation directe de l'ADN, ainsi qu'à un effet indirect dû à la production de ROS (Radical OxygenSpecies) dont les radicaux hydroxyles.

Les deux schémas de classification alternatifs utilisés pour la rupture de l'ADN, (voir Figure III-3), classent les dommages dans l'ADN comme (A) les schémas de ruptures en fonction de la complexité des dommages (simples, doubles et leurs combinaisons majeures) sur un ou deux brins et en (B) les cassures ont été classées selon l'origine des cassures soit par dépôt direct d'énergie soit par réactions de radicaux OH. Les lignes supérieure et inférieure de chaque diagramme de la Figure III-3 représentent une projection bidimensionnelle du squelette sucre-phosphate en double hélice et les deux lignes médianes en pointillés représentent les bases azotées individuelles. Verticalement, les deux tirets centraux et les phosphates de sucre correspondants sur les brins supérieur et inférieur forment une projection bidimensionnelle d'une paire de nucléotides. La distance maximale entre deux SSB sur des brins complémentaires qui sont classés comme produisant une cassure double brin a été fixée à 10 paires de bases[25].

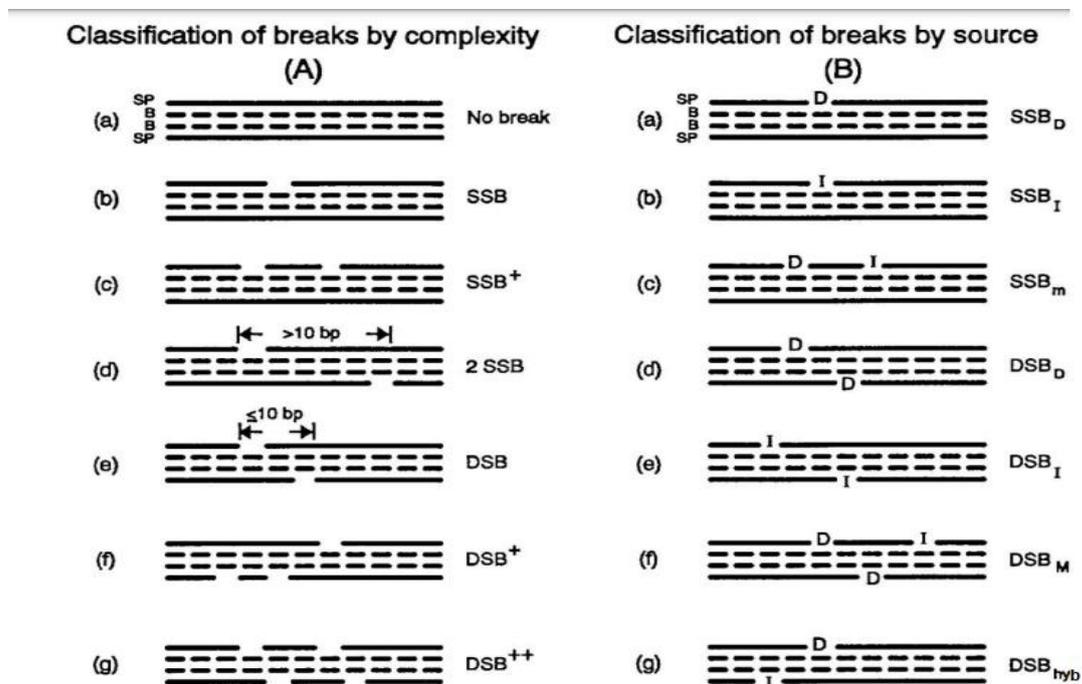


Figure II- 4: Schéma de classification des cassures de l'ADN selon la complexité (A), et selon leurs causes (B)[25].

IV.3.2.2) Effets cellulaires des rayonnements

Au niveau de la cellule, trois grands types de lésions peuvent apparaître. Alors que certaines lésions sont létales car elles touchent les fonctions vitales de la cellule, d'autres lésions sont dites sublétales, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas individuellement létales mais réparables. Cependant l'accumulation de ces dernières peut entraîner la mort cellulaire. Le dernier type de lésions correspond à des lésions potentiellement létales c'est-à-dire des lésions qui sont réparables mais qui doivent être réparées avant la division cellulaire pour permettre une survie. Ainsi, en radiobiologie, la notion de mort cellulaire apparait pour définir les cellules qui perdent leur capacité à se différencier quasi-indéfiniment. Dans le

cas d'une irradiation très forte, l'arrêt de toute fonction cellulaire est observé, il y a alors apparition d'une mort immédiate. Dans le cas d'une irradiation à faible dose, certaines cellules pourront synthétiser des protéines et de l'ADN mais ne pourront plus proliférer. Nous parlons alors de mort différée.

IV.3.3) Survie cellulaire après irradiation

Une cellule irradiée peut mourir immédiatement (lésions non réparées) ou de façon différée (accumulation de lésions de l'ADN). La sensibilité des cellules à l'irradiation dépend de très nombreux facteurs et notamment de leurs caractéristiques cellulaires (réparation, cycle cellulaire), de leur environnement (oxygène, pH, température) et de la nature du rayonnement auquel elles sont soumises (efficacité biologique relative).

(a) Modèle linéaire quadratique (LQ)

La survie cellulaire (SF) observée *in vitro* après irradiation peut être modélisée par une fonction prenant en compte deux phénomènes :

- la mort cellulaire par événement directement létal, dépendante de la dose totale délivrée $D = n \cdot d$, est représentée par le paramètre α , avec n le nombre de fractions et d la dose par fraction ;
- la mort cellulaire par accumulation de lésions sublétales, qui fait intervenir le paramètre (en fonction de la dose au carré $(n \cdot d)^2$: on suppose que la mort survient après au moins deux lésions).

La probabilité de survie SF étant représentée par la possibilité que l'un des deux événements survienne, l'expression est donc une fonction « linéaire quadratique » en fonction de la dose délivrée.

$$SF = e^{-(\alpha \cdot nd + \beta n^2 d^2)} \quad \text{Équation II- 12}$$

Le rapport α/β correspond à la susceptibilité relative des cellules aux deux événements. Il est inférieur à 3 Gy pour les effets chroniques de l'irradiation (tissus sains à renouvellement lent) et supérieur à 10 Gy pour les effets aigus (tissus sains à renouvellement rapide et tumeurs) [26]. Ce modèle linéaire quadratique peut également être étendu afin d'inclure les effets de repopulation, réoxygénation ou réparation et peut être appliqué aussi bien aux tissus sains et aux tumeurs. Ce modèle a été validé dans un certain nombre de conditions cliniques, pour une gamme de dose allant de 2 à 20 Gy.

