



**HAL**  
open science

# Application de l'intelligence artificielle au développement de nouvelles méthodes de calcul de doses à distance pour l'optimisation des traitements par radiothérapie et radio-immunothérapie en cancérologie

Nathan Benzazon

## ► To cite this version:

Nathan Benzazon. Application de l'intelligence artificielle au développement de nouvelles méthodes de calcul de doses à distance pour l'optimisation des traitements par radiothérapie et radio-immunothérapie en cancérologie. Cancer. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UP-ASL094 . tel-04748757

**HAL Id: tel-04748757**

**<https://theses.hal.science/tel-04748757v1>**

Submitted on 22 Oct 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Application de l'intelligence artificielle au développement de nouvelles méthodes de calcul de doses à distance pour l'optimisation des traitements par radiothérapie et radio-immunothérapie en cancérologie

*Artificial intelligence for the development of new methods of  
out-of-field doses calculation for the optimization of radiotherapy  
and radio-immunotherapy treatments in oncology*

## Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay

École doctorale n° 582, cancérologie : biologie - médecine - santé (CBMS)  
Spécialité de doctorat : sciences du Cancer  
Graduate School : Life Sciences and Health. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche Radiothérapie Moléculaire et Innovation  
Thérapeutique U 1030 (Radiothérapie, ImmunoRadAI), (Université Paris-Saclay, Institut  
Gustave Roussy, Inserm), sous la direction de **Charlotte ROBERT**, PhD, HDR, MCU, et la  
co-direction de **Ibrahima DIALLO**, PhD, IR

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 17 octobre 2023, par

**Nathan BENZAZON**

### Composition du jury

Membres du jury avec voix délibérative

<b>Vincent LEPETIT</b> Professeur, École des Ponts ParisTech	Président
<b>Lorenzo BRUALLA</b> Professor, Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen	Rapporteur et examinateur
<b>Christelle HUET</b> Docteure, Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire	Examinatrice
<b>Geoffrey DANIEL</b> Ingénieur de recherche, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives	Examinateur



**Titre :** Application de l'intelligence artificielle au développement de nouvelles méthodes de calcul de doses à distance pour l'optimisation des traitements par radiothérapie et radio-immunothérapie en cancérologie

**Mots clés :** Dose à distance; Dose périphérique; Radio-immunothérapie; Intelligence artificielle; Apprentissage profond

**Résumé :** Les doses déposées en dehors du champ d'irradiation, inévitable constat pour tout traitement de radiothérapie, semblent favoriser le développement de seconds cancers et des toxicités hématologiques, telles que la lymphopénie radio-induite. Comprendre les facteurs pronostiques de ces effets iatrogènes est essentiel pour envisager une prise en charge plus personnalisée du patient. Cela prend une importance encore accrue à présent que l'association de l'immunothérapie et des traitements de radiothérapie se profile comme une voie très prometteuse pour certaines pathologies cancéreuses. Le travail présenté dans cette thèse a pour objectif la création d'un outil permettant le calcul des doses à distance de façon systématique pour tous les patients pris en charge pour un traitement de radiothérapie externe.

Initialement dans l'étude bibliographique, nous avons identifié que les principales méthodes développées pour l'estimation de la dose à distance – les simulations Monte Carlo et les méthodes analytiques – sont incompatibles avec les exigences d'une application en routine clinique, étant soit trop exigeantes en ressources de calcul, soit confinées à des configurations spécifiques de traitement.

Nous avons donc entrepris le développement d'une méthode d'estimation de la dose à distance rapide par apprentissage profond utilisant uniquement des données facilement et systématiquement accessibles en radiothérapie. Nous avons développé une architecture de pré-traitement des données et utilisé un réseau de neurones 3D U-Net sous apprentissage supervisé pour démontrer la faisabilité d'une telle approche. Dans notre algorithme, seuls la carte de dose dans le champ et le masque binaire du corps entier du patient sont nécessaires pour étendre la dose aux zones hors-champ. La base de données pédiatrique FCCSS, constituée de 3204 cartes de dose corps entier obtenues par méthode analytique, a été utilisée pour l'entraînement et l'évaluation des performances du modèle. La disponibilité aisée des données nécessaires pour l'es-

timination de la dose à distance, couplée à un temps d'inférence moyen de 2,6 secondes ainsi qu'à une bonne capacité à prédire la dose aussi bien sur des configurations inconnues que connues (RMSD moyen obtenu de  $0,39 \pm 0,25$  cGy.Gy<sup>-1</sup>), certes réduite pour les configurations de traitement les plus atypiques, démontrent la pertinence de cette approche pour l'estimation de la dose au corps entier en routine clinique.

Finalement, nous avons mis en place un montage expérimental permettant la réalisation de mesures de doses à distance, en vue d'une comparaison avec les prédictions du réseau de neurones. Pour ce faire, un étalonnage de dosimètres radiophotoluminescents a été réalisé, au cours duquel nous avons étudié l'homogénéité de réponse en termes de bruit de fond et de signal, le passage du signal mesuré à une dose absorbée, la dépendance énergétique et au débit de dose, et la linéarité de la réponse avec la dose. Nous en avons déduit les coefficients de correction appropriés. Ensuite, nous avons réalisé 10 irradiations, lors desquelles des RPL ont été placés dans un fantôme anthropomorphe. Des fractions de plans de traitements cliniques ont été délivrées sur le fantôme, en parallèle de l'estimation de la dose à distance par notre modèle. Un RMSD moyen de  $0,94 \pm 0,22$  cGy.Gy<sup>-1</sup> en bonne cohérence avec la littérature et les résultats précédemment obtenus par le réseau, suggère que l'algorithme pourrait être à terme généralisé à des accélérateurs et des traitements modernes, notamment à modulation d'intensité, encourageant cette approche inédite. Les mêmes limites ont également été observées, principalement une difficulté pour l'algorithme à prédire les très faibles doses loin du champ.

L'application de notre solution sur des grandes cohortes de patients, ainsi que son utilisation prospective en routine clinique, pourrait permettre d'identifier des causes de toxicités radio-induites, afin de les prévenir.



**Title :** Artificial intelligence for the development of new methods of out-of-field doses calculation for the optimization of radiotherapy and radio-immunotherapy treatments in oncology

**Keywords :** Out-of-field dose; Peripheral dose; Radio-immunotherapy; Artificial intelligence; Deep Learning

**Abstract :** Doses deposited outside the irradiation field, an unavoidable fact of any radiotherapy treatment, seem to favor the development of second cancers and hematological toxicities, such as radiation-induced lymphopenia. Understanding the prognostic factors of these iatrogenic effects is essential if we are to envisage more personalized patient management. This is of even greater importance at present, as the synergistic combination of immunotherapy with radiotherapy is emerging as a very promising avenue of treatment for certain cancer pathologies. The aim of the work presented in this thesis is to create a tool for systematically calculating out-of-field doses for all patients undergoing external radiotherapy treatment.

Initially in the bibliographic study, we identified that the main methods currently developed in the literature for out-of-field dose estimation – Monte Carlo simulations and analytical methods – are incompatible with the requirements of a routine clinical application, being either too demanding in computing resources or confined to specific treatment configurations.

We set out to develop a fast Deep Learning method for out-of-field dose estimation using only easily and systematically accessible data in radiotherapy. We developed a pipeline and used a 3D U-Net neural network under supervised learning to demonstrate the feasibility of such an approach. In our algorithm, only the in-field dose map and the patient's whole-body binary mask are required to extend the dose to out-of-field areas. The FCCSS pediatric database consisting of 3204 whole-body dose maps obtained by analytical methods was used. The ease of access of the data required for

out-of-field dose estimation, coupled with an average inference time of 2.6 seconds and a good ability to predict dose on both unknown and known configurations (average RMSD obtained of  $0,39 \pm 0,25$  cGy.Gy<sup>-1</sup>), albeit reduced for the most atypical treatment configurations, demonstrate the relevance of this approach for whole-body dose estimation in clinical routine.

Finally, we set up an experimental set-up for out-of-field dose measurements, for comparison with neural network predictions. To this end, we calibrated radiophotoluminescent dosimeters, during which we studied the homogeneity of background noise and signal, the conversion from measured signal to absorbed dose, energy and dose rate dependence, and the linearity of the response with dose. We then deduced the appropriate correction coefficients. Next, we performed 10 irradiations, during which RPL were placed in an anthropomorphic phantom. Fractions of clinical treatment plans were delivered to the phantom, in parallel with out-of-field dose estimation by our model. An average RMSD of  $0.94 \pm 0.24$  cGy.Gy<sup>-1</sup>, in line with the literature and results previously obtained by the network, suggests that the algorithm could ultimately be extended to modern linear accelerators and treatments, notably with intensity modulation, encouraging this innovative approach. The same limitations were also observed, mainly a difficulty for the algorithm in predicting very low dose values far from the field.

Applying our solution to large cohorts of patients, and using it prospectively in routine clinical practice, could help identify the causes of radiation-induced toxicity, with a view to preventing it.



*- Je dédie cette thèse à Anne,  
mon évidence, unique et éternelle.*



# Financement

Ce travail a bénéficié d'une subvention du gouvernement français gérée par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et intégrée dans le programme France 2030 avec la référence ANR-21-RHUS-0005.



# Remerciements

Le travail présenté dans la suite de ce manuscrit n'aurait pu être réalisé sans l'entourage, autant professionnel que personnel, que j'ai eu la chance d'avoir.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers ma directrice de thèse, Charlotte Robert, qui m'a offert l'opportunité de travailler sous sa direction pendant 3 ans. Sa rigueur, la pertinence de ses remarques et sa vision générale ont considérablement enrichi la qualité du travail présenté dans ce document. Je remercie également Ibrahima Diallo pour m'avoir permis de découvrir ce sujet de recherche qui était le sien, et pour son aide au long de ma thèse.

Je remercie les membres de mon jury de thèse, MM. Vincent Lepetit, Lorenzo Brualla et Geoffrey Daniel, ainsi que Mme. Christelle Huet, qui m'ont fait l'honneur de juger mon travail, ainsi que pour leurs questions et remarques.

Je suis heureux de constater que ce sujet de recherche ne s'arrête pas avec cette thèse, et que le flambeau est déjà transmis. Je remercie particulièrement Meissane M'hamdi pour l'immense aide qu'elle m'a apportée, et sans qui mon chapitre 4 aurait été bien vide. Je suis convaincu que son travail sur la thématique de la dose à distance au cours de son propre doctorat sera d'une grande qualité.

Je remercie Eric Deutsch pour son accueil dans l'équipe, ainsi que pour avoir cru en moi et en cette thématique de recherche.

Durant ma thèse, j'ai eu la chance de partager un bureau avec trois personnes, que le hasard a sûrement trop bien choisi. Je remercie Cathyanne Scott, pour sa bienveillance et sa gentillesse qui ont illuminé notre bureau. Je remercie Stéphane Niyoteka pour avoir été notre exemple de droiture à tous les trois, et pour ses conseils avisés. Finalement, je remercie François de Kermenguy, pour nos discussions et rires partagés, et cette amitié qu'on rencontre rarement dans une vie. Des moments de la vie quotidienne au bureau, jusqu'aux gratte-ciel de New York en conférence, sa compagnie a toujours été un grand plaisir.

Je tiens à remercier Pauline Maury et Julie Colnot pour toute l'aide et l'expertise qu'elles m'ont apportées, toujours avec beaucoup de pédagogie. Je remercie tous les autres membres de l'équipe de recherche pour les bons moments passés ensemble : Roger, Vjona, Adrien, Nicolas, Sophie, Anh tu, Cristina, Kilian, Leo et Michel.

Je remercie les membres de l'équipe de biologie que j'ai eu l'opportunité de connaître, Lydia, Paul, Marine, Pierre-Antoine et Michele.

J'ai eu la chance d'être entouré d'amis pendant ce travail de 3 ans. Je remercie Anthony Richert et Alexis Doudard, pour leurs avis et aide, et pour ces échanges que nous avons quotidiennement. Mes remerciements vont également à Julie Corjon et Rémy Bonnemort pour leur présence depuis la licence, et pour la relecture de ce manuscrit de thèse.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers mes parents, grands-parents, beaux-parents et frères et sœurs, pour m'avoir soutenu et encouragé pendant ces longues études.

Finalement, je remercie celle sans qui rien n'aurait été possible. Merci à ma petite amie, partenaire et pas encore fiancée au moment où j'écris ces lignes : Anne Demongeot. Grâce à elle, je suis devenu cette pomme tombée loin du pommier, cette erreur statistique : *Dr Nathan, expert en tout.*

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Exploration de la radiothérapie externe, de l'intelligence artificielle et de leur synergie dans le traitement des cancers</b>	<b>27</b>
1.1	La radiothérapie et l'imagerie médicale dans la prise en charge thérapeutique des cancers . . . . .	28
1.1.1	Prise en charge conventionnelle en radiothérapie externe . . . . .	28
1.1.2	Objectifs de la radiothérapie et combinaison avec d'autres traitements classiques . . . . .	29
1.2	Concepts physiques et radiobiologiques en radiothérapie externe . . . . .	29
1.2.1	Les effets cytotoxiques de la radiothérapie . . . . .	29
1.2.2	Les effets immunomodulateurs de la radiothérapie . . . . .	31
1.2.3	Les effets radiobiologiques des rayonnements . . . . .	32
1.2.4	Physique des accélérateurs linéaires . . . . .	33
1.2.5	Indice de qualité des faisceaux . . . . .	36
1.2.6	Exploitation numérique en radiothérapie . . . . .	36
1.3	L'intelligence artificielle . . . . .	36
1.3.1	L'histoire de l'intelligence artificielle . . . . .	36
1.3.2	Entraînements des réseaux de neurones et hyperparamètres associés . . .	37
1.3.3	Les composants et la structure des réseaux de neurones . . . . .	39
1.3.4	Application en imagerie et radiothérapie . . . . .	41
<b>2</b>	<b>La dose à distance</b>	<b>43</b>
2.1	Introduction à la dose à distance . . . . .	44
2.1.1	Définition . . . . .	44
2.1.2	Histoire et évolution des concepts physiques de la dose à distance . . . . .	44
2.1.3	Dépendances de la dose à distance . . . . .	45
2.2	Les effets iatrogènes des faibles doses délivrées en dehors du champ de traitement	46
2.2.1	Faibles doses et système immunitaire . . . . .	46
2.2.2	Faibles doses et cancers radio-induits . . . . .	48
2.2.3	Évaluation de la dose à distance en routine clinique . . . . .	49
2.3	État actuel des outils développés et compatibilité avec la routine clinique . . . . .	50
2.3.1	Approches par simulation Monte-Carlo . . . . .	51
2.3.2	Approches par méthode analytique . . . . .	52
2.4	Revue exhaustive de la littérature sur les modèles analytiques pour le calcul de la dose hors-champ en radiothérapie externe par faisceau de photons . . . . .	52
2.4.1	Matériels et méthodes . . . . .	52
2.4.2	Résultats . . . . .	53
2.4.3	Dispositifs expérimentaux . . . . .	56
2.4.4	Modèles mono-compartimentaux . . . . .	57
2.4.5	Modèles multi-compartimentaux . . . . .	58
2.4.6	Évaluation des performances des modèles et intercomparabilité . . . . .	61
2.4.7	Méthodes analytiques et utilisation clinique - discussion . . . . .	63
2.4.8	Communications . . . . .	65

<b>3</b>	<b>Estimation de la dose à distance par approche Deep Learning</b>	<b>67</b>
3.1	Introduction . . . . .	68
3.2	Matériels et méthodes . . . . .	68
3.2.1	Base de données . . . . .	68
3.2.2	Pré-traitement des données . . . . .	70
3.2.3	Réseau de neurones et stratégie d'entraînement . . . . .	71
3.3	Résultats . . . . .	75
3.4	Discussion . . . . .	78
3.5	Communications . . . . .	81
<b>4</b>	<b>Validation expérimentale</b>	<b>83</b>
4.1	Fonctionnement théorique des dosimètres radiophotoluminescents . . . . .	84
4.1.1	Présentation générale et historique . . . . .	84
4.1.2	Caractéristiques techniques . . . . .	84
4.1.3	Principe de fonctionnement . . . . .	87
4.1.4	Procédé de lecture . . . . .	92
4.2	Étalonnage des dosimètres radiophotoluminescents . . . . .	93
4.2.1	Caractéristiques des RPL étudiées . . . . .	93
4.2.2	Dispositifs expérimentaux . . . . .	93
4.2.3	Étude de l'homogénéité du bruit de fond . . . . .	96
4.2.4	Étude de l'homogénéité de la réponse . . . . .	98
4.2.5	Étude du coefficient de passage $k_{KD}$ . . . . .	101
4.2.6	Étude de la dépendance au débit de dose et détermination de $k_{DDD}$ . . . . .	102
4.2.7	Étude de la dépendance de la réponse avec l'énergie et détermination des $k_{\text{énergie}}$ . . . . .	103
4.2.8	Étude de la linéarité de la réponse avec la dose . . . . .	106
4.2.9	Conclusion de l'étalonnage des RPL GD-352M . . . . .	108
4.3	Mesures dosimétriques sur un fantôme anthropomorphique . . . . .	108
4.3.1	Le fantôme anthropomorphique . . . . .	108
4.3.2	Plans de traitement sélectionnés . . . . .	111
4.3.3	Protocole de tirs et mesures expérimentales associées . . . . .	112
4.3.4	Correction de mesures réalisées . . . . .	113
4.4	Comparaison des doses mesurées et estimées via l'approche Deep Learning . . . . .	114
4.4.1	Estimation de la dose hors-champ par approche DL sur le fantôme anthropomorphique . . . . .	114
4.4.2	Comparaison entre les valeurs de doses mesurées avec les RPL et estimées par DL . . . . .	117
4.4.3	Résultats quantitatifs . . . . .	118
4.4.4	Diagrammes de dispersion . . . . .	119
4.4.5	Analyse des résultats et discussion . . . . .	122
4.4.6	Conclusion . . . . .	125
<b>5</b>	<b>Conclusion générale et perspectives</b>	<b>127</b>
5.1	Résumé . . . . .	127
5.2	Conclusion et Perspectives . . . . .	128
<b>A</b>	<b>Liste des publications</b>	<b>131</b>
<b>B</b>	<b>Communications</b>	<b>133</b>
<b>C</b>	<b>Projets annexes</b>	<b>134</b>