(b) Fractionnement de la dose

La probabilité de survie cellulaire est augmentée lorsque l'irradiation est fractionnée du fait de la régénération des cellules entre deux séances. La relation entre les doses fractionnées qui produisent le même taux de survie est donnée à l'aide de la relation LQ. Si la dose D est fractionnée en N séances de dose d alors on a :

$$D = N \times d \quad \text{Équation II- 13}$$

Et

$$S = s^N = e^{-N(\alpha d + \beta d^2)} \text{Équation II- 14}$$

Les dose D et D' sont biologiquement iso-effectives (taux de survie identique) si on a la relation :

$$\frac{D'}{D} = \frac{(\alpha/\beta + d)}{(\alpha/\beta + d')} \text{Équation II- 15}$$

Pour des séances d'irradiation de 2 Gy, la probabilité de survie est notée SF₂. À partir de l'équation « linéaire quadratique (LQ) » on peut en déduire la probabilité de survie pour une irradiation par séance de dose d.

$$SF_d = (SF_2)^{\frac{d(\alpha/\beta + d)}{2(\alpha/\beta + 2)}} \text{Équation II- 16}$$

(c) Dose équivalente en fractions de 2Gy, EQD₂

Le fractionnement standard en radiothérapie est de 2 Gy par jour, cinq jours par semaine. Ce fractionnement a été largement utilisé pour définir les tolérances de dose pour valider les plans de traitement. L'EQD₂ permet de vérifier qu'un nouveau traitement, avec une dose par fraction différente de 2 Gy et une dose totale donnée, reste dans les limites de tolérance établies pour 2 Gy par fraction. En posant l'égalité des deux traitements, on déduit la relation qui permet le calcul de modifications de la dose totale, de la dose par fraction ou du nombre de fractions. Cela permet de modifier un schéma thérapeutique par rapport à un schéma de référence tout en conservant le même effet antitumoral ou le même risque de toxicités. Cette expression peut se simplifier si toutes les fractions d_k ont une même valeur égale à d, l'EQD₂ est donnée par :

$$EQD_2 = \frac{-\ln(SF)/\alpha}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}} = D \cdot \frac{(\alpha/\beta + d)}{(\alpha/\beta + 2)} \text{Équation II- 17}$$

L'utilisation de cette formule est assez directe. Admettons qu'on connaisse la tolérance de dose en fractionnement standard d'un organe à risque, par exemple 30 Gy ; que le tissu de cet organe ait un $\alpha/\beta = 3$; et qu'on envisage de l'irradier avec une dose, calculée par le TPS, de 30 Gy, et une dose par fraction de 3 Gy, alors, l'EQD₂ vaut 36 Gy. Elle est supérieure à la tolérance de l'organe et conduirait probablement à des complications.

IV.3.4) Les indices biologiques TCP et NTCP

La Probabilité de Contrôle Tumoral « TCP » et la Probabilité de Complication d'un Tissu Normal « NTCP » sont des modèles mathématiques de régression des histogrammes dose volume. Ces modèles biologiques peuvent être utilisés pour comparer deux plans de traitement. Ces modèles sont liés à l'histogramme dose volume. Nous avons utilisé ces modèles pour interpréter les HDV calculés et comparer les plans de traitement calculés par chaque algorithme. Cette démarche pourrait contribuer à

comparer les algorithmes pour des objectifs plus directement cliniques. Notre travail n'a pas approfondi cette voie qui a déjà été abordée par certains auteurs.

(a) Probabilité de contrôle tumoral (TCP)

La probabilité de contrôle tumoral (TCP) un formalisme dérivé pour comparer divers schémas thérapeutiques de radiothérapie, et est la probabilité qu'aucune cellule cancéreuse de la tumeur ne reste vivante après l'application du traitement.

Chaque tumeur est composée d'un nombre de cellules clonogènes donné et une tumeur est contrôlée localement si toutes ses cellules clonogènes sont tuées.

La probabilité de survie cellulaire est augmentée lorsque l'irradiation est fractionnée du fait de la régénération des cellules entre deux séances.

La formule de base pour la TCP d'une population uniforme de cellules recevant une dose d'irradiation donnée suit la formule de Poisson. Soit S la probabilité qu'une cellule donnée survive à la fin du traitement, soit N_0 le nombre de cellules initiales, par conséquent $(S N_0)$ est le nombre moyen de cellules survivantes à la fin du traitement. Si S est connue, la probabilité de guérison pour un groupe de tumeurs uniformes est égale à :

$$TCP = (1 - \text{Probabilité de survie})^{N_0} = (1 - S)^{N_0} \text{Équation II- 18}$$

(b) Normal Tissue Complication Probability (NTCP)

C'est le potentiel de complications d'un organe ou d'une structure en relation avec les cellules biologiques spécifiques de l'organe ou de la structure en raison de la dose de rayonnement appliquée

Le NTCP est un indicateur de l'ordre et est utilisé dans la planification comme outil pour différencier les plans de traitement.

(c) Dose uniforme équivalente (EUD)

L'irradiation d'un organe à risque est généralement hétérogène comme le documente l'HDV. La perte d'information anatomique résultant de l'analyse tirée d'une matrice de dose puis d'un HDV représente un problème si la radiosensibilité de l'organe n'est pas uniforme. Cependant, à défaut d'informations supplémentaires, l'hypothèse d'uniformité de réponse est généralement admise, encore faut-il bien distinguer radiosensibilité et valeur fonctionnelle d'un organe, qui peut être hétérogène comme dans un poumon sain ou malade. Considérant qu'un organe est homogène en radiosensibilité, il est possible, à partir de la cartographie de dose ou de l'HDV, de calculer la dose homogène équivalente qui donnerait le même résultat toxique que la dose hétérogène représentée par l'HDV. Niemierko et al. ont introduit la dose uniforme équivalente généralisée (generalized Equivalent Uniform Dose [27]), basée sur un principe d'équivalence entre deux distributions de dose produisant le même taux de mort

cellulaire. Ce modèle peut être étendu pour prendre en compte les effets de la dose par fraction. Par définition, la EUD vaut :

$$EUD = \left(\sum_{M=\{i,j,k\}_{organe}} v_m \cdot (D[M])^a \right)^{1/a} \quad \text{Équation II- 19}$$

Où

v_m représente le volume partiel (voxels) recevant une certaine dose $D[M]$ aux points M de l'organe.

Le paramètre tissulaire spécifique a rend compte de l'architecture de l'organe en parallèle ou en série (voir Tableau 1). Pour $a \rightarrow -\infty$, l'EUD s'approche de la dose minimale ; des valeurs négatives de a sont donc utilisées pour les tumeurs et le calcul de TCP où le contrôle est formellement dépendant de la plus petite dose délivrée. Pour $a \rightarrow +\infty$, l'EUD s'approche de la dose maximale (organe en série). Pour $a=1$, l'EUD est égale à la moyenne arithmétique de la dose. Le Tableau 1 présente l'effet du choix du paramètre (a) sur la valeur de la EUD.