# Table des figures

1.1	Les étapes d'un traitement de radiothérapie et les modalités d'imagerie associées.	29
1.2	Importance relative des trois types d'interactions dominantes pour les photons, appelé également diagramme de Evans. Adapté de [22] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.	30
1.3	Effet direct lié aux ionisations d'une particule chargée (A), et effet indirect lié aux radicaux libre interagissant avec les brins d'ADN (B). Adapté de [23] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.	31
1.4	Principaux constituants d'un accélérateur linéaire. Reproduit de [35] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.	34
1.5	Principaux constituants de la tête d'un accélérateur linéaire. Reproduit de [35] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.	34
1.6	Principe d'apprentissage supervisé d'un réseau de neurones.	38
1.7	Neurone ou perceptron, et détail des opérations mathématiques	39
1.8	Exemple de réseau de neurones totalement connectés	40
1.9	Exemple de réseau de neurones totalement convolutif	41
2.1	Composantes de la dose secondaire pour un point d'intérêt situé en dehors du champ de traitement (inspiré de [63])	45
2.2	Représentation schématique des OAR (en rouge) actuellement considérés pour établir le plan de traitement en radiothérapie, juxtaposée avec la distribution schématique du système lymphatique (jaune). L'intensité de la couleur rouge est directement liée à la sévérité des contraintes volume-dose imposées à l'organe, conformément aux directives du Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy (SABR UK Consortium), version 6.1 (2019) : une couleur plus intense indique une limite volume-dose en Gy plus stricte. De la même manière, l'intensité de la couleur jaune est en relation avec l'estimation de la concentration de lymphocytes dans un organe donné. Le graphique superposé (à droite) combine à la fois les organes traditionnels et ceux à forte concentration de lymphocytes, dans le but de permettre une planification de traitement en radiothérapie adaptée à la préservation du système immunitaire. Reproduit et adapté avec l'aimable accord du Dr. Morel.	50
2.3	Superposition du CT du fantôme anthropomorphique avec le masque binaire de la carte de dose obtenue via le logiciel RayStation 11B pour un traitement ORL bilatéral VMAT	51
2.4	Pipeline de sélection des publications et d'extraction des données	53
2.5	Protocole expérimental proposé par Kase en 1983 pour estimer séparément toutes les composantes de la dose hors-champ (inspiré de [63])	59
3.1	Pipeline de pré-traitement des cartes de dose et conception complète du réseau U-Net 3D mis en œuvre. Les cartes de dose sont affichées à l'aide d'une échelle logarithmique.	72
3.2	Histogrammes des RMSD calculés par patient obtenus sur le jeu de validation (1) et sur les jeux de tests détaillés pour chaque machine (2).	76

3.3	Comparaison des cartes de dose hors-champ prédites par le 3D U-Net (a) et des cartes de dose vérités terrains associées (b), pour 3 patients de performances variables (issus des jeux de tests uniquement). Le patient 1 (RMSD = 0.16 cGy.Gy <sup>-1</sup> , dans le percentile 5% de la distribution des RMSD) correspond à une jeune fille de 15 ans traitée pour un rétinoblastome en 1982 avec un accélérateur Neptune 6 MV. La patiente 2 (RMSD = 0.29 cGy.Gy <sup>-1</sup> , dans ± 1% de la médiane de la distribution des RMSD) est également une jeune fille de 15 ans qui a été traitée en 1982 pour une néoplasie intracrânienne à l'aide d'un accélérateur Alcyon <sup>60</sup> Co. Le patient 3 (RMSD = 1.00 cGy.Gy <sup>-1</sup> , en dessous du percentile 95% de la distribution des RMSD) correspond à une fille de 5 ans traitée en 1982 avec un Betatron de 1,25 MV pour un astrocytome. . . . .	77
3.4	Profils de dose tête-pieds des cartes de dose hors-champ prédites par le réseau U-Net 3D (en rouge) comparés aux profils de dose de la carte de dose vérité terrain associée (en vert). Les profils ont été tracés uniquement dans les zones de dose hors-champ, pour les trois mêmes patients que dans la figure 3.3 (patient 1 (1), patient 2 (2) et patient 3 (3)). Les doses sont normalisées par rapport à la valeur maximale des cartes de dose hors-champ vérités terrains. . . . .	77
3.5	Doses prédites par le réseau 3D U-Net en fonction des doses de référence. Chaque point correspond à un voxel. Les diagrammes de dispersion ont été réalisés pour le patient 1 (1), le patient 2 (2) et le patient 3 (3). . . . .	78
4.1	Étuis en plastique avec blindage en étain (jaune et bleu) ou sans (vert et rose) (a) et dosimètres RPL avec inscription du numéro identifiant, ou sans (b). Reproduit de [178] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International. . . . .	85
4.2	Réponse relative des RPL GD-301 (sans blindage en étain) et des RPL GD-351 (avec blindage en étain) en fonction de l'énergie effective des particules incidentes fournie par le fabricant des RPL utilisés. Reproduit de [178] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International. . . . .	85
4.3	Spectres d'émission et d'excitation d'un RPL de phosphate dopé à l'Ag <sup>+</sup> . Reproduit de [185] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International. . . . .	88
4.4	Diagramme d'énergie des centres de luminescence Ag <sup>0</sup> et Ag <sup>2+</sup> . . . . .	89
4.5	Composantes de la fluorescence d'un RPL excité par un faisceau laser UV d'une durée d'impulsion de 3 ns. Reproduit de [183] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International. . . . .	90
4.6	Technique d'isolement du signal des centres de luminescence Ag <sup>2+</sup> . Reproduit de [183] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International. . . . .	91
4.7	Étapes pour la mesure de doses absorbées par un système RPL . . . . .	92
4.8	Lecteur FGD-1000 (a) et four à régulation programmable 3216 P5 (b) utilisés pour le fonctionnement de notre système RPL. . . . .	93
4.9	Schéma de la zone homogène d'un champ d'irradiation de taille $L \times L$ en régime photons définie par la décision du 27 juillet 2007 [187] (a), et reproduction de cette zone dans une plaque équivalent eau usinée pour le placement de RPL GD-352M (b). . . . .	94
4.10	Photos du montage expérimental classique : mise en place des RPL dans les plaques (a) et montage final sous l'accélérateur Clinac 2300 CD (b). . . . .	94
4.11	Accélérateurs linéaires utilisés pour l'étalonnage des RPL. . . . .	95
4.12	Schéma du montage expérimental mis en place pour l'étalonnage des RPL. . . . .	96

4.13	Distributions des doses initiales, présentées par date d'annihilation, superposées aux courbes gaussiennes ajustées. . . . .	97
4.14	Distribution des doses mesurées pour une irradiation réalisée avec 200 UM superposée à la courbe gaussienne ajustée. . . . .	99
4.15	Réponse des RPL en fonction de leur position dans la plaque équivalente eau pour 200 UM. . . . .	100
4.16	Différenciation des RPL selon leurs emplacements (gauche). Distribution des mesures en fonction de leur position (droite). . . . .	100
4.17	Caractérisation de la dose absolue du X-Rad320 avec une chambre d'ionisation. . . . .	104
4.18	Réponse des RPL en fonction de la tension accélératrice mise en œuvre. . . . .	106
4.19	Dose absorbée des RPL en fonction de la dose délivrée. . . . .	107
4.20	Fantôme anthropomorphique ATOM homme adulte. . . . .	109
4.21	Exemple de deux tranches du fantôme paire (a) et impaire (b) préparées pour accueillir des RPL. . . . .	109
4.22	Scanner du fantôme avec les RPL intégrés dans le volume. . . . .	110
4.23	Identification de la localisation des RPL (en rouge) dans le volume du fantôme. . . . .	110
4.24	Mise en place du fantôme anthropomorphique avec les 93 RPL placés dans le volume sur la table de l'accélérateur linéaire Versa HD prêt pour le tir. . . . .	113
4.25	Cartes de dose hors-champ prédites par le réseau de neurones pour le traitement VMAT du patient n°1 (a), et pour le traitement VMAT du patient n°3 (b), échelle logarithmique. . . . .	115
4.26	Pipeline complet permettant l'utilisation de données cliniques directement issues du TPS pour l'estimation de la dose à distance avec notre réseau de neurones. . . . .	116
4.27	Doses prédites par le TPS dans le champ (a), ou par le réseau 3D U-Net en dehors du champ (b), en fonction des doses mesurées par les RPL. Dans la zone hors-champ (b), les mesures inférieures à 1 Gy sont représentées en rouge et celles supérieures en vert. Chaque point correspond à une mesure de RPL . . . . .	122
4.28	Coupe sagittale du scanner du fantôme anthropomorphique indiquant les RPL présentant des valeurs aberrantes pour le traitement IMRT du patient n°2 (distribution de dose pour une seule fraction). . . . .	123



# Liste des tableaux

2.1	Description des dispositifs expérimentaux mis en œuvre pour l'acquisition des mesures utilisées pour réaliser les ajustements des modèles analytiques. . . . .	54
2.2	Description des modèles analytiques, et de leur application clinique le cas échéant.	55
3.1	Caractéristiques des patients sélectionnés à partir de la cohorte FCCSS. . . . .	70
3.2	Distribution des patients et des accélérateurs inclus dans les jeux d'entraînement, de validation et de tests. . . . .	73
3.3	Distribution des patients en fonction du centre, de la machine et de l'utilisation, dans l'ensemble d'entraînement (●), l'ensemble de validation (●) ou l'ensemble de test (●). . . . .	74
3.4	Performances du réseau 3D U-Net pour la tâche d'estimation de la carte de dose hors-champ évaluées à l'aide de la métrique RMSD. . . . .	75
4.1	Caractéristiques des RPL GD-352M selon le fabricant [178]. . . . .	86
4.2	Caractéristiques du montage expérimental pour l'étude de l'homogénéité des RPL.	99
4.3	Caractéristiques du montage expérimental pour l'étude de $k_{KD}$ . . . . .	101
4.4	Caractéristiques du montage expérimental pour l'étude des $k_{DDD}$ . . . . .	102
4.5	$k_{DDD}$ calculés et incertitudes associées. . . . .	103
4.6	Caractéristiques du montage expérimental pour l'étude des $k_{\text{énergie}}$ . . . . .	105
4.7	$k_{\text{énergie}}$ calculés et incertitudes associées. . . . .	105
4.8	Caractéristiques du montage expérimental pour l'étude de la linéarité de la réponse avec la dose . . . . .	106
4.9	Caractéristiques des patients et traitements sélectionnés pour les mesures expérimentales. . . . .	111
4.10	Caractéristiques des plans de traitements récupérés et préparés. . . . .	112
4.11	Résultats comparatifs entre les doses hors-champ mesurées et estimées par DL pour les 10 plans tirés. . . . .	118



# Liste des abréviations

- ADN** Acide DésoxyriboNucléique. 15, 29–32, 48
- ARN** Acides RiboNucléiques. 29
- CDA** Couche de Demi-Atténuation. 36, 105
- CI** Chambre d’Ionisation. 54, 57
- CT** Computed Tomography. 15, 28, 35, 41, 42, 48, 49, 51, 68, 112
- Cu** Cuivre. 105
- DICOM** Digital Imaging and COmmunications in Medicine. 36, 114, 128, 134
- DL** Deep Learning. 14, 19, 26, 37, 38, 41, 42, 64, 67–70, 80, 81, 83, 108, 114, 117, 118, 123–125, 128
- DSA** Distance Source-Axe. 99, 101, 102, 105, 106
- DSP** Distance Source-Peau. 99, 101, 102, 105, 106
- EBRT** External Beam Radiation Therapy. 52, 78, 86
- ERR** Excess Relative Risk. 48
- FCCSS** French Childhood Cancer Survivor Study. 19, 68, 70, 80, 83
- FFF** Flattening Filter Free. 33, 54, 55
- FOC** Facteur d’Ouverture du Collimateur. 107
- GAN** Generative Adversarial Networks. 129
- GT** Ground Truth. 68
- IA** Intelligence Artificielle. 36, 37, 41, 42
- ICRU** International Commission on Radiation Units and Measurements. 48
- IMRT** Intensity-Modulated Radiation Therapy. 17, 35, 48, 49, 55, 56, 62, 63, 111, 112, 117–123
- IRM** Imagerie par Résonance Magnétique. 28, 35, 41, 42, 68
- IRSN** Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire. 84, 98
- LINAC** Accélérateur Linéaire. 29, 70, 74, 75
- LNT** Linear No-Threshold. 47
- MC** Monte Carlo. 3, 5, 26, 46, 50–52, 57, 62, 78, 80, 81, 122, 126, 127, 129
- ML** Machine Learning. 37, 41
- MLC** MultiLeaf Collimator. 33, 35
- MSE** Mean Squared Error. 71, 79, 80
- OAR** Organe à risque. 15, 48–50, 111
- ORL** Oto-Rhino-Laryngée. 111, 122, 123, 134
- OS** Overall Survival. 47
- OSL** Optically Stimulated Luminescence. 54, 57, 84, 89

**PFS** Progression Free Survival. 47

**PTV** Planning Target Volume. 48, 111, 124

**RCMI** Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité. 35

**RMSD** Root Mean Square Deviation. 3, 5, 15, 16, 19, 62, 64, 73, 75–77, 79, 80, 117, 118, 123, 124, 127, 128

**RPL** RadioPhotoLuminescentes. 3, 5, 14, 16, 17, 19, 26, 54, 57, 64, 83–110, 112, 113, 117, 118, 122, 123, 125–128, 134

**RTC-3D** Radiothérapie Conformationnelle 3D. 35, 48, 49, 55, 56, 62, 111, 112, 118, 121–124

**RVR** Remaining Volume at Risk. 48

**SABR** Stereotactic Ablative Body Radiation. 15, 50

**SARRP** Small Animal Radiation Research Plateform. 95

**SNC** Système Nerveux Central. 55

**SSD** Source-Skin Distance. 52, 69

**STM** Sarcomes des Tissus Mous. 55

**TEMP** Tomographie par Émission MonoPhotonique. 28

**TEP** Tomographie par Émission de Positons. 28

**TH** Tomothérapie Hélicoïdale. 55

**TLD** ThermoLuminescent Dosimeter. 54, 57, 62, 64, 84, 89

**TPS** Treatment Planning System. 17, 26, 28, 36, 49–51, 61, 63, 68, 69, 110, 112–114, 116, 122, 123, 125, 128, 134

**UM** Unité Moniteur. 17, 33, 60, 61, 98–103, 105–107, 112, 122, 124

**UNSCEAR** United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 48, 64

**UV** UltraViolet. 16, 84, 87–90, 93

**VGG** Visual Geometry Group. 41

**VMAT** Volumetric Modulated Arc Therapy. 15, 17, 35, 48, 51, 55, 56, 63, 111, 112, 115, 117–123

**VRAM** Video Random-Access Memory. 38, 40, 71, 72, 129





# Introduction

En 1812, le Dr. Robert listait les facteurs de risque d'apparition de cancers du sein : « le vin, les liqueurs, le café, les aliments épicés, les viandes noires, salées, l'usage journalier du poisson, qui est si aphrodisiaque dans les villes maritimes, la recherche de la parure, les parfums, la musique, les bals, les spectacles, le jeu, les veillées, les plaisirs bruyants, les peintures lascives des boudoirs, les romans licencieux, les chansons et les plaisirs érotiques, les promenades et les conversations suivies avec des personnes d'un sexe différent, les passions haineuses, tristes ou jalouses, enfin l'oisiveté et le célibat dont l'amour tire souvent sa source [...] . » [1]. Les tâtonnements candides des anciens savants peuvent nous paraître actuellement surprenants, mais bien qu'observé depuis l'Antiquité, c'est uniquement à partir du milieu du XIX<sup>e</sup> siècle que les processus d'apparition et d'évolution associés au cancer ont commencé à être décrits de manière approfondie. Il faut attendre 1844 pour que le bactériologiste, médecin et juriste français Alfred Donné décrive pour la première fois, grâce à ses observations microscopiques des leucocytes, ce que l'on appellera plus tard 'leucémie'. La recherche plus moderne contre le cancer s'accélère au XX<sup>e</sup> siècle. C'est dans les années 1930 que la spécialité de cancérologie est reconnue par la communauté médicale, notamment grâce au Pr. Gustave Roussy. Ce dernier est convaincu que cette pathologie, par son caractère original et trompeur, nécessite une prise en charge adaptée et spécialisée. S'ensuit le développement des techniques de traitement modernes : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et enfin immunothérapie [2]. Avec environ 1,3 millions de décès associés au cancer chaque année en Europe et une estimation d'augmentation d'un quart de ce chiffre d'ici 2035, cette pathologie est justement considérée comme un problème de santé publique par les autorités politiques. En parallèle de la recherche médicale de lutte contre le cancer, la prévention joue un rôle tout aussi crucial étant donné que 40% des cancers sont liés à des modes de vie à risques tels que le tabagisme ou l'obésité, qui sont étroitement liés à des facteurs socio-économiques [3], et sont ainsi évitables. La prévalence logiquement observée des pathologies cancéreuses pour les catégories socio-économiquement défavorisées [4] étend cette problématique médicale à des questions sociales, sociétales, économiques et psychologiques. Il a par exemple été montré qu'en France, malgré notre système de sécurité sociale complet qui facilite l'accès à des traitements coûteux, le cancer a tendance à favoriser la précarité des ménages via des baisses de salaires non-négligeables même longtemps après le diagnostic [5]. Le travail que je présente dans cette thèse de doctorat s'intègre dans cette démarche de recherche médicale globale et multidisciplinaire de lutte contre le cancer.

Pour un patient sur deux atteint d'un cancer, un traitement de radiothérapie sera mis en place à un moment de sa prise en charge. Ce traitement consiste en l'utilisation de particules ionisantes délivrées localement, permettant la destruction de la tumeur. Pour tout traitement de radiothérapie externe, des particules sont inévitablement présentes à distance de la maladie, par des phénomènes de diffusion en particulier, et sont associées à des dépôts de faibles doses en dehors du champ d'irradiation ; c'est ce que l'on appelle la **dose à distance**, ou la **dose hors-champ**. Ces doses délivrées loin du volume cible, bien que de faibles valeurs (qui peuvent aller du mGy au Gy), sont liées à des effets délétères toujours mal compris actuellement. D'une part, ces faibles doses semblent favoriser l'apparition de cancers radio-induits [6], mais également, elles pourraient avoir un impact non-négligeable sur le système immunitaire du patient [7]. Ce deuxième effet iatrogène est d'autant plus préoccupant que des traitements combinant radiothérapie et immunothérapies semblent particulièrement prometteurs pour la prise en charge de cancers, notamment pour certaines pathologies multi-résistantes, pour lesquelles beaucoup

d'efforts de recherche sont investis actuellement. L'impact de ces faibles doses sur les cellules immunitaires particulièrement radiosensibles [8] suscite une préoccupation majeure quant à leur effet potentiel sur la réduction de l'efficacité des traitements de radiothérapie et de radio-immunothérapie.

Malgré l'intérêt clinique évident d'estimer ces faibles doses pendant la réalisation du plan de traitement de chaque patient, les systèmes de planification de traitement (ou TPS pour Treatment Planning System) permettant le calcul de la distribution de la dose en routine clinique sous-estiment systématiquement les doses présentes en dehors du champ de traitement [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. C'est en prenant appui sur ces observations que l'objectif global de mon projet de doctorat émerge : la création d'un outil d'évaluation des doses à distance adapté à la pratique clinique courante pour la prise en charge des patients traités par radiothérapie externe.

Dans le **chapitre 1**, j'introduirai des éléments fondamentaux liés à la radiothérapie externe, à l'intelligence artificielle et plus spécifiquement à l'apprentissage profond (ou DL pour Deep Learning). De plus, je mettrai en évidence les synergies qui se manifestent entre ces deux domaines.

Dans le **chapitre 2**, je présenterai les deux principales solutions actuellement utilisées en recherche pour l'estimation de la dose à distance : les simulations Monte Carlo (MC) et les méthodes analytiques. Après une focalisation plus importante sur cette dernière méthode, je justifierai en quoi l'une et l'autre de ces approches sont particulièrement limitées pour une intégration en routine clinique, et pourquoi une approche basée sur l'apprentissage profond en intelligence artificielle est un outil pertinent pour cette tâche. Ce chapitre s'appuie principalement sur un article que nous avons publié dans *Frontiers in Oncology* : [19].

Dans le **chapitre 3** j'exposerai l'approche preuve de concept DL développée pour l'estimation de la dose à distance, le pipeline associé, ainsi que l'évaluation des performances de cette méthode en vue d'une application en routine clinique.

Ensuite, dans le **chapitre 4**, je décrirai l'intérêt de mesures expérimentales dans le but de tester la généralisabilité du modèle développé à des techniques d'irradiation modulées plus modernes. Je développerai préalablement le fonctionnement du dispositif de dosimètres RadioPhotoLuminescentes (RPL) utilisé, les protocoles expérimentaux d'étalonnage réalisés, et finalement les mesures expérimentales et leur exploitation.

Enfin, avec le **chapitre 5**, je résumerai et conclurai le travail présenté et discuterai des perspectives.

# Chapitre 1

## Exploration de la radiothérapie externe, de l'intelligence artificielle et de leur synergie dans le traitement des cancers

### Sommaire

---

1.1	La radiothérapie et l'imagerie médicale dans la prise en charge thérapeutique des cancers . . . . .	28
1.1.1	Prise en charge conventionnelle en radiothérapie externe . . . . .	28
1.1.2	Objectifs de la radiothérapie et combinaison avec d'autres traitements classiques . . . . .	29
1.2	Concepts physiques et radiobiologiques en radiothérapie externe . . . . .	29
1.2.1	Les effets cytotoxiques de la radiothérapie . . . . .	29
1.2.2	Les effets immunomodulateurs de la radiothérapie . . . . .	31
1.2.3	Les effets radiobiologiques des rayonnements . . . . .	32
1.2.4	Physique des accélérateurs linéaires . . . . .	33
1.2.5	Indice de qualité des faisceaux . . . . .	36
1.2.6	Exploitation numérique en radiothérapie . . . . .	36
1.3	L'intelligence artificielle . . . . .	36
1.3.1	L'histoire de l'intelligence artificielle . . . . .	36
1.3.2	Entraînements des réseaux de neurones et hyperparamètres associés . . . . .	37
1.3.3	Les composants et la structure des réseaux de neurones . . . . .	39
1.3.4	Application en imagerie et radiothérapie . . . . .	41

---

Ce premier chapitre a pour objectif de présenter les éléments de physique des rayonnements, de radiothérapie et d'intelligence artificielle nécessaires pour la compréhension de la suite du travail présenté.

## **1.1 . La radiothérapie et l'imagerie médicale dans la prise en charge thérapeutique des cancers**

### **1.1.1 . Prise en charge conventionnelle en radiothérapie externe**

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération anarchique et incontrôlée de cellules au sein d'un tissu ou d'un organe. Cette prolifération se caractérise également par une capacité d'évasion aux mécanismes normaux de régulation qui limitent habituellement la croissance cellulaire.

Lors de la prise en charge clinique d'un patient atteint d'un cancer, différentes modalités d'imageries médicales sont réalisées, telles que l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), la tomodensitométrie, plus communément appelée CT scan pour Computed Tomography scan, la Tomographie par Émission de Positons (TEP), ou encore la Tomographie par Émission Mono-Photonique (TEMP). Conjointement à ces images, quand une anomalie est suspectée ou détectée, un ou plusieurs prélèvements sont réalisés quasi systématiquement. L'analyse des données d'imagerie acquises, associée aux résultats des biopsies, permet ensuite au praticien de caractériser la pathologie. Le cancer se caractérise par son stade (volume, localisation et infiltration dans les organes voisins), son type histologique (la nature des cellules tumorales), son grade (son agressivité, liée à l'expression génomique des cellules tumorales) et par la présence ou non d'embolies (amas cellulaires dans le système lymphatique voisin).

La classification TNM est un système de notation international permettant de caractériser l'étendue et la gravité des cancers solides, en particulier des tumeurs malignes. Cette classification repose sur trois principaux critères : la taille de la tumeur primitive et son degré d'invasion locale (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques locaux (N) et la présence de métastases (M). Le stade T peut être classifié de 0 à 4, en fonction de la taille croissante de la tumeur et de l'envahissement local, et le stade N de 0 à 3, en fonction du nombre et de la taille des ganglions lymphatiques atteints et de la propagation à des zones plus éloignées. Ensuite, M peut être classifié de 0 (indiquant l'absence de métastases) à 1 (indiquant la présence de métastases). Un X à la place des indicateurs numériques peut être observé, signifiant l'impossibilité d'évaluer le critère en question. Finalement, un R signifiant la résection de la tumeur le cas échéant peut être classifié de 0 à 2, caractérisant une résection complète, incomplète avec présence microscopique ou macroscopique de résidus cancéreux.

Un patient sur deux bénéficiera alors d'un traitement par radiothérapie externe qui consiste en l'utilisation de particules ionisantes (majoritairement des photons, qui sont des particules indirectement ionisantes ou des électrons, qui sont des particules directement ionisantes), dans le but de détruire localement les cellules tumorales tout en préservant au maximum les organes voisins sains. Pour ceci une étape de délinéation aussi appelée contourage, qui consiste à identifier les volumes cibles de l'irradiation, ainsi que les organes à risque voisins, est réalisée dans un premier temps. Pour ce faire, les imageries réalisées précédemment sont utilisées, comme le CT ou l'IRM qui présente par exemple un très bon contraste dans les tissus mous. Le médecin oncologue-radiothérapeute va finalement choisir le type de radiothérapie externe, la dose totale à délivrer et le nombre de séances à réaliser. Ensuite, grâce au CT et à la prescription, un plan de traitement est réalisé, c'est-à-dire que l'agencement des faisceaux utilisés pour délivrer la dose est optimisé dans le but de répondre aux critères définis par des recommandations internationales, que ce soit sur des contraintes de couvertures minimales à respecter sur la zone tumorale, ou bien sur des niveaux de doses maximales et médians que peuvent supporter les organes sains voisins. Ceci est réalisé via un logiciel adapté (TPS). Finalement, c'est après une étape de contrôle qualité permettant de s'assurer que la délivrance de la dose sera réalisée au

bon endroit et à la bonne quantité par l'accélérateur linéaire (LINAC) que le traitement peut être réalisé. La figure 1.1 présente les étapes chronologiques d'un traitement classique en radiothérapie.

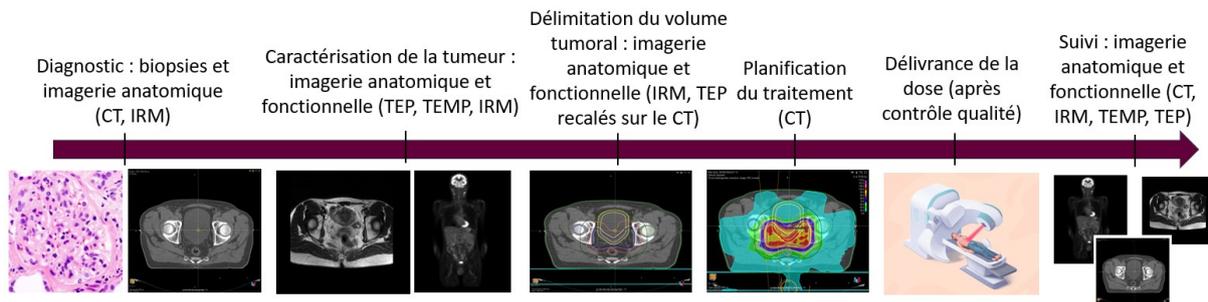


Figure 1.1 – Les étapes d'un traitement de radiothérapie et les modalités d'imagerie associées.

### 1.1.2 . Objectifs de la radiothérapie et combinaison avec d'autres traitements classiques

Les traitements de radiothérapie externe peuvent être utilisés seuls, mais sont dans la plupart du temps combinés avec un traitement de chimiothérapie ou un traitement chirurgical. La chimiothérapie consiste en l'utilisation de médicaments cytotoxiques, permettant de cibler et de détruire les cellules à division rapide, notamment les cellules cancéreuses. Elle vise à entraver la croissance et la propagation des cellules malignes en interférant avec leur capacité à se diviser et à se multiplier. La chirurgie consiste en la résection de la tumeur, qui peut être réalisée en retirant en plus une certaine marge de tissu sain en plus du volume tumoral. Ce traitement a pour objectif de réduire la charge locale de cellules cancéreuses et d'empêcher leur propagation ultérieure.

La radiothérapie est principalement utilisée à des fins curatives chez les patients atteints de cancer. Cependant, elle peut également être employée à des fins palliatives ou symptomatiques, visant alors à soulager la douleur ou à réduire les symptômes liés à la maladie. En outre, la radiothérapie externe trouve une utilisation particulière dans la prévention des réactions immunitaires indésirables lors de greffes d'organes, comme dans le traitement contre la leucémie typiquement. Dans ce cas, la radiothérapie est utilisée pour réaliser des irradiations corporelles totales, permettant dans le cas de greffes allogéniques, la destruction de la moelle osseuse du receveur, permettant de limiter le rejet avec la moelle osseuse du donneur.

## 1.2 . Concepts physiques et radiobiologiques en radiothérapie externe

La radiothérapie externe est utilisée pour permettre la destruction de cellules cibles. Diverses moyens de destruction des cellules tumorales sont observées, et sont décrites dans la suite de cette section. Nous verrons ensuite que la radiothérapie joue un rôle crucial également dans l'activation du système immunitaire.

### 1.2.1 . Les effets cytotoxiques de la radiothérapie

La cytotoxicité d'un traitement se caractérise par sa capacité à détruire ou endommager spécifiquement les cellules cibles. Dans le cadre de la radiothérapie, cette notion se traduit par des effets directs et indirects sur l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique), sur l'ARN (Acides RiboNucléiques) ou sur les protéines des cellules tumorales. Ces dommages bloquent certaines étapes de la division cellulaire, induisant leurs destructions.

## Effet direct de la radiothérapie sur l'ADN

La radiothérapie permet la destruction dite directe de cellules tumorales grâce aux excitations et ionisations atomiques provoquées par les particules incidentes au niveau des brins d'ADN. Ces excitations et ionisations peuvent elles-mêmes être induites par des particules directement ionisante, ou indirectement ionisantes.

Les particules directement ionisantes sont des particules chargées telles que les électrons ( $e^-$ ), les protons ( $H^+$ ) ou encore les ions carbone ( $C^{4+}$ ). Lors de leur passage dans la matière, ces particules provoquent des excitations, des ionisations et des transferts thermiques via des collisions électromagnétiques, entraînant des perturbations dans leur trajectoires et des échanges d'énergie. Les ionisations résultantes des particules incidentes au niveau des brins d'ADN provoquent des cassures simples, doubles brins et des cassures des liens interbrins [20]. Une accumulation suffisante de ces cassures ne permet plus aux mécanismes de réparations de maintenir la viabilité de la cellule, induisant sa destruction.

Les particules indirectement ionisantes sont des particules non chargées telles que les photons et les neutrons. Ces particules sont dites indirectement ionisante car ce ne sont pas elles qui provoquent la destruction de l'ADN via des ionisations, mais des particules chargées que ces dernières mettent en mouvement par des effets photoélectriques, de diffusions Compton, ou de créations de paires. Durant les deux premières interactions cités, un électron est arraché de la structure électronique d'un atome. Soit le photon perd toute son énergie, et celui-ci est alors totalement absorbée par l'atome (effet photoélectrique), soit il ne perd qu'une partie de son énergie et est diffusé (effet Compton). Pour les photons les plus énergétiques (dans la gamme des énergies mises en œuvre en radiothérapie), l'interaction de création de paires devient non négligeable. Lors de cette interaction, un photon est absorbé et sont produits un électron et un positron. Les électrons alors mis en mouvements vont interagir comme expliqué dans le paragraphe précédent, provoquant les cassures aux brins de l'ADN. L'interaction prépondérante dépend de l'énergie de la particule incidente, et du numéro atomique de l'élément traversé. Pour l'eau, l'effet photoélectrique sera prépondérant à plus basse énergie (jusqu'à environ 20 keV), et l'effet Compton à moyenne et haute énergie. La création de pair ne deviendra non-négligeable qu'aux très hautes énergies (à partir de 10 MeV) [21]. La figure 1.2 schématise ceci.

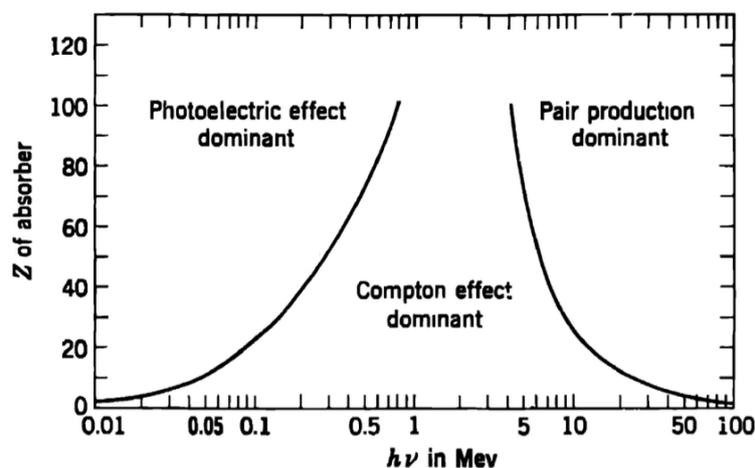


Figure 1.2 – Importance relative des trois types d'interactions dominantes pour les photons, appelé également diagramme de Evans. Adapté de [22] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.

## Effet indirect de la radiothérapie sur l'ADN

Finalement, des lésions à l'ADN sont également réalisées à l'aide de molécules intermédiaires créées. C'est ce que l'on appelle l'effet indirect de la radiothérapie. Les rayonnements directement ou indirectement ionisants peuvent détruire des liaisons permettant la cohérence des molécules d'eau présentes en grand nombre dans l'organisme. Ceci va avoir pour effet la création de radicaux libres ( $H\cdot$  et  $HO\cdot$  principalement). Ces radicaux libres sont particulièrement réactifs (car possèdent un électron non apparié), et leurs interactions avec les atomes d'hydrogène des brins d'ADN causent des dommages à ces derniers. C'est également l'accumulation de ces dégâts aux brins d'ADN, trop nombreux pour les mécanismes de réparation de la cellule, qui va provoquer la mort cellulaire. La figure 1.3 schématise succinctement les effets directs et les effets indirects de la radiothérapie sur l'ADN.

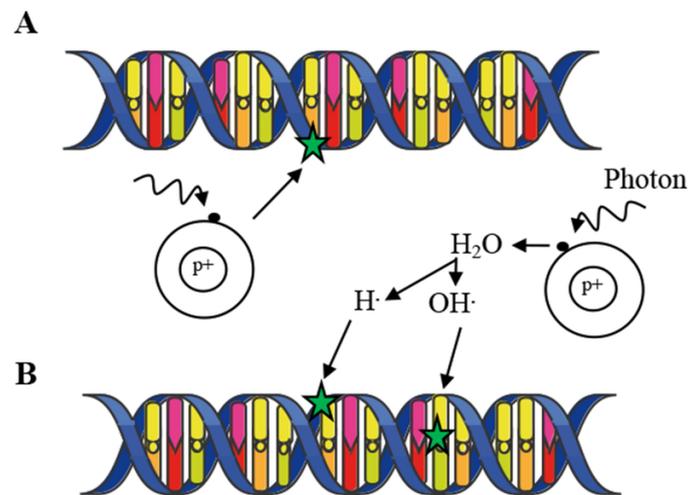


Figure 1.3 – Effet direct lié aux ionisations d'une particule chargée (A), et effet indirect lié aux radicaux libre interagissant avec les brins d'ADN (B). Adapté de [23] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.