La EUD est utilisée comme substitut aux modèles biologiques pour optimiser le plan de traitement afin de contraindre la dose calculée aux volumes cibles et aux structures. Dans le cas du volume cible, la EUD doit être supérieure ou égale à la dose prescrite. Dans le cas des structures en série (moelle épinière) la EUD doit être inférieure à la dose maximale de tolérance. Dans le cas des structures en parallèle (poumon) la EUD doit être inférieure à la dose moyenne prescrite, elle-même inférieure à la dose de tolérance. De plus, la EUD peut être directement utilisée comme moyen de comparaison dosimétrique de deux plans de traitements (même dose cible, même fractionnement) [28] . Si on modifie le fractionnement, il est indispensable de faire intervenir les corrections qu'apporte le modèle linéaire quadratique en intégrant le formalisme d'EQD₂. La dose physique de l'Équation II-14 est alors remplacée par l'EQD₂ :

$$EUD = \left(\sum_{M=\{i,j,k\}_{organe}} v_m \cdot (EQD_2)^a \right)^{\frac{1}{a}} \quad \text{Équation II- 20}$$

Cette équation est utilisée pour calculer le TCP ou le NTCP par le modèle de Niemierko [27] . Une méthode alternative de conversion d'une dose hétérogène dans un tissu donné en une dose uniforme est celle de la dose effective selon Lyman et al. [29] ou celle selon Kutcher et Burman pour les NTCP[30].

Tableau 1 : Effet du choix du paramètre tissulaire spécifique (a) sur la dose uniforme équivalente généralisée.

a	Effet	Volume cible/ structure
$a < 1$	Les voxels recevant de faibles doses ont le plus d'influence sur gEUD gEUD correspond à la dose <i>minimale</i>	volume cible
$a = 1$	Faibles et fortes doses ont la même pondération gEUD correspond à la dose <i>moyenne</i>	structure en parallèle
$a > 1$	Les fortes doses ont plus d'influence sur gEUD gEUD correspond à la dose <i>maximale</i>	structure en série

IV.3.5) Notions de radiosensibilité/radiorésistance

Comme expliqué précédemment, certaines cellules sont radiosensibles ou radiorésistantes, c'est-à-dire que selon le type de cellules, et en fonction de la phase du cycle cellulaire dans laquelle se trouve la cellule au moment de l'irradiation, le rayonnement n'aura pas la même influence sur la survie de la cellule. En 1906, Bergonié et Tribondeau ont ainsi montré que la radiosensibilité d'une cellule varie proportionnellement à sa capacité de division et de façon inversement proportionnelle à son degré de différenciation. Ainsi, deux types de cellules se dessinent. Les cellules présentant une faible capacité de réparation et peu différenciées, telles que, par exemple, les cellules souches pluripotentes de la moelle hématopoïétique, sont très radiosensibles. Inversement, les cellules à forte capacité de réparation seront radiorésistantes. De plus, il faut noter que pour les cellules hypoxiques (faible taux d'oxygène), le nombre de cassures simples brins de l'ADN est 3 à 4 fois plus faible que pour les cellules de mammifères oxygénées[22]. Ces cellules hypoxiques sont aussi 2 à 3 fois plus résistantes vis-à-vis de l'irradiation que les mêmes cellules oxygénées. L'étalement dans le temps d'une dose influe aussi sur la survie cellulaire en raison de la réparation partielle des lésions qui peut survenir. Ainsi, Elkind et Sutton[31] ont montré qu'une irradiation en deux fractions, séparées par un intervalle de temps, induit un taux de mortalité inférieur à celui obtenu avec une irradiation à la même dose totale délivrée en une seule fois. Certaines molécules peuvent aussi conférer des propriétés radiosensibilisatrices, radioprotectrices ou restauratrices aux cellules.

IV.4) Outils liés à la distribution volumique de la dose

IV.4.1) Histogramme Dose Volume (HDV)/Dose Volume Histogram (DVH)

Les histogrammes dose volume sont des outils d'évaluation quantitative reliant les doses et les volumes. Nous les utilisons pour décrire la distribution hétérogène de dose reçue par les volumes irradiés : tumeurs et organes à risque. Il existe deux types d'histogrammes dose-volume : cumulatif et différentiel.

IV.4.1.1) Analyse de volume tumoral Histogramme Dose Volume cumulative « HDVc »

L'HDV cumulatif représente le volume relatif ou absolu d'une structure qui reçoit une dose égale ou supérieure à une dose définie. La Figure II-5 illustre le graphique HDV cumulatif utilisé en routine

pour la planification en radiothérapie ; l'axe Y représente la proportion du volume total des structures recevant une dose particulière. La proportion du volume est indiquée en pourcentage ou en cm^3 . L'axe X représente la dose indiquée en pourcentage ou en dose absolue. Sur un HDV cumulatif, le plan de traitement idéal est caractérisé par le fait que 100% du volume à traiter reçoit 100% de la dose prescrite (courbe en vert). En réalité, il y a toujours une partie du volume qui reçoit plus ou moins que 100 % de dose. Nous pouvons distinguer deux sous volumes : le volume partiel du volume cible « PTV » recevant des doses inférieures à 95 % qui est considéré comme le volume sous-dosé, et le volume partiel du volume cible recevant des doses supérieures à 107 % qui est considéré comme le volume surdosé. L'analyse de l'histogramme dose volume permet de comparer : la dose moyenne (D_{moy}), la dose minimale (D_{min}), la dose maximale (D_{max}), les volumes (exprimés en % ou cm^3) recevant au moins une certaine dose (V_{dose}) [écriture adaptée aux OAR] ; et les doses (exprimées en % ou en gray) reçu par un volume donné exprimé en pourcentage du volume cible à traiter (D_{vol} en pourcentage).

Point de Dose maximale (D_{max}): est la dose maximale reçu par le volume considéré.

Point de Dose minimale (D_{min}) : est la dose minimale reçue par le volume considéré.

Dose moyenne (D_{moy}) : est la moyenne de dose reçue par l'ensemble des voxels de l'organe considéré. Elle est exprimée par l'équation suivant :

$$D_{\text{moy}} = \frac{1}{N} \sum D_{ijk} \text{Équation II- 21}$$

Où N est le nombre de pixels

i, j et k représentent les coordonnées du voxel dans la matrice tridimensionnelle.

D est la dose reçue à chaque point de cette matrice considérant le volume V.

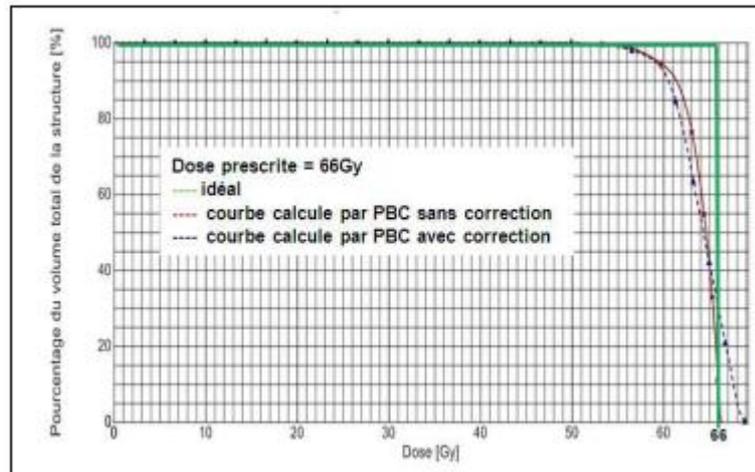


Figure II- 5 : HDV cumulatif, la courbe verte représente le cas idéal, le rouge calculé par PBC sans correction et bleu avec correction[15].