## Types de particules et utilisations cliniques

En pratique, les photons sont utilisés pour une écrasante majorité de traitements [24]. En second, viennent les électrons, qui sont principalement utilisés pour les pathologies superficielles telles que le carcinome cutané. La protonthérapie, quant à elle, est recommandée pour certains cancers oculaires ou chez les patients pédiatriques. Les autres particules ont une incidence anecdotique en Europe dans la prise en charge clinique des patients.

### 1.2.2 . Les effets immunomodulateurs de la radiothérapie

Un traitement immunomodulateur est un traitement qui modifie la réponse immunitaire de l'organisme. Dans le cadre de la radiothérapie, ce sont les effets immunosuppresseurs (qui limitent l'action du système immunitaire) qui ont longtemps été considérés comme effet unique [25]. Néanmoins, l'étude de la diminution de l'immunogénicité des cellules tumorales (propriété de provoquer une réponse immunitaire) associée à l'accroissement des connaissances en radiobiologie a permis de mettre en évidence que les rayonnements ionisants induisent davantage un effet immunostimulant [26, 27]. En effet, lors de la destruction de cellules tumorales par radiothérapie, ces dernières libèrent des antigènes tumoraux et des protéines dans le microenvironnement tumoral, ce qui active à la fois le système immunitaire inné et la réponse immunitaire adaptative. Cette modification du microenvironnement tumoral peut influencer

les tumeurs non directement irradiées, entraînant un effet dit abscopal, c'est à dire en dehors du champ de traitement [28]. Ces éléments laissent penser que l'inflammation causée par la radiothérapie, longtemps considérée comme délétère, pourrait en réalité être bénéfique pour le patient. Il a par exemple été montré que la radiothérapie amplifie le trafic des cellules immunitaires, favorisant la réponse immune [29]. Notons finalement l'existence de la lymphopénie radio-induite, qui est un effet immunosuppresseur de la radiothérapie [30]. La lymphopénie se caractérise comme un nombre anormalement faible de lymphocytes dans le sang, et est associée à un mauvais pronostic. Il est essentiel de noter que les effets immunomodulateurs et immunosuppresseurs de la radiothérapie ne sont pas mutuellement exclusifs.

### **1.2.3 . Les effets radiobiologiques des rayonnements**

#### **Effets déterministes et stochastiques**

Différents effets expliquent l'impact des rayonnements sur le vivant. En radiothérapie, nous différencions les effets déterministes des effets stochastiques. Les effets déterministes sont des effets prévisibles dont la gravité des dommages causés est principalement liée à la dose reçue. Ces effets se manifestent au-dessus d'un certain seuil de dose et ont une relation dose-effet déterminée. Dans le contexte de la radiothérapie, les effets déterministes sont connus et anticipés lors de la prise en charge d'un patient. Ces effets déterministes peuvent aller du simple érythème local, à la radio-nécrose du tissu, en passant par des troubles gastro-intestinaux. La probabilité d'apparition des effets stochastiques augmente bien avec la dose, mais la gravité de ces effets en est indépendante. En d'autres termes, il ne semble pas y avoir de seuil de dose en dessous duquel les effets stochastiques ne se produisent pas du tout [31]. Nous pouvons par exemple citer le modèle linéaire sans seuil utilisé en radioprotection qui indique qu'il n'y a pas de seuil minimal en dessous duquel aucun effet n'est attendu. L'effet stochastique le plus connu en radiothérapie est le cancer radio-induit. Par exemple, les études les plus récentes semblent montrer un risque excessif de développement de cancers solides radio-induits après des irradiations à des niveaux de dose inférieurs à 100 mGy [32, 33], remettant en question la forme du modèle linéaire sans seuil pour les plus faibles valeurs de doses.

#### **Effet différentiel et fractionnement**

D'autre part, nous pouvons citer l'effet différentiel sur lequel est fondé le principe de fractionnement des traitements en radiothérapie. Les cellules tumorales présentent souvent une division cellulaire plus rapide que les cellules saines. Cette caractéristique rend les cellules tumorales plus sensibles aux effets des rayonnements ionisants, car elles ont moins de temps pour réparer les dommages causés à leur ADN avant de se diviser à nouveau. De plus, les cellules cancéreuses peuvent avoir des mécanismes de réparation de l'ADN altérés et donc défaillants, ce qui les rend moins efficaces pour réparer les lésions causées par les rayonnements. Les cellules saines ont une meilleure capacité, comparativement, à récupérer des dommages causés par les rayonnements. Par conséquent, lorsque la radiothérapie est administrée, les cellules cancéreuses sont plus susceptibles d'accumuler des dommages irréparables au fil du temps, tandis que les cellules normales ont davantage de chances de récupérer. C'est ce que l'on appelle l'effet différentiel en radiothérapie, et qui est essentiel pour limiter les effets secondaires indésirables des rayonnements sur les tissus. Les traitements de radiothérapie sont délivrés par fractions, pour optimiser, séance après séance, cet effet différentiel. Il a été montré sur des modèles murins que le fractionnement seul, comparé aux délivrances de la dose en une seule irradiation, pouvait induire une réaction immunitaire [34].

## 1.2.4 . Physique des accélérateurs linéaires

### Composants d'un accélérateur linéaire de radiothérapie

Contrairement à la radiothérapie interne vectorisée ou à la curiethérapie, l'émission de particules destinées à détruire les cellules tumorales est réalisée à l'extérieur du corps du patient par le biais d'un accélérateur linéaire pour les traitements par photons et par électrons.

Les accélérateurs linéaires classiques opèrent sur un principe fondamental spécifique. Dans ce processus, un canon à électrons produit des électrons de faible énergie (quelques dizaines de keV), en utilisant l'effet thermo-ionique. Ces électrons ainsi générés sont ensuite accélérés grâce à des ondes radio fréquences (résonnantes ou non) au sein de sections accélératrices jusqu'à des énergies utilisables en radiothérapie (6-20 MeV). Par la suite, une section de déviation entre en jeu, permettant de dévier les électrons grâce à un champ magnétique, tout en effectuant une sélection énergétique afin d'obtenir un faisceau d'électrons quasi-monoénergétique. Notons que la section de déviation n'est pas présente pour tous les accélérateurs utilisés actuellement (par exemple les machines TomoTherapy (Accuray, Sunnyvale, États-Unis)). Lorsque l'accélérateur est utilisé pour produire des photons, une cible et un cône égalisateur sont également employés. La cible est constituée d'un matériau de numéro atomique élevé, utilisé dans le but de générer par le biais des interactions électrons - noyaux (effet Bremsstrahlung) des rayonnements X, de stopper complètement les électrons et enfin de durcir le spectre de photons généré. Un collimateur primaire est utilisé dans le but d'éliminer les photons émis avec des angles trop importants depuis la cible, ne pouvant pas être utilisés pour le traitement. Ensuite, l'objectif du cône égalisateur est d'assurer une homogénéisation de la fluence du faisceau de rayons X produit, agissant en tant qu'atténuateur et source diffuse. Notons qu'il est possible d'utiliser les accélérateurs linéaires en mode photons sans cône égalisateur. Cela s'appelle le mode Flattening Filter Free (FFF). Des mâchoires motorisées (pièces en métal à numéro atomique élevé, tel que le tungstène) sont utilisées pour adapter la forme et la taille du champ à la tumeur traitée. Finalement un collimateur multilame (ou MLC pour MultiLeaf Collimator) est utilisé pour collimater le faisceau selon une géométrie pouvant varier pendant le traitement. Ce dispositif est constitué de différentes lames, toutes motorisées et indépendantes les unes des autres. Une ou deux chambres d'ionisations de contrôles sont également incluses dans la tête de l'accélérateur (appelées chambres moniteurs), et permettent de mesurer la quantité de particules émises. Les mesures de ces chambres permettent de produire une grandeur propre à l'accélérateur, liée à la dose délivrée, qu'on appelle Unité Moniteur (UM). La figure 1.4 schématise les composantes d'un accélérateur linéaire, et la figure 1.5 se concentre sur les composants de la tête de l'accélérateur linéaire.

Avant que la technologie précédemment décrite ne devienne la plus répandue, les appareils utilisaient des sources de cobalt 60 ( $^{60}\text{Co}$ ), exploitant la désintégration naturelle de cet élément pour générer des photons gamma. À l'heure actuelle, les sources de cobalt ne se retrouvent plus que dans les accélérateurs Gamma-knife (Elekta Instruments, Stockholm, Suède), utilisés exclusivement pour des irradiations intracrâniennes. Il convient également de mentionner d'autres types de machines, telles que les machines de tomothérapie (TomoTherapy), qui permettent une distribution de dose hélicoïdale, ainsi que le CyberKnife (Accuray, Sunnyvale, États-Unis), qui permet un traitement entièrement guidé par imagerie via un accélérateur miniaturisé monté sur un bras robotisé. Les prochaines avancées technologiques majeures sont attendues dans le domaine de la radiothérapie flash, une approche qui implique l'administration d'un faisceau de rayonnement à ultra haut débit de dose (à partir de 100 Gy/s). Cette technologie présente des perspectives prometteuses en termes d'effet différentiel accru, tout en réduisant le nombre de séances nécessaires pour chaque patient grâce à la réduction de la toxicité aux tissus sains.

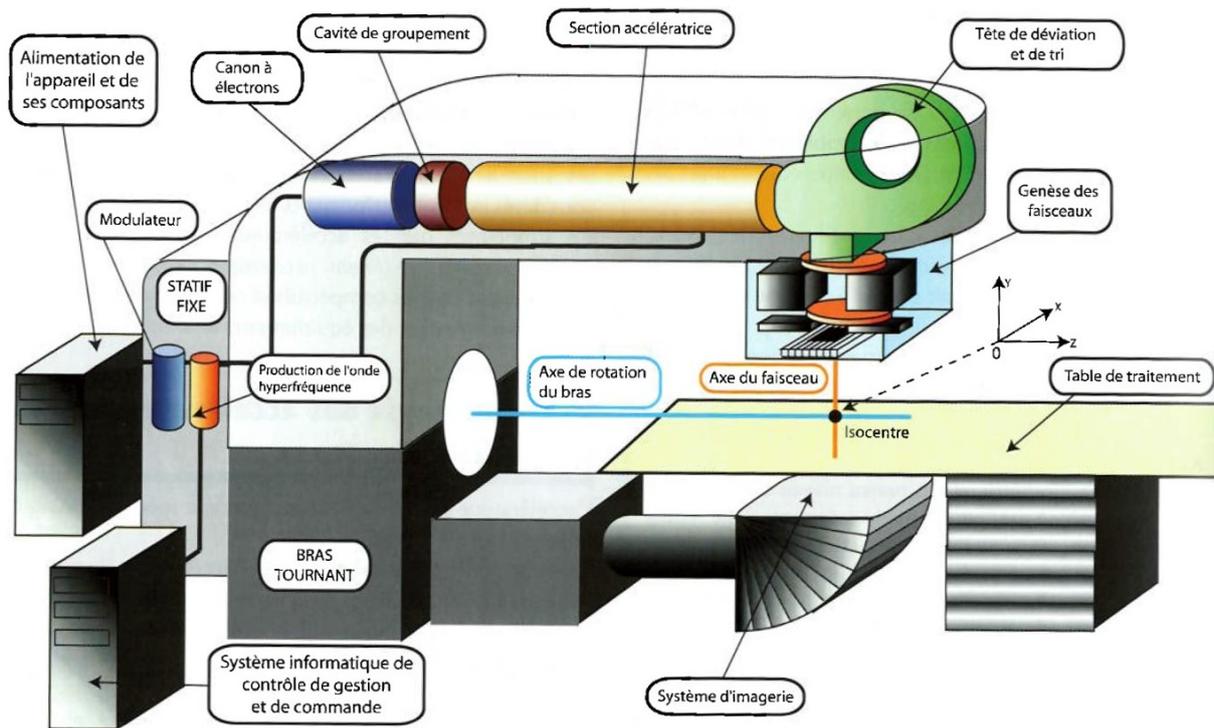


Figure 1.4 – Principaux constituants d'un accélérateur linéaire. Reproduit de [35] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.

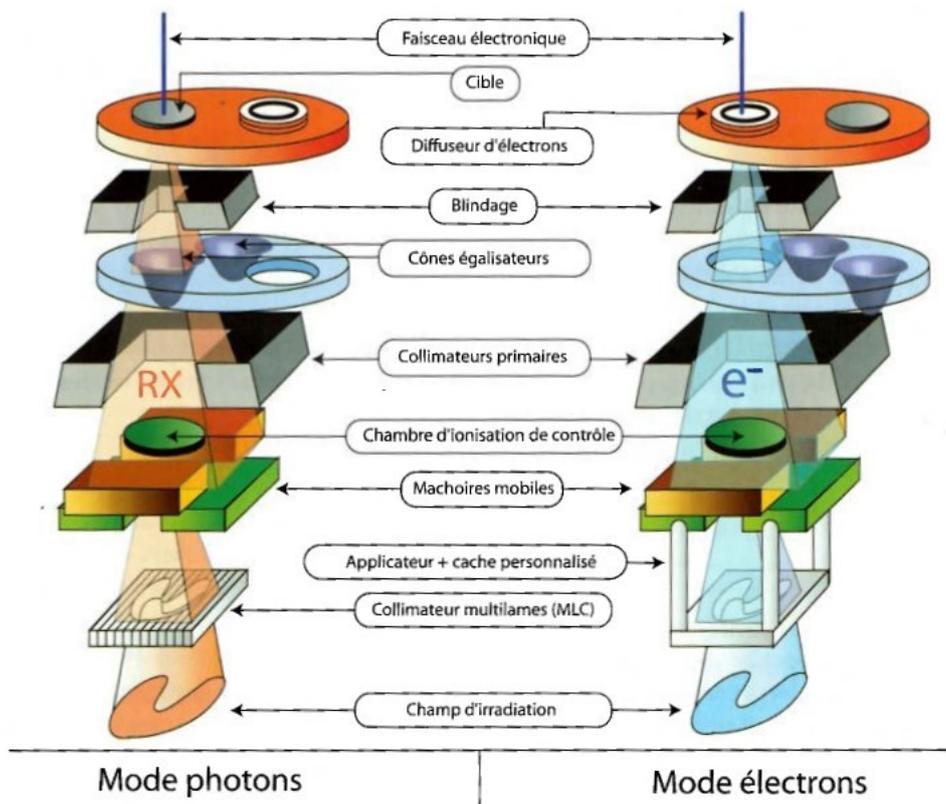


Figure 1.5 – Principaux constituants de la tête d'un accélérateur linéaire. Reproduit de [35] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.

Notons également l'existence d'accélérateurs plus anciens, qui ne sont plus utilisés actuellement en clinique, dont le fonctionnement diffère grandement de ce que nous venons de présenter, comme par exemple le betatron. Un betatron met en œuvre deux électrodes métalliques creuses en forme de demi-disque (appelées Dees) auxquelles des tensions alternatives sont appliquées. Un champ électrique entre les deux cavités est alors créé, et permet l'accélération de particules chargées. Un champ magnétique orthogonal est généré par des électroaimants placés sur et sous les électrodes. Ils permettent aux particules chargées de réaliser une trajectoire en forme de spirale, qui s'étend au fur et à mesure que leur énergie augmente grâce à leur passage dans le champ électrique. Une cible est ensuite utilisée pour générer des photons, de la même façon qu'avec un accélérateur linéaire classique.

## Techniques d'irradiation

Historiquement, les premiers traitements étaient dits conventionnels bidimensionnels, et étaient principalement utilisés dans les années 1960 et 1970. Il consistaient en l'utilisation de photons X d'énergies majoritairement comprises entre 100 keV et 1,25 MeV, obsolètes de nos jours. La radiothérapie bidimensionnelle (2D) est une approche où la planification et la délivrance des doses de rayonnement sont basées sur des images radiographiques en deux dimensions, généralement sous la forme de radiographies (radiographies à plat). Pendant ces irradiations, la profondeur de la tumeur n'était que peu prise en compte, et la forme du faisceau était très approximative.

La Radiothérapie Conformationnelle 3D (RTC-3D) est une technique utilisée par la suite. Cette technique met en œuvre les modalités d'imageries encore connues aujourd'hui, comme le CT ou l'IRM. Elle permet une meilleure délimitation du volume tumoral et présente une toxicité réduite pour les tissus sains par rapport aux traitements 2D [36]. Cette technique avait pour principe de délivrer une dose relativement homogène à l'ensemble du volume tumoral, en adaptant au mieux la forme du faisceau délivré à la tumeur traitée grâce aux MLC [37]. Néanmoins, cette technique se retrouve rapidement limitée lorsque le volume à traiter prenait une "forme de papillon", typiquement pour les traitements de prostate [38]. Elle reste utilisée rarement actuellement.

C'est pour pallier ce problème, entre autres, que les traitements de Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) ont été développés. Les traitements RCMI reposent sur le concept de modulation d'intensité, qui consiste en la modification de la forme et de la fluence du faisceau d'irradiation pendant le traitement, entre deux positions de tirs du bras de l'accélérateur [38]. Ainsi, les traitements RCMI permettent d'obtenir une meilleure couverture de dose des volumes cibles, tout en épargnant mieux les organes sains voisins. Ces traitements entraînent un meilleur contrôle local de la tumeur, et permettent de réduire les toxicités aux organes sains voisins par rapport aux traitements RTC-3D [39]. Cette technique est la plus utilisée actuellement. Parmi les techniques RCMI modernes, on peut différencier deux modes d'irradiation en faisceau stationnaire (ou IMRT pour Intensity-Modulated Radiation Therapy) : le mode statique (step and shoot) où les lames du MLC sont fixes durant le tir pour former ce que l'on appelle un segment, et le mode dynamique (sliding windows) durant lequel les lames du MLC se déplacent de façon continue pour chaque segment. La RCMI rotationnelle (ou VMAT pour Volumetric Modulated Arc Therapy) quant à elle consiste en une modulation de la fluence de façon continue sur les 360° de rotation du bras de l'accélérateur linéaire. On parle dans ce cas-là d'arc et de points de contrôles et non de segments. Les techniques actuelles utilisent des photons issus de hautes tensions comprises entre 6 MV et 25 MV.

Finalement, notons l'existence de traitements de stéréo-radiothérapie qui consistent en l'utilisation de très petits faisceaux, associés à des délivrances de doses très élevées par fraction, souvent utilisée pour des pathologies cérébrales (comme le CyberKnife décrit précédemment).

L'amélioration des techniques de traitement en radiothérapie externe permet actuellement, en particulier grâce à la modulation d'intensité ou aux techniques stéréotaxiques, une délivrance précise de la dose aux volumes cibles, tout en minimisant les toxicités aux organes sains voisins [40, 41]. Cette évolution technologique a permis une augmentation significative de la survie globale pour une grande majorité de pathologies cancéreuses [42].

### **1.2.5 . Indice de qualité des faisceaux**

En imagerie et en radiothérapie, on caractérise un faisceau avec un indice de qualité. Selon le protocole IAEA TRS-398 [43], on définit l'indice de qualité pour les faisceaux de 1 MeV et plus comme le rapport entre la dose mesurée à 20 cm de profondeur et la dose mesurée à 10 cm de profondeur, dans les conditions de référence mentionnées par ce même protocole. Pour les faisceaux de plus faibles énergies, l'indice de qualité est définie comme l'épaisseur nécessaire pour réduire de moitié la dose déposée. C'est ce que l'on appelle la Couche de Demi-Atténuation (CDA).

### **1.2.6 . Exploitation numérique en radiothérapie**

En imagerie médicale, les données acquises sont stockées en format DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine). Ce format inclut les images réalisées ainsi que des métadonnées cliniques et techniques, propres au patient et à la machine utilisée. Les TPS utilisés en radiothérapie exploitent ce format de données, et produisent, après l'établissement du plan de traitement, des nouvelles données toujours en format DICOM décrivant l'agencement des faisceaux (RT Plan), les différentes structures contourées (RT Struct) et la distribution de dose calculée (RT Dose).

## **1.3 . L'intelligence artificielle**

### **1.3.1 . L'histoire de l'intelligence artificielle**

L'Intelligence Artificielle (IA) est un terme général théorisé à partir des années 50 [44], qui désigne toutes les approches informatiques ayant pour objectif d'imiter le comportement humain confronté à certaines tâches. L'engouement initial pour cette thématique de recherche s'est dissipé vers la fin des années 80. Les chercheurs se trouvaient alors confrontés à de multiples limitations : la mise en œuvre laborieuse d'algorithmes, qui étaient pourtant restreints en termes de paramètres ; des résultats peu significativement supérieurs à ceux des approches classiques ; et enfin, l'effet 'boîte-noire', qui représente la difficulté d'interpréter les processus logiques de l'algorithme. Ce n'est qu'à partir des années 2010 que l'on constate un renouveau d'intérêt pour ce domaine de recherche. Ceci s'explique en grande partie par deux facteurs clefs. D'une part, l'accès à des volumes massifs de données a ouvert la voie au développement d'algorithmes capables de s'attaquer à des tâches jusqu'alors inédites. D'autre part, les avancées technologiques dans la puissance de calcul des processeurs et des cartes graphiques ont joué un rôle déterminant dans cette évolution. On peut également noter que l'accès de plus en plus facile à des serveurs de calculs à distance rend le développement d'outils d'IA plus accessible. On observe finalement que cet outil n'est plus exclusif à des équipes de recherche spécialisées, mais se démocratise à un public non-spécialiste via des outils sous navigateurs qui ne nécessitent aucune connaissance technique [45].

## Les différents algorithmes en IA

L'IA englobe un grand nombre de techniques variées, toutes ayant des cadres d'applications différents.

Citons par exemple les systèmes experts qui simulent le raisonnement humain dans un domaine spécifique en utilisant une base de données structurée et des règles logiques préétablies. Ces règles sont définies par des experts humains et permettent au système expert de déduire des conclusions logiques en fonction des informations fournies. Ainsi, le système expert peut résoudre des problèmes complexes en appliquant des règles de manière cohérente et systématique, tout en reproduisant un raisonnement d'un expert humain. Ces systèmes ont été largement utilisés dans des domaines où l'expertise humaine est primordiale, comme la médecine, le diagnostic de pannes industrielles et la prise de décisions complexes.

D'un autre côté, les algorithmes de Machine Learning (ML) reposent sur le principe de l'apprentissage automatique (voir section suivante). Plutôt que de programmer explicitement des règles, le ML utilise des modèles mathématiques et statistiques pour apprendre à partir de données. Ces modèles peuvent être entraînés sur de grandes quantités de données pour identifier des motifs, des relations et des caractéristiques cachées. L'apprentissage automatique permet aux algorithmes d'ajuster leurs paramètres en fonction des données d'entraînement de façon autonome, et d'appliquer ensuite ces modèles à de nouvelles données pour effectuer des tâches telles que la classification, la prédiction ou la génération automatique. Cette approche a conduit à des avancées significatives dans des domaines tels que la reconnaissance d'images, la traduction automatique et la prédiction de tendances, en exploitant les vastes quantités de données disponibles de nos jours.

Les algorithmes d'apprentissage profond (ou de Deep Learning) se démarquent au sein des méthodes ML par leur architecture multicouche qui introduit une non-linéarité grâce à des transformations mathématiques successives elles-mêmes non linéaires. Cette organisation en couches permet aux modèles de capter des niveaux de complexité croissants, passant de caractéristiques simples à des représentations abstraites plus significatives. Les réseaux de neurones profonds tirent parti de cette structure pour apprendre automatiquement des caractéristiques pertinentes à partir des données brutes, réduisant la nécessité d'une sélection de caractéristiques manuelle.

L'IA présente un grand intérêt par rapport à des méthodes analytiques plus classiques car elle permet le traitement d'un très grand nombre de données, la compréhension de motifs complexes non linéaires entre des données et l'extraction d'un signal qu'une approche linéaire serait incapable d'appréhender [46]. Nous avons mis en œuvre dans ce travail de thèse exclusivement des approches DL, et nous nous focaliserons dessus dans la suite de ce manuscrit.

### 1.3.2 . Entraînements des réseaux de neurones et hyperparamètres associés

#### Les différentes approches d'entraînements des réseaux de neurones

Les algorithmes d'apprentissage automatique de type Deep Learning (DL) ont la capacité d'apprendre à partir de données fournies, c'est-à-dire d'améliorer leur performance à résoudre une tâche itérativement. C'est pourquoi une étape d'entraînement est nécessaire dans le développement d'un algorithme de DL. L'entraînement de ce dernier peut se faire de manière supervisée ou non supervisée. Dans le cas d'un entraînement supervisé, il est nécessaire d'avoir une base de données contenant des données labelisées. Chaque donnée d'entrée est associée à une donnée "vérité terrain", qui représente ce que l'algorithme doit prédire. Une métrique

mathématique représentant l'erreur entre le résultat de l'algorithme et la vérité est calculée systématiquement après chaque résultat produit, c'est ce que l'on appelle la fonction de coût. Lors de l'apprentissage de l'algorithme, ses paramètres internes sont ajustés par descente de gradient par exemple afin de minimiser la fonction de coût différentiable itération après itération. Cela permet ainsi à l'algorithme de converger vers un résultat de plus en plus proche de la tâche souhaitée. La figure 1.6 schématise le principe d'entraînement supervisé d'un réseau de neurones en Deep Learning.

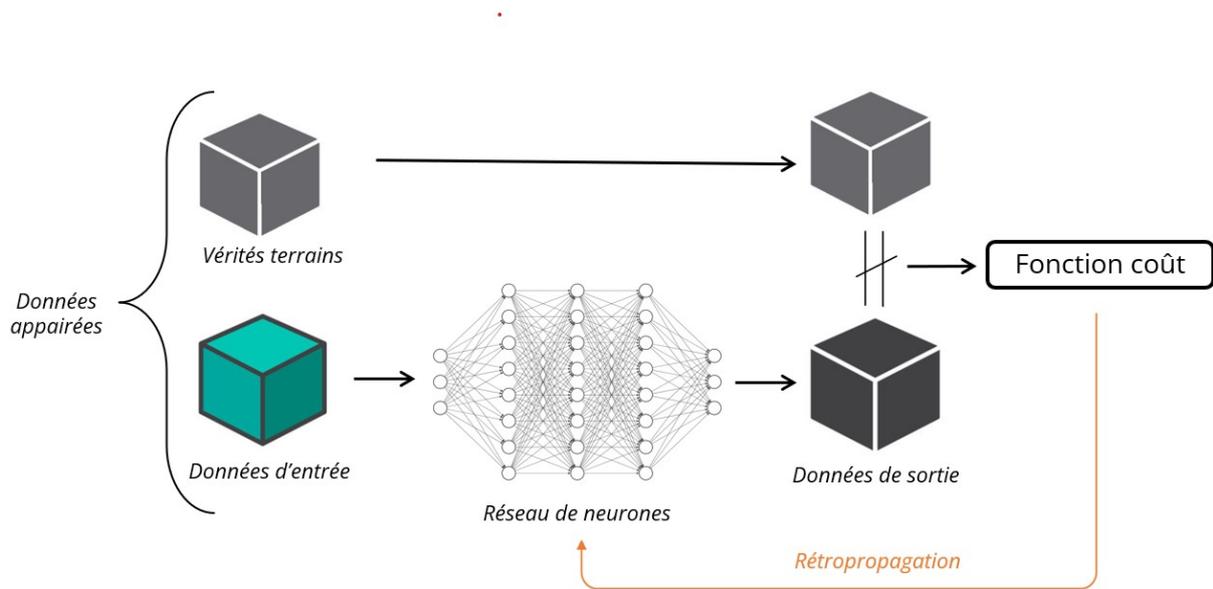


Figure 1.6 – Principe d'apprentissage supervisé d'un réseau de neurones.

A contrario, une approche non-supervisée repose sur des techniques qui permettent à l'algorithme d'extraire des structures ou des motifs significatifs à partir des données sans avoir de vérité terrain préalablement définie. La notion de fonction de coût est dans ce cas-là moins explicite. Finalement, notons tout de même l'existence d'apprentissage faiblement supervisé ou semi-supervisé, où la vérité terrain existe, mais est partielle ou limitée.

## Utilisation de la base de données et optimisation des hyperparamètres

Lors d'un entraînement en DL, les données d'entrée vont être utilisées non pas individuellement, mais par lot (ou *batch* en anglais). Cette stratégie classique permet d'accélérer le processus d'apprentissage, et de tirer parti de la parallélisation matérielle lorsque par exemple plusieurs cartes graphiques sont disponibles. La taille de lot utilisée dépend de la taille des données d'entrée, et de la quantité de Video Random-Access Memory (VRAM) disponible. Tout au long de la phase d'entraînement, les données sont exposées de manière répétée au réseau de neurones. Le terme "epoch" fait référence au nombre de fois où l'algorithme parcourt l'ensemble complet de données d'entraînement. En somme, une epoch correspond à un cycle complet du réseau sur l'ensemble des données fournies.

Lors de l'entraînement d'un algorithme d'apprentissage automatique en DL, il convient d'utiliser uniquement une partie de la base de données pour l'entraînement des paramètres du modèle. Des paramètres extérieurs au modèle caractérisent l'entraînement ou l'architecture du modèle. Ce sont les hyperparamètres. Nous pouvons citer comme par exemple le taux d'apprentissage, qui régit la vitesse à laquelle le réseau de neurones met à jour ses paramètres pendant l'entraînement, ou encore la taille du batch de données utilisée pendant l'entraînement.

Ces hyperparamètres doivent également être optimisés dans le but d'obtenir les meilleures performances possibles. Ainsi, un sous-ensemble de la base de données est gardé dans ce but, c'est ce qu'on appelle l'étape de validation. Finalement, après avoir optimisé paramètres et hyperparamètres, un sous-ensemble de la base de données, gardé en réserve dans cet unique but, est utilisé pour tester les performances de l'algorithme sur des données inédites. Cela permet d'identifier des problèmes potentiels, comme du sur-apprentissage, liées à la notion de robustesse du modèle entraîné. C'est ce que l'on appelle l'étape de test. Le sur-apprentissage s'observe quand un modèle s'ajuste excessivement aux données d'entraînement et perd sa capacité à généraliser efficacement sur de nouvelles données. La notion de robustesse est ainsi la capacité d'un réseau de neurones à obtenir d'aussi bonnes performances sur des données inconnues que connues.

### 1.3.3 . Les composants et la structure des réseaux de neurones

Dans le travail mis en œuvre pendant mon doctorat, nous avons principalement utilisé des réseaux de neurones convolutifs. Ainsi, il convient de rappeler brièvement des notions fondamentales à leur sujet.

- **Le neurone** est la brique fondamentale du réseau de neurones. Il reçoit des données représentées par des valeurs numériques, pondérées par des poids ( $w_i$ ). Ces poids permettent de donner plus ou moins d'importance à certaines données d'entrée. Une somme pondérée est ensuite réalisée, et passe le résultat obtenu à travers une fonction d'activation, qui va permettre la transmission ou non de l'information produite dans le reste du réseau de neurones. Nous pouvons citer comme fonction d'activation très utilisée la fonction Rectified Linear Unit (ReLU). Cette fonction a pour rôle d'appliquer un filtre en sortie de couche. Elle autorise le passage des valeurs positives vers les couches subséquentes tout en bloquant les valeurs négatives. En utilisant ce filtre, le modèle peut se focaliser exclusivement sur des caractéristiques spécifiques des données, éliminant ainsi les autres. La fonction d'activation est nécessairement une fonction non-linéaire. Ces fonctions sont responsables de l'introduction de la notion de non-linéarité dans le réseau de neurones.

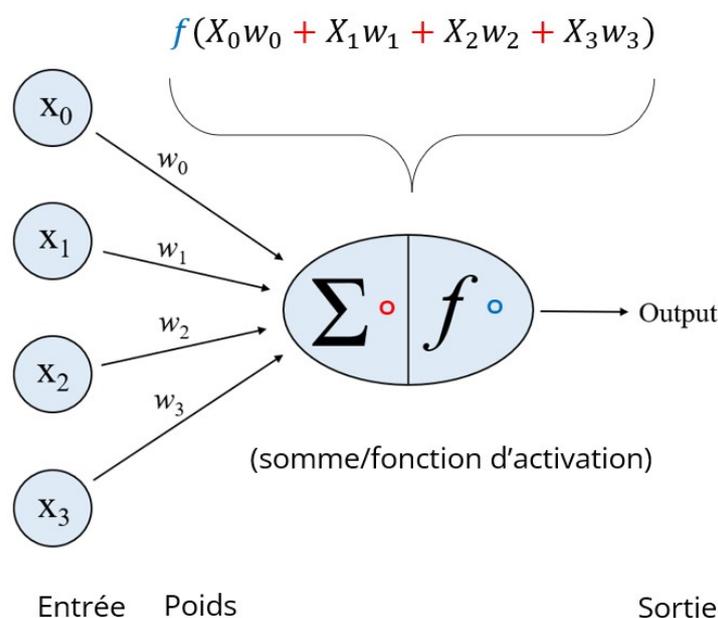


Figure 1.7 – Neurone ou perceptron, et détail des opérations mathématiques

- **Le réseau de neurones totalement connectés** a été historiquement une des premières propositions de réseau de neurones. Il est constitué uniquement de neurones, structurés en couches, connectées les unes aux autres. La première couche (la couche d'entrée) a pour but de propager les données d'entrée dans l'algorithme sans les transformer. Ce sont les couches internes (les couches cachées) qui effectuent les modifications sur les données d'entrées grâce aux opérations précédemment décrites. La dernière couche du réseau (couche de sortie) fournit les prédictions ou les résultats du modèle. La fonction d'activation utilisée dans la couche de sortie dépend du type de problème que le réseau tente de résoudre.

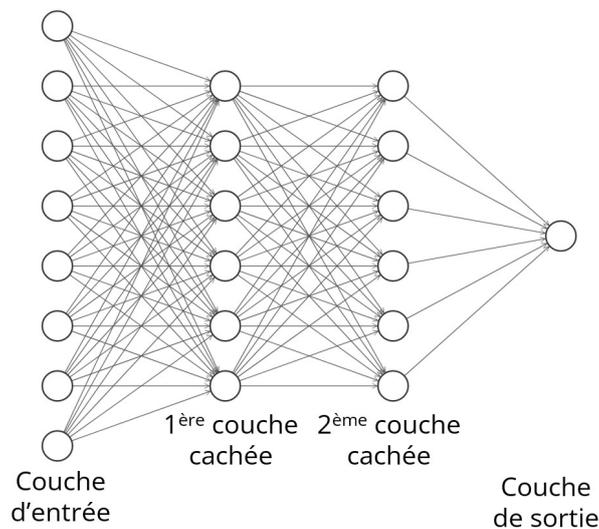


Figure 1.8 – Exemple de réseau de neurones totalement connectés

- **Le réseau de neurones totalement convolutif** est une solution proposée pour résoudre les problèmes liés à l'augmentation importante des paramètres d'apprentissage dans les réseaux de neurones totalement connectés lorsque les dimensions des données d'entrée augmentent. Cette architecture se fonde sur l'utilisation de couches convolutives, partageant des poids pour extraire des caractéristiques spatiales, permettant ainsi une meilleure gestion de la complexité des données et une amélioration de la capacité de généralisation du modèle. En effet, avec des données d'entrée de plus en plus grandes, comme des images en 3D, le nombre de paramètres à entraîner devient trop important pour les ressources disponibles, notamment la VRAM. Ainsi, l'utilisation de couches de convolution est introduite. Ces couches permettent de capturer des motifs locaux et de préserver la structure spatiale des données, tout en réduisant le nombre de paramètres d'apprentissage nécessaires. Une couche de convolution est constituée d'un ensemble de filtres ou de noyaux de convolution qui sont appliqués aux données. L'opération de convolution elle-même consiste en une multiplication élément par élément suivie d'une somme. Ce sont les poids du noyau de convolution qui sont les paramètres d'apprentissage du réseau de neurones avec cette approche.