Paramètres dose-volume (Vdose et Dvol) : Pour les PTV nous pouvons utiliser par exemple : V95% pour décrire le sous dosage, V105 et V107 % pour décrire le sur dosage et D95% pour évaluer la validité du plan de traitement. Pour les OAR nous utilisons surtout les valeurs de V20Gy et V30Gy pour les poumons dans les irradiations thoraciques. Les doses spécifiées seront fonction des tissus étudiés et de leur sensibilité aux rayonnements.

IV.4.1.2) Histogramme dose volume différentiel « HDVd »

Un HDVd représente la fonction dV/dD en fonction de la Dose. Nous pouvons considérer de manière imagée qu'il affiche les portions du volume total de la structure irradiée recevant des doses définies comme des intervalles de largeurs similaires. C'est-à-dire que pour un intervalle de dose compris entre $(d-s$ et $d+s)$ l'HDVd calcule le volume qui reçoit une dose comprise dans cet intervalle. Où d est la valeur de dose. Un pic caractérise le HDV différentiel. Il représente le plus grand volume recevant la même dose. Idéalement, tout le volume cible devrait recevoir la dose de prescription et serait représenté par un segment vertical sans aucun volume recevant une dose inférieure ou supérieure, comme la courbe verte sur la Figure II-6. En réalité, l'HDVd obtenus en clinique ressemble à la courbe rouge ou bleu de la Figure II-6 qui illustre un graphique HDV différentiel habituellement obtenu en planification en radiothérapie. Dans le graphique de l'HDV différentiel, l'axe Y représente le volume différentiel des structures recevant la dose dV/dD , qui est indiqué en cm^3/Gy . L'axe X représente les doses.

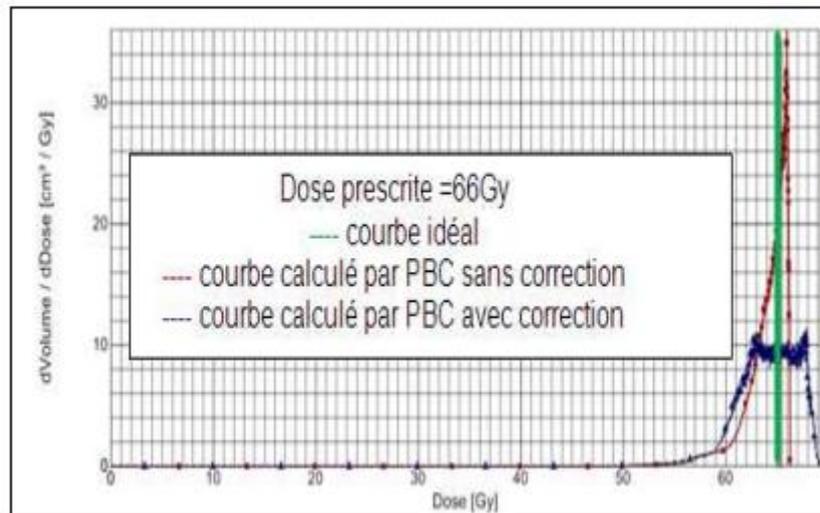


Figure II- 6 : HDV différentielle caractérise le pic de dose et l'écart type, le vert représente le cas idéal, le rouge celui calculé par PBC sans correction et le bleu avec correction[15].

L'analyse de l'histogramme dose volume différentiel (HDVd) permet de relever directement la position du pic de dose et la largeur de l'intervalle autour de ce pic. Le pic représente la dose reçue par le plus grand pourcentage de volume. La largeur de l'intervalle présente l'homogénéité de la distribution de dose dans le volume. Il est caractérisé par l'écart type ou « standard deviation ». L'écart type est donné par l'équation suivant :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{V_L} (D_j - D_{moy})^2}{V_L}} \quad \text{Équation II- 22}$$

D_j est la dose relative dans le voxel lésionnel j .

D_{moy} est la dose moyenne relative dans la lésion.

V_L est le volume lésionnel en voxels élémentaires

L'écart-type dépend de la forme de l'histogramme dose volume différentiel : plus celui-ci est étroit, plus l'écart-type est petit, et plus la dose est homogène. Ainsi l'écart type permet d'évaluer l'uniformité de la dose dans le volume étudié. Plus la distribution de dose est concentrée sur un petit intervalle de dose, plus elle est uniforme. L'HDVd représente la qualité globale du plan de traitement. Nous avons relevé et comparé le positionnement du pic et son écart type pour chaque PTV.

IV.4.1.3) Analyse de tolérance de dose pour les OAR

Pour les organes à risque, l'étude bibliographique ne nous a pas permis de trouver des indices faciles à utiliser. Nous avons donc décidé de comparer les plans de traitement, du point de vu des OAR en fonction de leur respect des doses de tolérances pour les principaux OAR, à savoir pour le thorax : la moelle épinière et les poumons.

CHAPTER III

V) Chapitre 3 : Calcul de paramètres biologiques en radiothérapie (Programme MATLAB EUD Model)

V.1) Introduction

La radiothérapie exige toujours de faire un compromis afin de développer la modulation mathématique pour déterminer un meilleur plan de traitement. Ce choix est rendu possible en limitant la modulation en termes de probabilité de contrôle tumoral (TCP Tumor Control Probability) et de complications des organes à risques (NTCP Normal Tissue Complication Probability) basé sur le calcul de l'EUD (Equivalent Uniform Dose) et les compétences informatiques requises par les programmes de planification de traitement clairement nécessaires qui permettent de comparer différents plans de traitement pour choisir le plus efficace.

Plusieurs langages de programmation informatique ont été utilisés pour développer des algorithmes de calcul des NTCP et TCP comme BioPlan écrit en VisulBasic . Dans ce présent travail, nous nous sommes intéressées à l'utilisation de l'algorithme EUD model développé avec MATLAB pour calculer et mettre en œuvre des NTCP et TCP d'un plan de traitement spécifique basé sur EUD.

V.2) Matériels et méthodes

Le modèle mathématique basé sur le calcul l'EUD[1] est simple car il repose principalement sur deux équations, et polyvalent car le même modèle peut être utilisé pour les calculs du TCP et du NTCP.

Le modèle a une excellente capacité à s'adapter, par exemple, les valeurs de tolérance des tissus normaux d'Emami et al. [32] . La définition originale de l'EUD a été dérivée sur la base d'une formulation mécaniste en utilisant un modèle de survie cellulaire linéaire et quadratique [33] . Par la suite, Niemierko [34] a proposé un modèle phénoménologique de la forme phénoménologique de la forme :

$$EUD = \left(\sum_i (v_i D_i^a) \right)^{\frac{1}{a}} \text{Équation III-1}$$

EUD peut être utilisé à la fois pour les tumeurs et les tissus normaux, où a est un paramètre de modèle sans unité qui est spécifique à la structure normale ou à la tumeur d'intérêt, et v_i est sans unité et représente le ième volume partiel recevant la dose D_i en Gy.

Pour calculer la probabilité de complication du tissu normal (NTCP) basée sur l'EUD, Niemierko a proposé une paramétrisation de la (NTCP), Niemierko a proposé de paramétrer les caractéristiques de la réponse à la dose à l'aide de la fonction suivante :

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}}{EUD} \right)^{4\gamma_{50}}} \text{Équation III-2}$$

Chapitre III Calcul de paramètres biologiques en radiothérapie

La TD_{50} est la dose de tolérance pour un taux de complication de 50 % à un intervalle de temps spécifique lorsque l'organe est irradié en totalité de manière homogène.