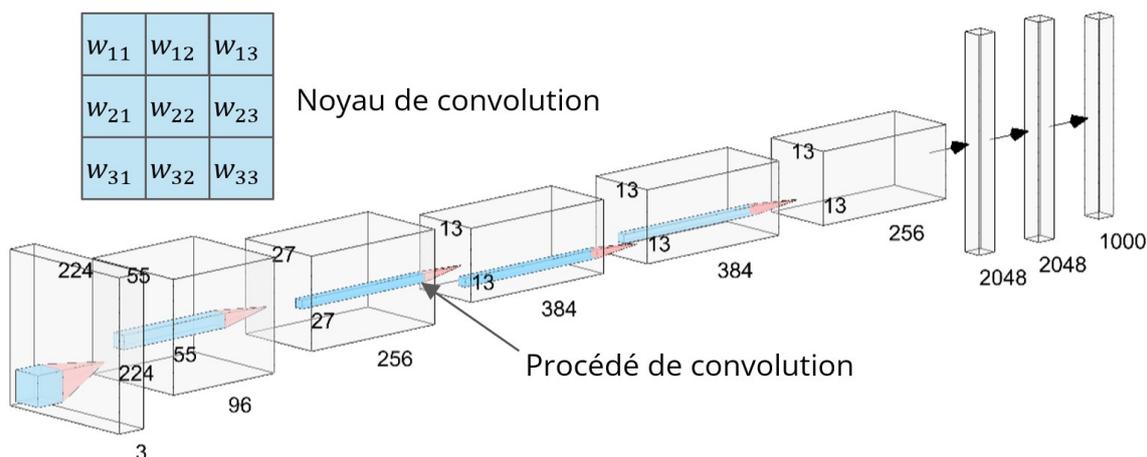


Figure 1.9 – Exemple de réseau de neurones totalement convolutif

Notons toutefois l'existence de réseaux de neurones qui possèdent à la fois des couches de neurones totalement connectés, ainsi que des procédés de convolution (comme le réseau Visual Geometry Group (VGG)).

#### 1.3.4 . Application en imagerie et radiothérapie

L'utilisation de l'IA dans les domaines de la radiothérapie et de l'imagerie médicale est devenue très répandue [47, 48]. Ces domaines de recherche se prêtent particulièrement aux solutions offertes par l'IA. En effet, les données systématiquement recueillies lors de la prise en charge et du suivi du patient, telles que les acquisitions d'imagerie, offrent un accès à des bases de données compatibles avec l'application de techniques d'IA, comme par exemple l'apprentissage d'un réseau de neurones en DL. En outre, les questions de recherche soulevées sont particulièrement adaptées aux capacités d'outils d'IA. On peut citer la prédiction ou la caractérisation de pathologies telles que les tumeurs malignes ou les anomalies structurelles (lésions ou malformations congénitales), la prédiction de diverses caractéristiques médicales essentielles comme la réponse aux traitements ou le pronostic des patients, ou encore la production d'outils permettant d'accélérer les processus d'acquisition et de reconstruction d'images (CT par exemple), optimisant ainsi le flux de travail en imagerie et en radiothérapie [49].

Nous pouvons également citer par exemple l'approche radiomique, qui consiste premièrement en l'extraction de caractéristiques quantifiant des propriétés de textures, de formes et d'intensités des régions d'intérêt des images. Ensuite, ces caractéristiques sont sélectionnées puis utilisées dans des algorithmes de ML permettant d'extraire un signal associé à une prédiction médicalement pertinente et inaccessible autrement, telles que le stade d'une maladie, la réponse à un traitement spécifique ou le pronostic d'un patient [50, 51].

Bien que les outils d'IA soient de plus en plus utilisés dans la routine clinique en radiothérapie, un grand travail reste à réaliser pour une démocratisation de ces outils à toutes les étapes de la prise en charge des patients. En effet, parmi tous les types de recherches effectuées, on peut noter que finalement l'implémentation dans des outils cliniques en radiothérapie ne s'est faite que pour 3 objectifs : la segmentation automatique [52], la planification de traitement automatique [53] et la génération d'images CT synthétiques à partir d'images IRM [54]. L'implémentation clinique de solutions IA n'est pas chose aisée. Il y a d'une part une inertie législative qui encadre l'utilisation des outils d'IA pour une application en clinique. À l'échelle européenne, nous pouvons citer le "Artificial Intelligence Act" datant de juin 2023 qui vise à fournir un cadre réglementaire pour la mise au marché d'outils d'IA, se focalisant sur des questions de sécurité, de

santé et de droits fondamentaux. La routine clinique actuelle et ses contraintes ne permettent pas l'utilisation d'emblée de tous les outils développés. Il est déjà évident qu'un outil développé pour une application en clinique se doit de s'intégrer facilement dans la routine actuelle, sans nécessiter de difficultés ralentissant significativement la prise en charge. Finalement, un certain nombre de facteurs inhérents aux méthodes d'IA et de DL limitent actuellement leur application en routine clinique. D'une part, la difficulté d'interprétabilité, surtout des méthodes DL est un premier frein. On remarque également un manque de méthodes internationalement reconnues pour réaliser la mise en service de certains outils d'IA. Nous notons que ce besoin est compris par la majorité des acteurs du milieu, et remarquons que différents groupes de travail discutant de ces questions existent (comme par exemple de la conférence ESTRO concernant les CT synthétiques générés à partir d'images IRM par DL). Finalement la question complexe des incertitudes associées aux prédictions d'un réseau de neurones nécessite également une considération majeure [55].

Il est possible de résumer en quatre points les caractéristiques que des outils d'IA doivent remplir pour une potentielle intégration dans des outils cliniques : une prédiction juste et précise, une prédiction robuste (maintenant de bonnes performances face à des variations et des perturbations dans les données), une application pratique (s'intégrant facilement dans la routine clinique actuelle) et une exécution rapide. L'outil doit donc atteindre des performances à l'état de l'art, aussi bien pour des données connues que pour des données inconnues, tout en maintenant un temps de calcul réduit. Finalement, l'outil doit être facilement intégrable, ce qui signifie que son utilisation ne doit pas rajouter de la lourdeur à la routine clinique, en ne nécessitant par exemple pour son application que des données qui sont déjà facilement disponibles et exploitables. Nous définissons la justesse comme la proximité d'une estimation par rapport à la valeur réelle, la précision comme la proximité des estimations les unes par rapport aux autres, et l'exactitude comme une estimation à la fois juste et précise.

# Chapitre 2

## La dose à distance

### Sommaire

---

2.1	Introduction à la dose à distance . . . . .	44
2.1.1	Définition . . . . .	44
2.1.2	Histoire et évolution des concepts physiques de la dose à distance	44
2.1.3	Dépendances de la dose à distance . . . . .	45
2.2	Les effets iatrogènes des faibles doses délivrées en dehors du champ de traitement . . . . .	46
2.2.1	Faibles doses et système immunitaire . . . . .	46
2.2.2	Faibles doses et cancers radio-induits . . . . .	48
2.2.3	Évaluation de la dose à distance en routine clinique . . . . .	49
2.3	État actuel des outils développés et compatibilité avec la routine clinique .	50
2.3.1	Approches par simulation Monte-Carlo . . . . .	51
2.3.2	Approches par méthode analytique . . . . .	52
2.4	Revue exhaustive de la littérature sur les modèles analytiques pour le calcul de la dose hors-champ en radiothérapie externe par faisceau de photons .	52
2.4.1	Matériels et méthodes . . . . .	52
2.4.2	Résultats . . . . .	53
2.4.3	Dispositifs expérimentaux . . . . .	56
2.4.4	Modèles mono-compartimentaux . . . . .	57
2.4.5	Modèles multi-compartimentaux . . . . .	58
2.4.6	Évaluation des performances des modèles et intercomparabilité . .	61
2.4.7	Méthodes analytiques et utilisation clinique - discussion . . . . .	63
2.4.8	Communications . . . . .	65

---

Ce chapitre présente les notions physiques associées à la distribution de la dose en dehors du champ d'irradiation et les effets connus et en questionnement des faibles doses sur le système immunitaire et sur la probabilité d'apparition des cancers radio-induits. Finalement, une revue exhaustive de la littérature concernant les méthodes analytiques d'estimation de la dose à distance est présentée et discutée sous le prisme d'une utilisation en routine clinique. Ce chapitre se fonde principalement sur un article intitulé "**Analytical models for external photon beam radiotherapy out-of-field dose calculation : a scoping review**" publié dans *Frontiers in oncology* en mai 2023 [19].

## 2.1 . Introduction à la dose à distance

### 2.1.1 . Définition

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux doses délivrées en dehors du champ d'irradiation par les photons de haute énergie (appelées doses hors-champ ou doses à distance). Il n'existe pas de consensus international pour leur définition. Néanmoins, nous pouvons retenir celle majoritairement utilisée : ce sont les doses délivrées au-delà de l'isodose 5% [56, 9, 57, 58, 59, 16], bien que d'autres définitions soient utilisées comme l'isodose 50 % [60, 61, 17]. Par conséquent, la notion de faible dose déposée au-delà du champ d'irradiation est relative à la dose délivrée, et ainsi des valeurs de doses de quelques Gy peuvent être considérées comme faibles. Des valeurs de doses allant du mGy au Gy peuvent être observées dans une carte de dose hors-champ.

### 2.1.2 . Histoire et évolution des concepts physiques de la dose à distance

L'évaluation de la dose à distance est un domaine de recherche actif en physique de la radiothérapie depuis les années 1980. Des premières publications sporadiques ont néanmoins été publiées à partir du début des années 40. Par exemple, en 1941, Clarkson [62] s'intéressait déjà à calculer la dose en tout point du volume recevant le rayonnement (direct ou indirect) d'un faisceau de photons. Il décomposa ainsi la dose au sein du champ d'irradiation en deux composantes : la dose due au rayonnement primaire et la dose due au rayonnement secondaire. Les doses dues aux rayonnements primaire et secondaire étaient définies respectivement comme la dose délivrée par un champ circulaire théorique de rayon zéro et la dose supplémentaire due à l'augmentation du rayon du champ.

Ensuite, au début des années 1980, le groupe de Kase [63] adapta les notions de rayonnements primaire et secondaire pour les appliquer à la dose en dehors du champ de traitement. Selon Kase, la dose primaire est limitée à l'intérieur du champ de traitement tandis que le rayonnement secondaire peut être décomposé en trois éléments principaux distincts : **la diffusion du patient** correspondant aux particules qui ont déjà interagi une fois dans le champ de traitement et sont diffusées; **le diffusé tête** (ou diffusion du collimateur), correspondant aux particules qui ont déjà interagi une fois dans la tête de l'accélérateur et sont diffusées; et enfin, **le rayonnement de fuite**, qui correspond aux particules primaires traversant les composants de la tête de l'accélérateur (comme les collimateurs ou mâchoires) sans interagir, pour finalement déposer leur énergie en dehors du champ de traitement. La figure 2.1 présente un schéma de la décomposition de la dose à distance selon Kase. Lonski et al. ont démontré que les deux principales sources de fuite étaient la fuite par la tête de l'accélérateur et la fuite du guide du faisceau d'électrons [64]. Kase étudia également l'influence de la composante de diffusion provenant de la salle et a conclu que cette composante était négligeable par rapport aux trois autres [63, 65]. McParland et al. ont également indiqué que la contribution maximale de la diffusion dans la pièce est significativement inférieure aux autres composantes de la dose à distance [66]. Pour les accélérateurs linéaires médicaux fonctionnant au-dessus de 10 MV, il est nécessaire de considérer en plus une composante de dose de neutrons provenant de réactions de type  $(\gamma, n)$  [67, 68].

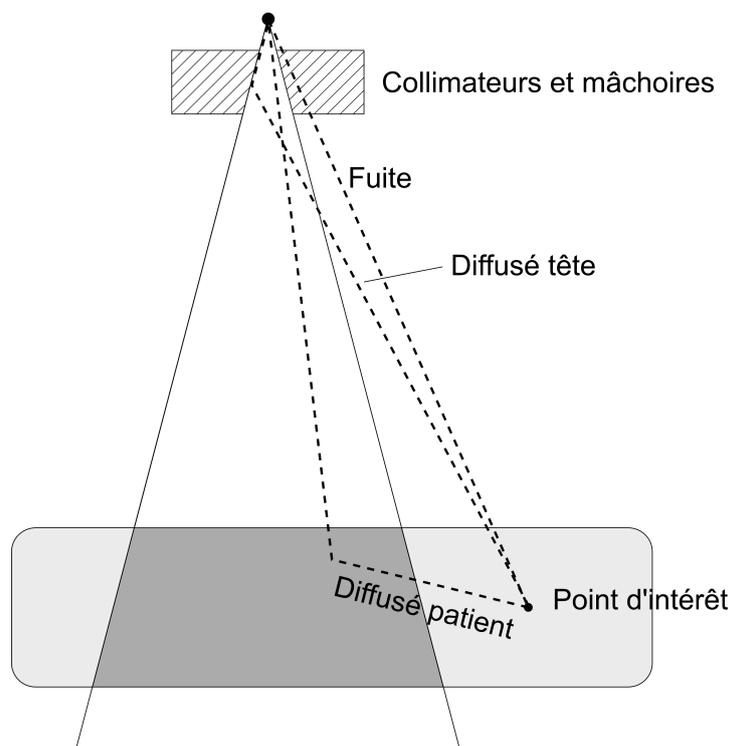


Figure 2.1 – Composantes de la dose secondaire pour un point d'intérêt situé en dehors du champ de traitement (inspiré de [63])

### 2.1.3 . Dépendances de la dose à distance

Alors que les composantes diffusé tête et diffusé patient sont les composantes majoritaires à proximité du champ d'irradiation, c'est la composante de fuite qui est majoritaire dans les zones plus éloignées (au-delà de 40 cm) [63, 69, 70]. La littérature nous permet d'appréhender les dépendances de la dose à distance et de ses composantes en fonction de différents paramètres du traitement :

- **Dose délivrée** : assez logiquement, la dose à distance globale augmente avec la dose délivrée
- **Taille de champ** : lorsque la taille de champ augmente, on observe une augmentation significative de la contribution de la composante diffusée patient.
- **Profondeur** : même si les variations des composantes sont moins claires en fonction de la profondeur, quelques observations se dégagent tout de même. Vers les zones proches des bords du champ d'irradiation, la dose à distance totale augmente avec la profondeur, car plus de volume diffusant peut contribuer. La dose à distance totale décroît ensuite rapidement à cause de l'atténuation dans l'eau [63, 65], mais la dépendance avec la profondeur reste très faible [71].
- **Énergie** : pour la question de la dépendance en énergie, la littérature est encore moins consensuelle. Alors que certains observent une dépendance énergétique de la dose à distance totale issue des photons [72], le consensus actuel serait que cette dernière soit plutôt minimale [71], ou alors ne serait observable que dans les zones éloignées du champ où la fuite est la composante majoritaire [63]. La question de la part de chacune des trois composantes dans la dose hors-champ totale en fonction de l'énergie des photons incidents a également été étudiée, donnant des indications contraires avec les précédents

articles cités [71]. La part relative de la composante de diffusion du patient dans la dose à distance totale se voit augmenter lorsque l'énergie augmente, alors que c'est l'inverse pour la composante diffusé tête. La part relative de la composante de fuite se voit plutôt inchangée avec l'énergie [73]. Notons par contre que la composante de la dose hors-champ liée aux neutrons créés à haute énergie est quant à elle fortement dépendante de l'énergie (augmentant quand l'énergie augmente) [71]. En conclusion, la question de la dépendance en énergie n'est pas évidente parce que le spectre énergétique des particules présentes, bien qu'assez connu dans le champ, reste complexe à définir dans les zones éloignées du champ de traitement. Nous pouvons néanmoins citer [74] qui, grâce à des simulations MC, ont montré que l'énergie moyenne pour des faisceaux de photons primaires entre 6 et 15 MV est d'environ 400 keV dans les régions périphériques.

Même s'il est possible de limiter certaines composantes de cette dose résiduelle en dehors du volume de traitement (notamment en utilisant des blindages pour diminuer la composante de fuite), il est impossible de les rendre nulles [75]. Finalement, il est important de mentionner que les trois composantes de la dose à distance déposent nécessairement de la dose également dans le champ de traitement, bien que cela soit négligeable en comparaison avec la dose primaire délivrée dans cette zone.

## **2.2 . Les effets iatrogènes des faibles doses délivrées en dehors du champ de traitement**

À ce jour, il existe un grand nombre de preuves scientifiques sur les effets déterministes des fortes doses [76]. En revanche, les effets des faibles (< 2 Gy) et très faibles doses (< 150 mGy) de rayonnements ionisants ne sont toujours pas clairs.

### **2.2.1 . Faibles doses et système immunitaire**

Le système immunitaire regroupe les moyens mis en œuvre par le corps humain dans le but de détecter les cellules anormales (comme les bactéries, les virus ou les cellules tumorales) et de les détruire. La réponse immunitaire peut être divisée en deux grands modes d'actions. La réponse innée, qui est la première ligne de défense du corps contre les agents pathogènes. Cette réponse est immédiate et non-spécifique au pathogène, et met en œuvre des cellules phagocytaires (pouvant ingérer et détruire des cellules pathogènes) et des substances antimicrobiennes. La réponse immunitaire adaptative, quant à elle, se développe au fil du temps et est spécifique à un agent pathogène en particulier. Elle nécessite une exposition préalable à cet agent, et possède des moyens d'identification des pathogènes présents. Cette réponse est plus lente mais plus spécifique. Elle met en œuvre typiquement les lymphocytes T et B.

Premièrement, un nombre croissant de preuves scientifiques révèlent des effets potentiels des faibles doses induites par les radiations sur les réponses générales immunitaires innées et adaptatives [77, 78, 7]. Nous pouvons citer qu'un vieillissement accéléré du système immunitaire, ainsi qu'une atténuation de l'immunité médiée par les lymphocytes T (vecteur de la réponse immunitaire adaptative) et une diminution de la fonction myéloïde (des cellules immunitaires issues de la moelle osseuse) étaient observées pour les survivants de la bombe A irradiés à des faibles doses [79, 77].

D'autre part, les conclusions de Pacini et al. ont révélé une augmentation des troubles thyroïdiens auto-immuns quelques années après l'accident de Tchernobyl pour les populations faiblement irradiées [80].

Finalement, un des effets secondaires couramment observés chez les patients traités par radiothérapie est l'apparition d'une lymphopénie radio-induite, qui se caractérise par une baisse significative de la quantité de lymphocytes circulant dans le sang après l'irradiation [81]. De nombreuses études tendent à montrer qu'une lymphopénie sévère faisant suite à un traitement de radiothérapie est un facteur de mauvais pronostic pour la survie globale (ou OS pour Overall Survival) et la survie sans progression (ou PFS pour Progression Free Survival) pour plusieurs localisations [82, 83, 84, 85], incluant notamment les cancers du poumon non à petites cellules [86], les glioblastomes, les cancers du pancréas et les cancers de l'œsophage [87]. Cependant, les mécanismes sous-jacents causant cette toxicité hématologique et impactant sa sévérité et à sa durée sont encore mal connus. L'effet de la dose hors-champ sur les cellules immunitaires, et notamment les doses reçues par les organes lymphoïdes et myéloïdes en dehors du champ d'irradiation, pourrait être une voie d'étude pour la compréhension de la lymphopénie radio-induite, et plus généralement des effets iatrogènes de la radiothérapie sur la réponse immunitaire [88]. En effet, les cellules immunitaires, et en particulier les lymphocytes, font partie des cellules les plus radiosensibles du corps humain. Plusieurs études in vitro mettent en évidence une DL50 (dose induisant 50 % de mort cellulaire) d'environ 2 Gy pour les lymphocytes circulant dans le sang périphérique [89]. En outre, dans une étude in vivo [90] sur la radiosensibilité de différentes sous-populations de cellules immunitaires, un taux significatif d'apoptose (mort cellulaire programmée) a été rapporté avec des doses absorbées de seulement 0,125 Gy. Plus important encore, dans la gamme de doses étudiées, les auteurs n'ont pas observé de seuil de dose inférieur sans effet sur les cellules, notamment pour les lymphocytes T et B, qui semblent avoir un programme d'apoptose prêt à s'activer même à de faibles doses, en faveur du modèle LNT (pour Linear No-Threshold), postulant que les rayonnements ionisants peuvent avoir un effet dès les plus faibles doses absorbées. En parallèle, il a été montré que la radiosensibilité des cellules immunitaires est fortement influencée par l'environnement dans lequel elles se trouvent [91]. Ainsi, les lymphocytes circulant dans le sang périphérique et ceux stockés dans les ganglions lymphatiques ou la rate (qui sont des organes lymphoïdes secondaires) semblent avoir une radiosensibilité significativement plus élevée par rapport à d'autres localisations. Tous ces éléments semblent corroborer l'hypothèse selon laquelle de faibles doses au sang circulant et aux organes lymphoïdes pourraient avoir un effet significatif sur le fonctionnement du système immunitaire et sur le développement d'une lymphopénie radio-induite (figure 2.2).

De nos jours, l'effet délétère des faibles doses sur le système immunitaire revêt une importance croissante, surtout avec l'émergence de l'immunothérapie comme approche prometteuse dans la lutte contre le cancer. L'immunothérapie est un traitement en plein essor depuis 2010, qui exploite le système immunitaire du patient comme outil thérapeutique [92]. Son objectif est de stimuler la réponse immunitaire afin faire détecter et détruire les cellules tumorales, et également de transformer les tumeurs "froides" (non infiltrées par les cellules immunitaires) en tumeurs "chaudes" (infiltrées par ces cellules). Cette problématique est liée de près à la capacité qu'ont les cellules tumorales à inhiber la réponse immunitaire, et ainsi à éviter leur identification et destruction par les cellules immunitaires. Différentes stratégies de contournement ont ainsi été développées, comme par exemple via les récepteurs inhibiteurs des lymphocytes T CTLA-4 (pour les immunothérapies de 1<sup>ère</sup> génération), ou PD-1 (pour les immunothérapies de 2<sup>ème</sup> génération). Néanmoins, seuls 20 à 40 % des patients répondent à l'immunothérapie, alors que ce traitement peut déclencher des effets secondaires immunitaires graves [93]. Alors que l'on explore les traitements de radio-immunothérapie concomitants, il devient crucial de prendre en compte l'impact des faibles doses de radiations sur la réponse immunitaire du patient.

### **2.2.2 . Faibles doses et cancers radio-induits**

La question de l'impact des faibles doses déposées en dehors du champ d'irradiation sur la probabilité d'apparition de cancers radio-induits fait débat. Un cancer radio-induit est un cancer qui se développe à la suite d'une irradiation. L'endommagement des brins d'ADN des cellules irradiées peut entraîner des mutations qui peuvent mener à une prolifération non-contrôlée, et conduire à une pathologie tumorale. La question des cancers radio-induits n'est pas évidente, car il n'est pas possible de démontrer qu'un second cancer a été spécifiquement induit par les radiations [94]. L'étude de plus de 60000 patients ayant bénéficié d'une radiothérapie et d'un suivi d'au moins 5 ans a montré que 8% des cancers secondaires seraient liés à un traitement de radiothérapie antérieur [94]. Ils ont également montré que le risque excessif relatif (ou Excess Relative Risk (ERR) en anglais) de développer un nouveau cancer lié à la radiothérapie augmentait avec la dose absorbée lors de la radiothérapie. Il a par ailleurs été récemment démontré que même de très faibles doses générées par des actes d'imagerie telles que les CT contribuent aux développements de cancers radio-induits [95]. Leur étude a mis en évidence un ERR de 1,27 par dose absorbée de 100 mGy (niveau atteignable lors de la réalisation de multiples CT crâniens), en lien avec le développement de tumeurs cérébrales.

En radiothérapie, ce sujet a connu un premier intérêt dans les années 80 coïncidant avec la publication en 1980 du rapport du Comité scientifique des Nations unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR)). En étudiant les effets des irradiations corporelles totales avec des neutrons sur l'apparition de seconds cancers, celui-ci a fourni des données appuyant une légère augmentation du risque de second cancer radio-induit à partir de niveaux de doses de quelques milligrays (BEIR III, [96]). Plus récemment, cette thématique a connu à nouveau un regain d'intérêt. En effet, en recommandant de rapporter la dose au volume restant à risque (ou RVR pour Remaining Volume at Risk) (défini comme les volumes inclus dans le contour externe du patient, mais non inclus ni dans les organes à risque (OAR), ni dans le volume cible de planification (ou PTV pour Planning Target Volume)), la commission internationale des unités et mesures radiologiques (ou ICRU pour International Commission on Radiation Units and Measurements), dans son rapport 83 publié en 2010, encourage les cliniciens à élargir la zone de calcul de la dose de manière à englober l'ensemble du volume imagé du patient [97]. Ce regain d'intérêt s'explique notamment parce que les traitements modulés (IMRT et VMAT) sont désormais utilisés en routine dans les soins cliniques et sont connus pour être associés à des doses périphériques plus élevées en raison de temps de tir du faisceau plus longs, de volumes irradiés plus importants par rapport à la radiothérapie RTC-3D [12, 98, 99, 17], et de l'augmentation du nombre de survivants du cancer [100], en particulier chez les enfants [101]. Notons néanmoins que dans les mêmes conditions, les traitements IMRT semblent associées à des doses à distance en moyenne jusqu'à deux fois plus élevées pour des traitements VMAT [67].

D'autre part, dans une méta-analyse répertoriant les données de douze études, il a été démontré que le risque de développer un cancer de la thyroïde a augmenté de manière significative après une dose moyenne à la glande thyroïde pendant l'enfance aussi faible que 0,05 à 0,10 Gy [102].

Dans une étude rétrospective incluant 115 cas de néoplasmes malins secondaires chez des patients traités par radiothérapie pour un cancer infantile, Diallo et al. ont également montré que 31 % et 6 % des tumeurs sont apparues dans des régions ayant reçu respectivement des doses inférieures à 2,5 Gy et à 0,1 Gy [103].

Certains s'attendaient à voir apparaître une recrudescence des cancers radio-induits avec l'utilisation de plus en plus courante des traitements modulés [104, 105] et leurs doses à dis-

tance associées supérieures à celles des traitements RTC-3D. Finalement, les conclusions des études récentes concernant l'excès de risque de cancers radio-induits des traitements modulés par rapport au traitements RTC-3D restent mitigées (peu ou pas d'influence des traitements modulés sur l'apparition des cancers radio-induits), avec des résultats contradictoires selon les populations étudiées [106, 107, 108]. Les obstacles liés à l'estimation des cartes de doses à distance, en particulier pour les patients traités longtemps avant l'étude pour lesquels les accélérateurs linéaires ne sont plus disponibles pour la réalisation de mesures de la dose à distance, ont rendu jusqu'à présent ces enquêtes laborieuses et finalement moins probantes qu'espéré.

### 2.2.3 . Évaluation de la dose à distance en routine clinique

La mise en œuvre de solutions logicielles pour une évaluation exhaustive des doses hors-champ est d'un intérêt majeur : d'une part pour évaluer les doses reçues par le système immunitaire à une époque où la recherche s'oriente de plus en plus vers l'utilisation du système immunitaire du patient en synergie avec la radiothérapie ; d'autre part pour mieux comprendre les processus d'apparition de cancers radio-induits en particulier chez les patients traités pendant l'enfance [109, 110, 111, 112]. L'étude des doses à distance administrées aux organes qui jouent un rôle clé dans l'immunité, tels que la rate ou le thymus chez les enfants, pourrait fournir des informations précieuses. Nous pourrions également voir cela comme des nouveaux OAR associés à des contraintes de dose et qu'il faudrait épargner pendant l'étape d'optimisation du plan de traitement. La figure 2.2 illustre cette idée. Cette analyse permettrait ainsi de prendre des décisions éclairées, telles que le non-recours à l'immunothérapie dans les cas où les doses aux organes lymphoïdes ou myéloïdes ne pourraient pas être suffisamment abaissées, ou au contraire de reconsidérer la prescription de la radiothérapie afin de préserver spécifiquement certaines zones en vue d'utiliser ensuite ou simultanément un traitement d'immunothérapie.

Cependant, malgré l'intérêt clinique précédemment démontré d'estimer la dose à distance délivrée lors des traitements de radiothérapie, les TPS actuels ne permettent pas une évaluation correcte des doses délivrées à distance du volume cible, car ils sont spécifiquement développés pour un calcul précis de la dose dans le champ d'irradiation [9]. Il a ainsi été démontré que les TPS sous-estimaient la dose à distance systématiquement [9] jusqu'à 60%. Dans certains cas même, les constructeurs simplifient le problème à l'extrême en affectant des valeurs de doses nulles à distance du champ d'irradiation (figure 2.3). Cette tendance à la sous-estimation des doses a été démontrée pour les traitements RTC-3D [9, 11], pour les traitements IMRT [12, 13, 14, 15, 16, 17] et également pour le système CyberKnife [18, 10].

Bien que cela ne soit pas fondamentalement le sujet de ce travail, nous avons également observé qualitativement les faiblesses des TPS. Comme expliqué en détails dans le chapitre 4, nous avons réalisé un scanner d'un fantôme anthropomorphique, et avons resimulé des plans de traitements sur ce dernier via le TPS RayStation (RaySearch Laboratories, Stockholm, Suède). La figure 2.3 présente le CT du fantôme anthropomorphique auquel est superposé le masque binaire de la carte de dose obtenue via RayStation. On remarque que pour les zones les plus éloignées du champ, le TPS a simplement défini des valeurs nulles. Ceci est en accord avec ce que la littérature scientifique démontre concernant la dose loin du champ (section 2.1).

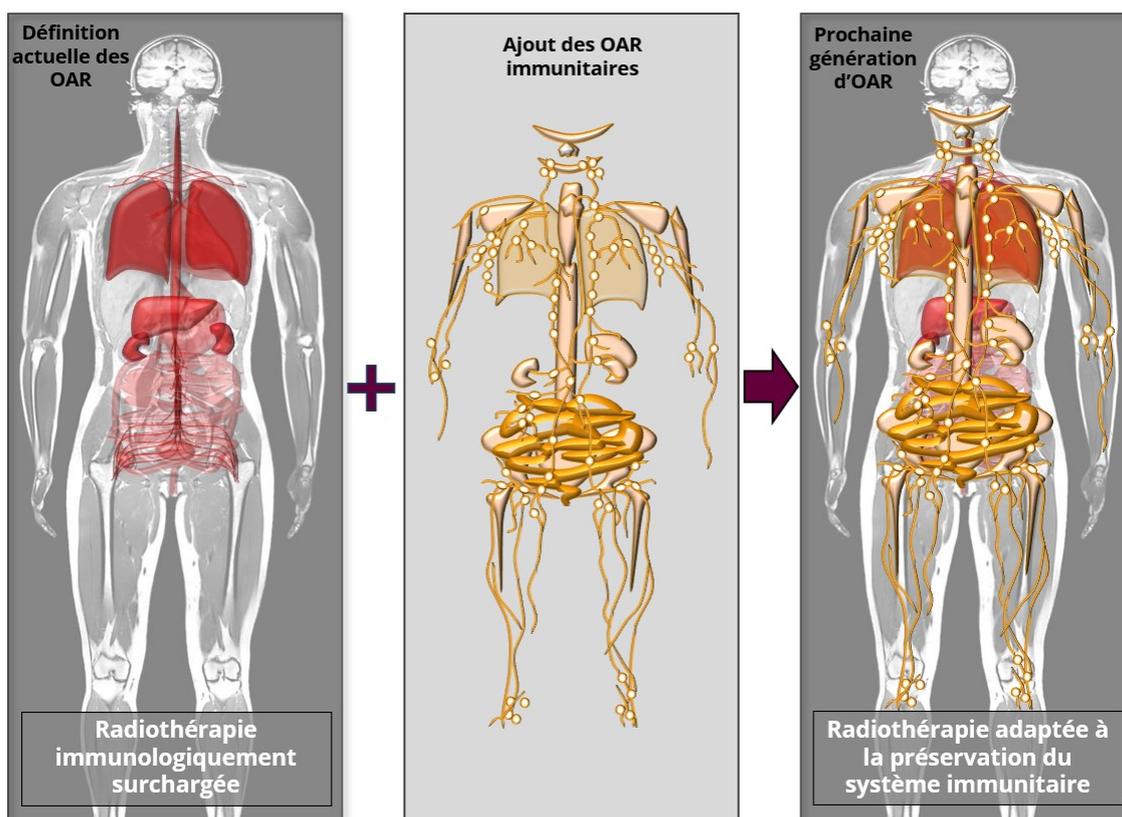


Figure 2.2 – Représentation schématique des OAR (en rouge) actuellement considérés pour établir le plan de traitement en radiothérapie, juxtaposée avec la distribution schématique du système lymphatique (jaune). L'intensité de la couleur rouge est directement liée à la sévérité des contraintes volume-dose imposées à l'organe, conformément aux directives du Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy (SABR UK Consortium), version 6.1 (2019) : une couleur plus intense indique une limite volume-dose en Gy plus stricte. De la même manière, l'intensité de la couleur jaune est en relation avec l'estimation de la concentration de lymphocytes dans un organe donné. Le graphique superposé (à droite) combine à la fois les organes traditionnels et ceux à forte concentration de lymphocytes, dans le but de permettre une planification de traitement en radiothérapie adaptée à la préservation du système immunitaire. Reproduit et adapté avec l'aimable accord du Dr. Morel.

### 2.3 . État actuel des outils développés et compatibilité avec la routine clinique

Différentes stratégies ont été développées par des équipes de recherche en physique de la radiothérapie comme alternatives aux TPS pour estimer précisément les doses hors-champ et générer ainsi de grandes quantités de données pour les études épidémiologiques. À cette fin, des travaux expérimentaux ont d'abord été réalisés [63, 113], ouvrant la voie à des logiciels mettant en œuvre une modélisation analytique (sous-section 2.3.2), ou une approche MC (sous-section 2.3.1). Pourtant, à notre connaissance, l'utilisation de ces logiciels de calcul reste jusqu'à présent confinée à la dosimétrie pour des projets de recherche épidémiologique. Ainsi, le premier travail dans cette thèse a été bibliographique, et a consisté à identifier les raisons de cette constatation, afin d'orienter stratégiquement la suite de la thèse. Les paragraphes suivants présentent ces deux principales approches.

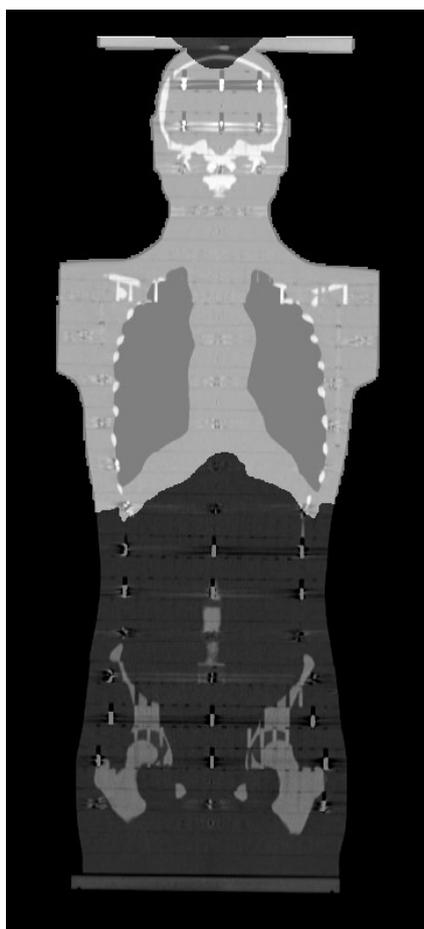


Figure 2.3 – Superposition du CT du fantôme anthropomorphe avec le masque binaire de la carte de dose obtenue via le logiciel RayStation 11B pour un traitement ORL bilatéral VMAT

### 2.3.1 . Approches par simulation Monte-Carlo

L'approche MC consiste à simuler un grand nombre de fois les interactions physiques entre des particules et la matière à l'échelle de chaque particule afin d'obtenir une estimation stochastique correcte de la dose moyenne. Cette approche met en œuvre les distributions de probabilité de paramètres responsables des interactions physiques des particules avec la matière (comme les sections efficaces d'interaction). L'approche MC a été utilisée avec succès pour estimer la dose à distance dans le but de permettre la validation et d'un modèle analytique [114], pour la comparaison avec des mesures expérimentales [115], ou bien encore pour justifier des écarts observés par les TPS [18]. La simulation MC est connue pour être très exigeante en ressources matérielles et en temps de calcul. Cela est d'autant plus vrai lorsque ce sont les faibles doses diffusées loin du champ qui sont étudiées. Un très grand nombre de particules ( $> 10^9$ ) par simulation est alors nécessaire pour une estimation précise de ces doses [116], et le temps de calcul pour un seul patient peut facilement dépasser la journée, même sur un serveur de calcul dédié. Citons par exemple Cravo et al. qui rapportent un temps de calcul de 27 jours sur un serveur de 17 processeurs à 2,7 GHz pour obtenir une erreur statistique inférieure à 2% [116]. De Saint-Hubert et al. présentent quant à eux un temps de calcul de 7 à 9 jours sur un unique processeur pour obtenir une incertitude statistique de 5% [114]. De plus, la simulation MC requiert une modélisation détaillée de l'accélérateur linéaire, ce qui peut s'avérer fastidieux lorsque le plan détaillé (blueprint) de l'appareil n'est pas disponible. C'est notamment pour ces raisons que l'approche MC n'a jamais été retenue pour réaliser des simulations de dose à distance en masse, ou pour l'implémentation en routine clinique.