De même, pour calculer la probabilité de contrôle de la tumeur (TCP), l'EUD est remplacé par l'équation suivante :

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{EUD}\right)^{4\gamma_{50}}} \text{Équation III- 3}$$

Le TCD_{50} est la dose tumorale permettant de contrôler 50 % des tumeurs lorsque la tumeur est irradiée de manière homogène.

Dans ce présent travail, nous avons utilisé directement l'algorithme EUDMODEL développé sous MATLAB est disponible sur le lien suivant : <https://radiation-oncology.ecu.edu/>. Ce dernier pour effectuer le des TCP et NTCP respectivement pour les volumes cibles et les organes à risques ainsi que pour le calcul de l'EUD, aura besoin comme données d'entrée les HDV (Histogramme Dose Volume) des différentes structures.

Dans ce travail de Master, 5 plans de traitement de patients avec différentes pathologies tumorales (sein, prostate, poumon et cerveau) ont été sélectionné. Ces derniers ont reçu des doses entre 20-54 Gy en radiothérapie conformationnelle classique en 3D (3D-RT).

V.3) Résultats

V.3.1) Calcul du NTCP

A partir de la série de DVH de patients étudiés, nous avons obtenus les valeurs de NTCP et EUD suivantes (voir Tableau 2). Ces valeurs sont obtenues en spécifiant pour chaque patient ses différentes organes à risques, les points critiques pour chaque organe (càd les complications liées aux radiations que nous souhaitons éviter pour chaque organe à risque) et les paramètres radiobiologiques correspondants (a , α/β , γ_{50} et le TCD_{50}).

Chapitre III Calcul de paramètres biologiques en radiothérapie

Tableau 2 : Résultats de calcul MATLAB obtenu avec le EUDMODEL pour le calcul des NTCP et EUD des organes à risques des patients traités sélectionnés. Les paramètres a , α/β , γ_{50} , TD_{50} nécessaires au calcul sont sélectionnés suivant les points critiques de chaque organe.

Patient	Organe	Point critique	a	α/β (Gy)	γ_{50}	TD_{50} (Gy)	Dose totale (Gy)	EUD (Gy)	NTCP (%)
Patient 1	Peau	Nécrose	5	7.6	3	60	45	29.98	100.00
	Vessie	Nécrose	2	8	4	80	45	42.30	0.00
	Tête fémorale droite	Nécrose	4	0.85	4	65	45	13.17	0.00
	Tête fémorale gauche	Nécrose	4	0.85	4	65	45	13.57	0.00
	Canal anal	Obstruction/Perforation	6	3	4	76.9	45	45.53	0.02
	Sac intestinal	Obstruction/Perforation	6	4	4	55	45	37.80	0.25
Patient 2	Os	Nécrose	4	0.85	4	65	54	33.43	0.00
	Tronc cérébral	Nécrose	7	2.5	3	65	54	48.64	2.99
Patient 3	Peau	Nécrose	5	7.6	3	60	20	13.76	0.00
	Poumon gauche	Pneumonie symptomatique radiative	1	4	2	24.5	20	11.60	0.25
	Poumon droit	Pneumonie symptomatique radiative	1	4	2	24.5	20	0.19	0.00
Patient 4	Cœur	Péricardite	3	2.5	3	48	50	5.99	0.00
Patient 5	Poumon droit	Pneumonie symptomatique radiative	1	4	2	24.5	25	22.52	33.77

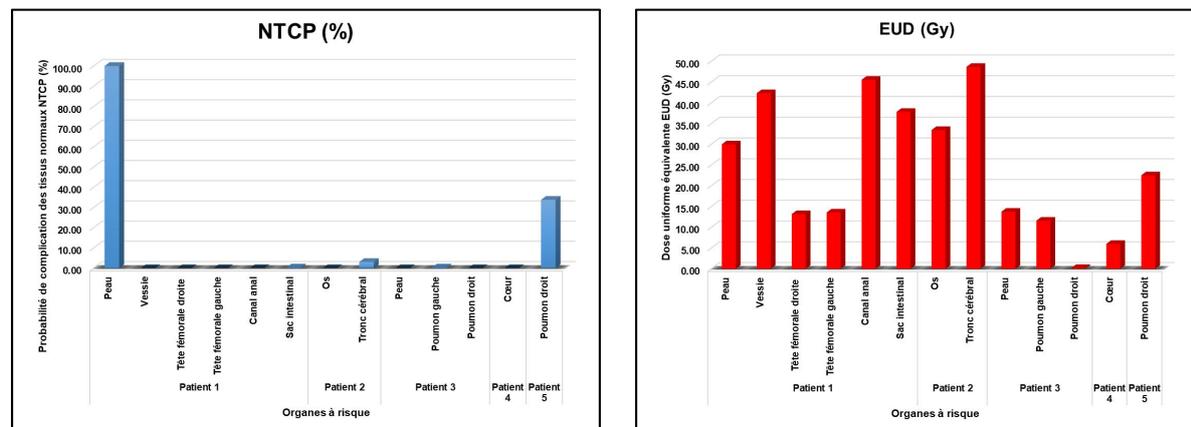


Figure III-1 : Histogrammes montrant les résultats du calcul du NTCP (à gauche) et du EUD (à droite) avec le EUDMODEL pour les organes à risques des 5 patients sélectionnés.

La Figure III-1 présente les NTCP obtenues en pourcentages à gauche, ces dernières récapitulent les calculs et présentent des valeurs relativement faibles (exception pour la peau du patient 1 car c'est un organe situé à l'entrée du faisceau) et des valeurs EUD en Gy (à droite) avec une valeur moyenne de 24,50 Gy, une valeur très inférieure aux doses prescrites ce qui nous amène à conclure que pour des plans de traitement toutes les conditions sont réunies pour épargner au maximum les organes à risque.

V.3.2) Calcul du TCP

A partir de la même série de DVH de patients que nous avons étudiés, nous avons obtenus les valeurs de TCP et EUD pour les volumes cibles suivante (voir Tableau 3). Ces valeurs sont obtenues en

Chapitre III Calcul de paramètres biologiques en radiothérapie

spécifiant pour chaque patient ses volumes cibles, les points critiques pour chaque cible (càd les doses suffisantes pour pouvoir contrôler localement les tumeurs) et les paramètres radiobiologiques correspondants (a , α/β , γ_{50} et le TD_{50}).

Tableau 3 : Résultats de calcul MATLAB obtenu avec le EUDMODEL pour le calcul des TCP et EUD des volumes cibles des patients traités sélectionnés. Les paramètres a , α/β , γ_{50} , TCD_{50} nécessaires au calcul sont sélectionnés suivant les points critiques de chaque volume cible.

Patient	Volume cible	Point critique	a	α/β	γ_{50}	TCD_{50} (Gy)	EUD (Gy)	TCP (%)
Patient 1	CTV 45 Gy	Contrôle local	-13	3.1	2	70.5	46.70	3.57
	PTV 45 Gy	Contrôle local	-13	3.1	2	70.5	46.48	100.00
Patient 2	GTV 54 Gy	Contrôle local	5	2.9	2	57.8	57.96	50.55
	PTV 54 Gy	Contrôle local	5	2.9	2	57.8	57.19	47.89
Patient 5	CTV	Contrôle local	-13	4	2	70.5	64.49	32.91

Pour faire suite aux résultats obtenus dans le Tableau 3, la Figure III-2 montre à droite les valeurs des TCP obtenues en pourcentage pour les différents volumes cibles, ces derniers restent faibles ce qui prouvent qu'un réajustement de nos paramètres de calculs est nécessaires. Pour ce qui des EUD en Gy présentées dans la même figure (à gauche), celles-ci sont calculées pour les volumes cibles et présentent en tout une valeur moyenne de 54,57 Gy, une valeur proche des valeurs de doses prescrites ce qui nous amènent à conclure que les organes reçoivent en général une dose uniforme suffisante et proche de la valeur de dose prescrite.

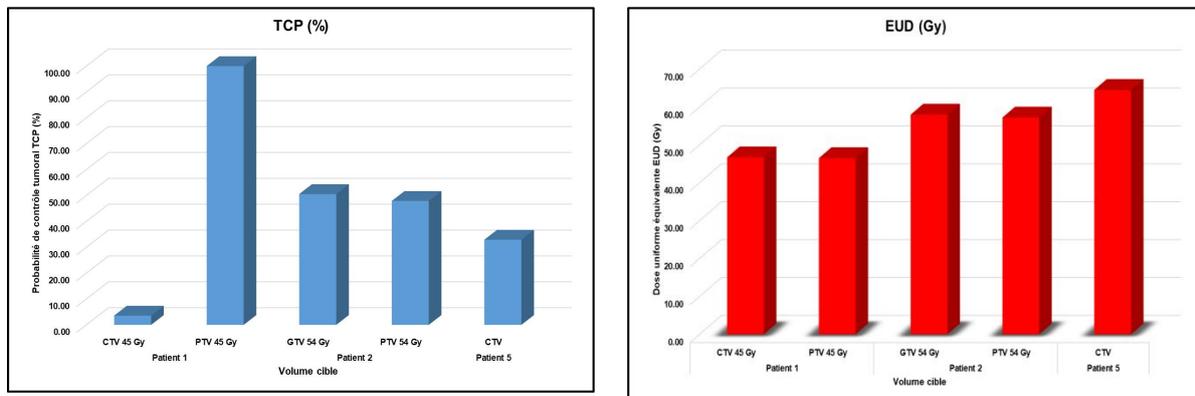


Figure III-2 : Histogrammes montrant les résultats du calcul du TCP (à gauche) et du EUD (à droite) avec le EUDMODEL pour les volumes cibles des 5 patients sélectionnés.

V.4) Conclusion

L'une des limites potentielles des modèles basés sur l'EUD est qu'un nombre infini de distributions spatiales de doses différentes peuvent aboutir à la même DVH et, par conséquent, aux mêmes estimations NTCP ou TCP basées sur la DVH. Néanmoins, à l'heure actuelle il n'existe aucune preuve clinique solide que ces différentes distributions spatiales avec des DVH identiques à des résultats cliniques différents.

A partir de notre modeste étude, nous pouvons conclure que le programme MATLAB EUDMODEL constitue un excellent outil de calcul de paramètres et de vérification en radiobiologie. Les résultats de calcul sont obtenus très rapidement et sont parfaitement reproductibles. Nous envisageons par la suite d'utiliser ce programme pour comparer plusieurs techniques de traitement et plusieurs schémas thérapeutiques avec d'optimiser les paramètres radiobiologiques c'est-à-dire maximiser le TCP des volumes cibles et minimiser les NTCP des organes à risques.

Il s'agit par la suite de procéder aussi aux calculs sur un échantillon de patients beaucoup plus important, à partir du modèle et des résultats obtenus, ce modèle pourra constituer un outil sûr et plus efficace pour l'élaboration de plans de traitement par les cliniciens.

VI) Conclusion générale

A partir de notre modeste étude, nous pouvons conclure que le programme MATLAB EUDMODEL constitue un excellent outil de calcul de paramètres et de vérification en radiobiologie. Les résultats de calcul sont obtenus très rapidement et sont parfaitement reproductibles. Nous envisageons par la suite d'utiliser ce programme pour comparer plusieurs techniques de traitement et plusieurs schémas thérapeutiques avec d'optimiser les paramètres radiobiologiques c'est-à-dire maximiser le TCP des volumes cibles et minimiser les NTCP des organes à risques.

Il s'agit par la suite de procéder aussi aux calculs sur un échantillon de patients beaucoup plus important.

Références

- [1] A. H. Gay et A. Niemierko, «A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy,» *Physica Medica*, vol. 23, pp. 115-125, 2007.
- [2] I. 2022, «<https://www.inrs.fr/risques/rayonnements-ionisants/generalites.html>,» [En ligne].
- [3] K. Farah, «ÉTUDES SPECTROSCOPIQUES DES VERRES IRRADIÉS : APPLICATION EN DOSIMÉTRIE NUCLEAIRE,» Monastir, 2010.
- [4] F. Fanit et H. Bourbia, «Evolution des doses thérapeutiques en protonthérapie par simulation Monte-Carlo,» Jijel, 2020.
- [5] A. Tebboune, «Interactions des rayonnements avec la matière».
- [6] E. H. Dahi, «Système de double calcul dosimétrique».
- [7] Y. Karakaya, «étude des performances d'un système d'amageur proton dans le cadre de la proche faisceau a faisceau,» 2018.
- [8] G. Benabdallah, «Interaction rayonnement matière,» 2020/2021.
- [9] C. Nick, 2020. [En ligne]. Available: <https://www.radiation-dosimetry.org/fr/quest-ce-que-lattenuation-des-rayons-x-definition/>.
- [10] «Section efficace - Définition et Explications,» [En ligne]. Available: <https://www.techno-science.net/definition/3642.html>.
- [11] Livre, Physique nucléaire Des quarks aux applications.
- [12] N. Alhelou, «Etude de verres pour la dosimétrie fibrée de rayonnements ionisants,» 2018.
- [13] B. Ghaouti, «Simulation et caractérisation d'un détecteur a neutrons a base d'un scintillateur liquide linear alkyl benzene (LAB) chargé en bore,» 2011.
- [14] M. Hammoutene, «Etude d'un accélérateur de particules linéaire à usage médical,» 2014.
- [15] A. Chaikh, «Méthodologie d'évaluation des impacts cliniques et dosimétriques d'un changement de procédure en radiothérapie : Aspect – Radio physique et médical,» 2012.

Références

- [16] A. Flüry-Harard, «Effets biologiques des rayonnements ionisants et».
- [17] D. Cressier, «Synthèse et Evaluation de Nouveaux Dérivés Organiques et Organométalliques Contre les Effets des Rayonnements Ionisants,» Toulouse, 2010.
- [18] M. Fontecave et J. L. Pierre, «Bulletin de la Société de Chimie de France,» vol. 128, pp. 505-520, 1991.
- [19] A. Favier, «L'actualité chimique,» Vols. 1 sur 2269-270, pp. 108-115, 2003.
- [20] R. L. Warters, K. G. Hofer, C. R. Harris et J. M. Smith, «Radionuclide toxicity in cultured mammalian cells: elucidation of the primary site of radiation damage,» *Curr Top Radiat Res Q*, vol. 12, n° 1(1-4), pp. 389-407, 1978.
- [21] S. Corde, «Développement méthodologique de l'application d'agents pharmacologiques renforceurs de l'effet photoélectrique pour l'utilisation du rayonnement synchrotron en radiothérapie anticancéreuse,» Grenoble, 2002.
- [22] M. Tubiana, J. Dutreix et A. Wambersie, Radiobiologie, Hermann, Éd., Paris: Editions Sciences et Politique Médicale, 1997.
- [23] J. P. Pouget, «Effet du rayonnement ionisant sur l'ADN cellulaire: mesure des bases puriques et pyrimidiques modifiées,» Paris, 2000.
- [24] C. Prouillac, «Synthèse et évaluation de nouveaux composés organiques et phosphorés contre les effets des rayonnements ionisants. Etude de leur mécanisme d'action in vitro,» Toulouse, 2006.
- [25] H. Nikjoo, P. O'Neill, D. T. Goodhead et M. Terrissol, «Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events,» *International Journal of Radiation Biology*, vol. 71, n° 15, pp. 467-483, 1997.
- [26] H. Suit, S. Skates, A. Taghian, Okunieff et J. T. Efrid, «Clinical implications of heterogeneity of tumor response to radiation therapy,» *Radiotherapy and Oncology*, vol. 25, n° 14, pp. 251-260, 1992.
- [27] A. Niemierko, «Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose,» *Medical Physics*, vol. 24, n° 11, pp. 103-110, 1997.
- [28] A. Chaikh, J. Ojala, C. Khamphan, R. Garcia, J. Y. Giraud, J. Thariat et J. Balosso, «Dosimetrical and radiobiological approach to manage the dosimetric shift in the transition of dose calculation algorithm in radiation oncology: how to improve high quality treatment and avoid unexpected

Références

- outcomes?,» *Radiation Oncology*, vol. 13, n° 160, 2018.
- [29] J. T. Lyman, «Complication probability as assessed from dose-volume histograms,» *Radiation Research. Supplement*, vol. 8, pp. S13-19, 1985.
- [30] G. J. Kutcher et C. Burman, «Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method,» *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, vol. 16, n° 16, pp. 1623-1630, 1989.
- [31] M. M. ELKIND et H. SUTTON, «The relationship between division and x-ray sensitivity, ultraviolet sensitivity, and photoreactivation in yeast,» *Radiation Research*, vol. 10, n° 13, pp. 283-295, 1959.
- [32] B. Emami, J. Lyman, A. Brown, L. Coia, M. Goitein, J. E. Munzenrider, B. Shank, L. J. Solin et M. Wesson, «Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation,» *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, vol. 21, n° 11, pp. 109-122, 1991.
- [33] Q. Wu, R. Mohan, A. Niemierko et R. Schmidt-Ullrich, «Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose,» *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, vol. 52, n° 11, pp. 224-235, 2002.
- [34] A. Niemierko, «A generalized concept of equivalent uniform,» *Medical Physics*, vol. 26, 1999.

Annexe

Annexe 1

```
%Save this file in Matlab as eudmodel.m
%EUDMODEL(DVH), where DVH is a 2 column matrix corresponding to the
cumulative, not
%differential, dose volume histogram. The 1st column corresponds to
increasing absolute dose or
%percentage dose values, and the 2nd column to the corresponding absolute
or relative volume value.
%The matrix must have a minimum of two rows, and both columns must be of
equal length.
%by Hiram A. Gay, MD
%Revised July 8 2007

function probability = eudmodel(dvh)
%user input section
clc; disp('Welcome to the Equivalent Uniform Dose (EUD)-Based Model
Program'); disp(' ');
disp('Please note that: 1) the variable dvh should be a CUMULATIVE, not
differential, DVH');
disp('                2) the program assumes that all treatment fractions
are equal');
disp(' '); disp(' ');
%end of user input section

%verifying that the cumulative DVH has at least 2 rows and columns
[nb,N]=size(dvh);
if (nb< 2)
disp('Error: Cumulative dvh must have at least 2 rows. '); return;
end
if (N < 2)
disp('Error: Cumulative dvh must have at least 2 columns. '); return;
end
%verifying that the cumulative DVH has no negative numbers in the dose or
volume columns
fori=1:nb
if (dvh(i,1)<0)
message = sprintf('Error: Dose data error. dvh column 1, row %g is
negative',i);
disp(message); return;
end
if (dvh(i,2)<0)
message = sprintf('Error: Volume data error. dvh column 2, row %g
is negative',i);
disp(message); return;
end
% Converting cumulative DVH to differential DVH, and checking for DVH
errors
fori=2:nb
dvh(i-1,1)=dvh(i-1,1)+(dvh(i,1)-dvh(i-1,1))/2;
if (dvh(i,1)-dvh(i-1,1) <= 0)
message = sprintf('Error: Dose data error. dvh column 1, row %g <=
dvh column 1, row %g',i,i-1);
disp(message); return;
end
dvh(i-1,2)=(dvh(i-1,2)-dvh(i,2));
if (dvh(i-1,2) < 0)
```

Annexe

```
        message = sprintf('Error: Volume bin < 0. Verify dvh column 2,
rows %g and %g',i-1,i);
disp(message); return;
end
end
dvh(nb,:)=[];
[nb,N]=size(dvh);
nf=input('Enter the number of treatment fractions: '); disp(' '); disp(' ');
disp('Is the DVH dose data in: ');
disp('    1. percentage dose format');
disp('    2. absolute dose format');
dose_type=input('Enter 1 or 2: '); disp(' '); disp(' ');
%if DVH dose data is in percentage dose format
if (dose_type==1)
normalized_fraction=input('Enter the dose in Gy (not cGy) corresponding to
the 100% dose for ONE fraction: ');
disp(' '); disp(' ');
%converting percentage dose bins into absolute dose bins
fori=1:nb
dvh(i,1)=dvh(i,1)*nf*normalized_fraction/100;
end
        message = sprintf('The maximum dose was %g Gy. Is this number
reasonable?',dvh(nb,1));
disp(message);
disp('    1. yes');
disp('    2. no');
        answer=input('Enter 1 or 2: '); disp(' '); disp(' ');
%if DVH dose data is in absolute dose format
if (answer == 2 )
disp('Error: if the maximum dose was too high: ');
disp('    1) the dose data could be in ABSOLUTE, not percentage, dose
format. ');
disp('    2) the 100% dose entered was for more than 1 fraction. ');
return;
elseif (answer == 1)
else
disp('Error: Invalid choice. Exiting program. '); return;
end
elseif (dose_type==2)
disp('Is the DVH absolute dose data in: ');
disp('    1. Gy');
disp('    2. cGy');
        answer2 = input('Enter 1 or 2: ');
%if DVH dose data is in cGy it is converted to Gy
if (answer2 == 2)
fori=1:nb
dvh(i,1)=dvh(i,1)/100;
end
elseif (answer2 == 1)
else
disp('Error: Invalid choice. Exiting program. '); return;
end
else
disp('Error: Invalid choice. Exiting program. '); return;
end
%EUD mathematical model parameters input section
clc; disp('Does the DVH correspond to:');
disp('    1. tumor target');
disp('    2. normal tissue')
```

Annexe

```

tissue_type=input('Enter 1 or 2: '); disp(' ');
if (tissue_type==1)
clc
disp('Structure (Source)           End-point           a*'); disp(' ');
disp('Breast (Brenner28)           Local control       -7.2');
disp('Melanoma (Brenner28)         Local control       -10');
disp('Squamous cc (Brenner28)       Local control       -13');
disp('* = Niemierko'); disp(' ');
    a=input('Enter the value of parameter a: ');
    gamma50=input('Enter the value of parameter gamma50 (recommend 2 if
unknown): ');
    tcd50=input('Enter the TCD50 (Gy): ');
standard_fractionation=input('Enter the source data''s dose per fraction
(Gy): ');
    ab=input('Enter the tumor alpha/beta ratio (Gy): ');
elseif (tissue_type==2)
clc
disp('Normal tissue EUD Parameters:'); disp(' ');
disp('Structure (Source)   End-point           a* / a**   g50**
TD50***   DPF****');
disp(' ');
disp('BRAIN (Emami)         Necrosis           / 5 3
60   1.8 - 2');
disp('Brainstem (Emami)     Necrosis           / 7 3
65   1.8 - 2');
disp('Optic chiasm (Emami)   Blindness          / 25 3
65   1.8 - 2');
disp('Colon (Emami)          Obstruction/perforation / 6 4
55   1.8 - 2');
disp('Ear(mid/ext) (Emami)   Acute serous otitis / 31 3
40   1.8 - 2');
disp('Ear(mid/ext) (Emami)   Chronic serous otitis / 31 4
65   1.8 - 2');
disp('Esophagus (Emami)     Perforation        / 19 4
68   1.8 - 2');
disp('Heart (Emami)          Pericarditis       / 3 3
50   1.8 - 2');
disp('Kidney (Emami)         Nephritis          / 1 3
28   1.8 - 2');
disp('Lens (Emami)           Cataract           / 3 1
18   1.8 - 2');
disp('Liver (Dawson29)       Liverfailure       0.9 /');
disp('Liver (Emami)          Liverfailure       / 3 3
40   1.8 - 2');
disp('Liver (Lawrence30)     Liverfailure       0.6 /');
disp('Lung (Emami)           Pneumonitis        / 1 2
24.5 1.8 - 2');
disp('Lung (Kwa31)          Pneumonitis        1.0 /');
disp('Optic nerve (Emami)    Blindness          / 25 3
65   1.8 - 2');
disp('Parotids (Chao32)      Salivary function (<25%) 0.5 /');
disp('Parotids (Eisbruch24)  Salivary function (<25%) <0.5 /');
disp('Retina (Emami)         Blindness          / 15 2
65   1.8 - 2');
disp('Spinal cord (Powers33) White matter necrosis 13 /');
disp('* = Niemierko / ** = Gay / *** = Emami / **** = dose per fraction');
disp(' ');

```

Annexe

```
a=input('Enter the value of parameter a: ');
gamma50=input('Enter the value of parameter gamma50 (recommend 4 if
unknown): ');
td50=input('Enter the TD50 (Gy): ');
standard_fractionation=input('Enter the source data''s dose per fraction
(Gy): ');
ab=input('Enter the normal tissue alpha/beta ratio (Gy): ');
else
disp('Error: Invalid choice. Exiting program. '); return;
end
%end of EUD mathematical model parameters input section
total_volume=0;
%calculating the biologically equivalent dose and the total volume
fori=1:nb
    bndvh(i,1)=dvh(i,1)*((ab+dvh(i,1)/nf))/(ab+standard_fractionation);
total_volume=dvh(i,2)+total_volume;
end
%normalizing volume data to 1 (therefore, total volume corresponds to 1)
fori=1:nb
dvh(i,2)=dvh(i,2)/total_volume;
bndvh(i,2)=dvh(i,2);
end
eud=0;
%calculating the EUD
fori=1:nb
eud=eud+(bndvh(i,2))*(bndvh(i,1))^a;
end
eud=eud^(1/a);
disp(' '); disp(' ');
message = sprintf('The equivalent uniform dose = %g Gy',eud);
disp(message); disp(' ');
%Results section
if (tissue_type==1)
%calculating tumor control probability
tcp=1/(1+((tcd50/eud)^(4*gamma50)));
tcp=tcp*100;
message = sprintf('The tumor control probability = %10.10f %%',tcp);
disp(message); disp(' ');
elseif (tissue_type==2)
%calculating normal tissue complication probability
ntcp=1/(1+((td50/eud)^(4*gamma50)));
ntcp=ntcp*100;
message = sprintf('The normal tissue complication probability
= %10.10f %%',ntcp);
disp(message); disp(' ');

end

%end of results section
end
```

ملخص:

من دراستنا المتواضعة ، يمكننا أن نستنتج أن برنامج MATLAB EUDMODEL هو أداة ممتازة لحساب المعلمات والتحقق منها في البيولوجيا الإشعاعية. يتم الحصول على نتائج الحساب بسرعة كبيرة ويمكن استنساخها بشكل مثالي. ثم نخطط لاستخدام هذا البرنامج لمقارنة العديد من تقنيات العلاج والعديد من الأنظمة العلاجية بهدف تحسين المعلمات الإشعاعية البيولوجية ، أي تعظيم TCP للأحجام المستهدفة وتقليل NTCP للأعضاء المعرضة للخطر.

ومن ثم فهي أيضًا مسألة إجراء الحسابات على عينة أكبر بكثير من المرضى.

résumé:

A partir de notre modeste étude, nous pouvons conclure que le programme MATLAB EUDMODEL constitue un excellent outil de calcul de paramètres et de vérification en radiobiologie. Les résultats de calcul sont obtenus très rapidement et sont parfaitement reproductibles. Nous envisageons par la suite d'utiliser ce programme pour comparer plusieurs techniques de traitement et plusieurs schémas thérapeutiques avec d'optimiser les paramètres radiobiologiques c'est-à-dire maximiser le TCP des volumes cibles et minimiser les NTCP des organes à risques.

Il s'agit par la suite de procéder aussi aux calculs sur une échantillon de patients beaucoup plus important

summary:

From our modest study, we can conclude that the MATLAB EUDMODEL program is an excellent tool for parameter calculation and verification in radiobiology. The calculation results are obtained very quickly and are perfectly reproducible. We then plan to use this program to compare several treatment techniques and several therapeutic regimens with the aim of optimizing the radiobiological parameters, ie maximizing the TCP of the target volumes and minimizing the NTCP of the organs at risk.

It is then also a question of carrying out the calculations on a much larger sample of patients.