### **2.3.2 . Approches par méthode analytique**

Les méthodes analytiques consistent en la modélisation mathématique (qui peut être physiquement justifiée ou purement empirique) de la dose à distance en fonction de paramètres inhérents à la configuration d'irradiation (énergie, dose prescrite, taille de champ, distance source-peau (ou SSD pour Source-Skin Distance), ou de paramètres empiriques servant à l'ajustement du modèle. Le développement d'un modèle analytique débute systématiquement par la réalisation de mesures expérimentales avec un accélérateur linéaire. Ensuite, un modèle mathématique est développé et ajusté sur les mesures réalisées. Cette méthode une fois ajustée, contrairement à l'approche MC, est bien plus rapide à inférer (de l'ordre de la dizaine de minutes [117]). Cette méthode paraît dans un premier temps plus compatible avec les exigences de la routine clinique. Néanmoins, nous avons observé qu'elle n'avait jamais été implémentée dans des outils utilisés en clinique. Ainsi, pour comprendre cet état de fait, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature des méthodes analytiques d'estimation de la dose à distance pour les traitements de radiothérapie externe (ou EBRT pour External Beam Radiation Therapy) par photons.

## **2.4 . Revue exhaustive de la littérature sur les modèles analytiques pour le calcul de la dose hors-champ en radiothérapie externe par faisceau de photons**

### **2.4.1 . Matériels et méthodes**

#### **Stratégie de recherche et critères d'inclusion**

Une recherche a été effectuée dans la base de données PubMed/MEDLINE avec les termes de recherche "out-of-field dose", "stray radiation" et "peripheral dose". En outre, des revues antérieures sur le sujet [118, 119, 120, 71] ont été examinées et la liste des références de chaque article éligible a été analysée afin d'identifier les études adaptées à notre revue de la littérature. Nous avons inclus les articles publiés en anglais, entre janvier 1988 et décembre 2022, faisant état d'un nouveau modèle analytique pour l'évaluation d'au moins une composante de la dose hors-champ pour les traitements EBRT par photons, ou fournissant des informations complémentaires étayant le potentiel d'application clinique d'un modèle déjà publié. Il est à noter que plusieurs études se sont intéressées à l'étude de la dose hors-champ pour d'autres particules (par exemple pour les protons [121]). Nous ne les traiterons pas, ainsi que les articles se focalisant exclusivement sur les électrons. Nous avons également exclu les articles faisant état d'études principalement conçues pour le calcul de la dose hors-champ à l'aide d'une méthode MC. Bien qu'il existe une littérature importante sur la mesure expérimentale de la dose hors-champ [122], les publications qui ne les ont pas réalisées pour l'ajustement d'une méthode analytique n'ont pas été étudiées. Dans cette revue de la littérature, nous nous sommes également focalisés sur les procédures expérimentales mises en œuvre par les équipes développant des méthodes analytiques pour leur validation.

#### **Extraction des données, synthèse des méthodes et évaluation de la qualité des études**

La qualité méthodologique et les limites potentielles des articles inclus ont été évaluées en fonction de la compatibilité du modèle avec la routine clinique. Nous avons gardé en tête les quatre critères clés auxquels un modèle doit répondre pour être considéré comme compatible avec la routine clinique mentionnée sous-section 1.3.4 : l'exactitude de prédiction, la robustesse d'application, le temps de calcul réduit et la facilité d'utilisation. Un formulaire résumant les

propriétés des différentes méthodes a été élaboré pour recueillir toutes les informations pertinentes : année de publication, pays, description du formalisme mathématique du modèle, conditions expérimentales et configuration(s) utilisée(s) pour les mesures, métriques d'évaluation, résultats associés et limites. Une section "commentaires" a été utilisée pour saisir toutes les informations pertinentes restantes qui n'étaient pas renseignées dans les champs précédents. Les données manquantes ont été considérées comme non déclarées.

## 2.4.2 . Résultats

### Études sélectionnées

L'organigramme de la figure 2.4 décrit le flux d'informations dans le cadre de notre processus d'identification et de sélection des articles. Cent-une publications identifiées ont été examinées en fonction de nos critères d'inclusion et 21 ont été retenues pour les analyses de synthèse. L'année médiane de publication était 2015 (intervalle : 1988-2022) (tableau 2.1).

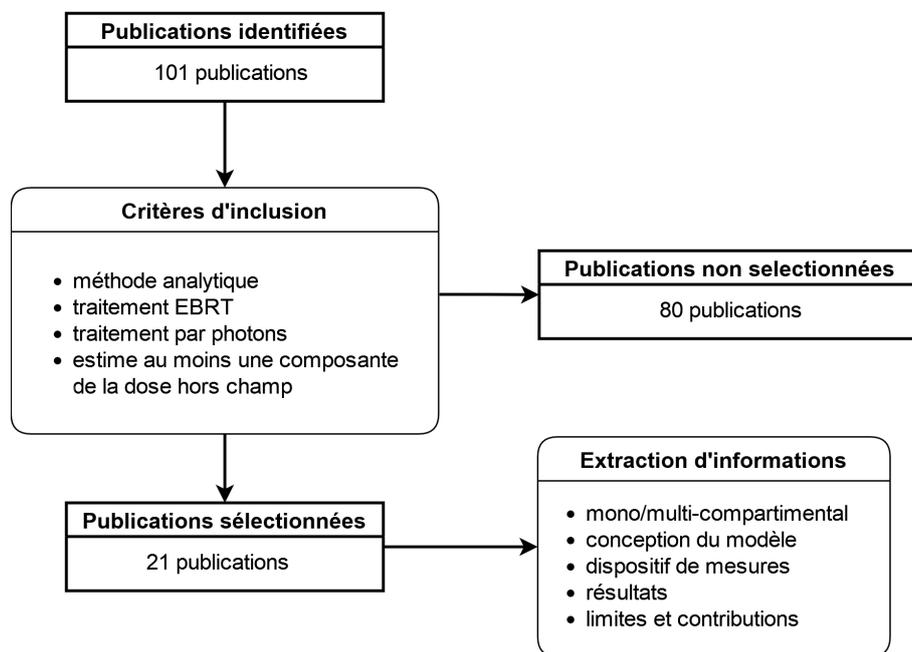


Figure 2.4 – Pipeline de sélection des publications et d'extraction des données

### Données extraites

Tableau 2.1 – Description des dispositifs expérimentaux mis en œuvre pour l’acquisition des mesures utilisées pour réaliser les ajustements des modèles analytiques.

Conditions expérimentales				
Auteur	Année	Machine de traitement - Industriel : [Haute tension ou Radioisotope]	Fantôme	Détecteur
François [123]	1988	Accélérateur conventionnel à rayons X – Philips : [200kVp], Theratron 80 – AECL : [ <sup>60</sup> Co], Sagittaire – CGR : [25 MV]	Cuve à eau, Plaques	0.6 cc CI
McParland [66]	1992	Clinac 6/100 - Varian : [6 MV]	Cuve à eau, Plaques	0.6 cc CI
van der Giessen [65]	1993	Theratron-780 – Theratronics : [ <sup>60</sup> Co]	Cuve à eau, Plaques	0,6 cc CI en graphite
van der Giessen [69]	1994	Saturne 41 – GE/CGR : [6 MV, 10 MV], Saturne 25 – CGR : [10 MV, 23MV], Therac 6 – Theratronics : [6 MV]	Cuve à eau, Plaques	0.6 cc CI en nylon
Diallo [110]	1996	Theratron 780-AECL : [ <sup>60</sup> Co], Orion-GE : [4MV] et d'autres non détaillés	Mesure à l'air	Films
van der Giessen [124]	2001	Voir [65, 69]	N/A	N/A
Benadjaoud [70]	2012	Alcyon II – CGR : [ <sup>60</sup> Co], Clinac 2300 C/D – Varian : [6MV, 20MV], Novalis Tx – Varian : [6 MV]	Cuve à eau, Plaques	TLD-700
Taddei [61]	2013	Clinac 2100 – Varian : [6 MV], Artiste – Siemens : [6 MV]	Fantôme anthropomorphe	TLD-100
Veres [125]	2014	Voir [110]	N/A	N/A
Bezin [126]	2015	Novalis Tx - Varian : [6 MV]	Mesure à l'air	TLD-700
Jagetic [127]	2015	SL25 - Elekta : [6 MV], Synergy-S/N :151892 - Elekta	Cuve à eau, Plaques	Dosimètre diamant, CI
Sánchez-Nieto [74]	2015	Primus - Siemens : [15 MV, 18 MV], Mevatron - Siemens : [23 MV], Clinac - Varian : [15 MV], Synergy - Elekta : [6MV, 15MV]	N/A	TLD-700, TLD-100
Hauri [117]	2016	Clinac iX - Varian : [6 MV], TrueBeam - Varian : [6 MV]	Cuve à eau, Plaques	IC
De Saint-Hubert [60]	2017	TrueBeam - Varian : [6 MV], Clinac 2100C/D - Varian : [6 MV], Hi-Art - Accuray	Fantôme anthropomorphe	MCP-N TLD
Schneider [128]	2017	Saturne 43 - GE : [6 MV, 12MV, 20 MV], SL25 - Elekta : [6 MV, 18 MV, 25 MV], Clinac 21 iX - Varian : [6MV], Synergy - Elekta : [6MV], Oncor Avant-Garde-Siemens : [6MV]	Cuve à eau, Plaques	RPL, OSL, Dosimètre diamant, TLD
Yoon [17]	2017	Versa HD - Elekta : [6MV FFF, 6MV,10MV FFF, 10 MV], TomoTherapy – Accuray	Fantôme anthropomorphe	TLD-100
Gallagher [129]	2018	Voir [61]	N/A	N/A
Hauri [67]	2019	TrueBeam - Varian : [6MV,15 MV]	Fantôme anthropomorphe, voir [130]	CI et TLD 100, 100H, 700, 700H
Schneider [59]	2019	PTS – Elekta : [6 MV]	Cuve à eau, Plaques	CI, Dosimètre à diode
Wilson [131]	2020	Voir [128]	N/A	N/A
Sánchez-Nieto [58]	2022	N/A	Fantôme anthropomorphe	N/A

Abréviations : Chambre d’ionisation (CI), Dosimètre thermoluminescent (ou ThermoLuminescent Dosimeter (TLD)), Dosimètre RadioPhotoLuminescentes (RPL), Dosimètre à luminescence optiquement stimulée (ou Optically Stimulated Luminescence (OSL)), Flattening Filter Free (FFF)

Tableau 2.2 – Description des modèles analytiques, et de leur application clinique le cas échéant.

Typologie des modèles et composantes de la dose hors-champ prises en compte					Exemples cliniques rapportés		
Auteurs	Compartmentation du modèle	Diffusion patient	Diffusion tête	Fuite	Modélisation de la composante neutrons	Type de cancer ou localisation de la tumeur considérée	Techniques de radiothérapie
François [123]	Mono	✓	✓	✓		Pelvis, Sein	RTC-3D
McParland [66]	Multi	✓	✓	✓		N/A	N/A
van der Giessen [65]	Multi	✓	✓	✓		Région axillaire, champ mantelet	RTC-3D
van der Giessen [69]	Multi	✓	✓	✓		Champ mantelet	RTC-3D
Diallo [110]	Multi	✓	✓	✓		Thorax, région tête et cou	RTC-3D
van der Giessen [124]	Multi	✓	✓	✓		N/A	N/A
Benadjaoud [70]	Multi		✓	✓		N/A	N/A
Taddei [61]	Mono	✓	✓	✓		Irradiation craniospinale	RTC-3D
Veres [125]	Mono	✓	✓	✓		SNC, STM, tumeurs rénales, hépatoblastome, lymphome, cancer du nasopharynx et cancer du testicule	RTC-3D
Bezin [126]	Multi			✓		N/A	N/A
Jagetic [127]	Multi	✓	✓	✓		N/A	N/A
Sánchez-Nieto [74]	Multi	✓	✓	✓		Région tête et cou, prostate	IMRT, VMAT
Hauri [117]	Multi	✓	✓	✓		Prostate	RTC-3D, IMRT, VMAT, FFF
De Saint-Hubert [60]	Mono	✓	✓	✓		Irradiation craniospinale	RTC-3D, IMRT, TH
Schneider [128]	Multi	✓	✓	✓		Prostate, voir [132]	3DCRT, IMRT, TH, stéréotaxie
Yoon [17]	Mono	✓	✓	✓		Radiothérapie mastectomie post-	IMRT, VMAT, FFF
Gallagher [129]	Mono	✓	✓	✓		Cerveau	RTC-3D
Hauri [67]	Multi	✓	✓	✓	✓	Prostate	RTC-3D, IMRT, VMAT, FFF
Schneider [59]	Multi	✓	✓	✓		N/A	N/A
Wilson [131]	Multi	✓	✓	✓		Prostate	RTC-3D
Sánchez-Nieto [58]	Mono	✓	✓	✓		Prostate, poumon	RTC-3D, VMAT

Abréviations : Système Nerveux Central (SNC), Sarcomes des Tissus Mous (STM), Flattening Filter Free (FFF), Radiothérapie Conformationnelle 3D (RTC-3D), Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), Tomothérapie Hélicoïdale (TH).

Dans ce travail, nous avons différencié les méthodes "mono-compartmentales" des méthodes "multi-compartmentales". Le terme "mono-compartmental" désigne les modèles dérivés de l'ajustement de données expérimentales provenant de mesures de la dose dans le fantôme, sans traiter chaque composante de la dose à distance séparément. En revanche, les modèles mettant en œuvre une formulation mathématique destinée à ajuster les différentes contributions à la dose hors-champ ont été classés dans la catégorie méthodes "multi-compartmentales". Les deux approches peuvent être basées sur des formalismes mathématiques empiriques ou semi-empiriques/physiques.

Le tableau 2.1 résume les méthodes mises en œuvre pour l'acquisition des données expérimentales dans les 21 articles sélectionnés, comme les caractéristiques des machines de traitement étudiées, des fantômes et des détecteurs utilisés. Le tableau 2.2 résume les 21 différentes méthodes analytiques sélectionnées. Sept d'entre elles correspondaient à des modèles mono-compartmentales : la plus ancienne [123] et la plus récente [58] appartiennent à cette catégorie (tableau 2.2). Les autres méthodes étaient des modèles multi-compartmentales avec le développement de sous-modèles dédiés à la caractérisation de chacune des composantes de la dose hors-champ. Un seul modèle prenait en compte la composante de dose associée aux neutrons secondaires [67].

Bien que tous les modèles permettent de calculer les doses hors-champ pour la radiothérapie RTC-3D, seuls sept prétendent être également adaptés aux techniques d'irradiation modernes, en particulier l'IMRT et le VMAT (tableau 2.2). Deux articles ont une approche spécifique puisqu'ils se limitent à modéliser la composante de diffusion de la tête d'irradiation [126] ou les composantes de diffusion et de fuite de la tête d'irradiation [70]. Une autre sous-catégorie spécifique concerne les articles dont l'objectif est de mettre en œuvre de nouvelles caractéristiques pour étendre la portée des modèles publiés précédemment, comme l'adaptation d'une méthode déjà développée à de nouvelles configurations de traitements ou l'implémentation d'une méthode dans une solution logicielle [129, 124, 131].

### **2.4.3 . Dispositifs expérimentaux**

Parmi les 21 articles sélectionnés, 16 détaillent le dispositif expérimental utilisé pour l'acquisition des données d'entrée pour le développement du modèle. Les 5 articles restants concernent l'adaptation de modèles déjà existant, où aucune nouvelle mesure expérimentale n'est réalisée.

## **Machines de traitement étudiées et caractéristiques des faisceaux d'irradiation**

Selon les groupes de recherche, les mesures ont été effectuées sur un appareil d'orthovoltage fonctionnant à 200 kVp et une machine au cobalt 60 [123], différents accélérateurs médicaux fonctionnant à 6 MV [60, 129, 58, 61, 17], 10 MV [17] et 25 MV [123]. Les mesures ont été effectuées pour un ensemble de champs ouverts carrés et rectangulaires de géométries simples [123, 125] ou pour un ensemble de paramètres de faisceaux spécifiques à des plans de traitement que les auteurs ont défini comme leurs références [60, 129, 58, 61, 17].

## **Fantômes**

Les modèles analytiques présentés ont tous en commun la nécessité de mesurer la dose absorbée à un ensemble d'emplacements hors-champ pertinents et soigneusement sélectionnés, soit dans un fantôme d'eau ou un fantôme solide équivalent à l'eau de géométrie simple, soit

dans un fantôme anthropomorphique. En outre, certains auteurs effectuent parfois des mesures dans l'air [126, 110, 127, 59]. Parmi les méthodes expérimentales rapportées, les tendances par ordre décroissant de fréquences, sont : l'utilisation de cuves à eau ou de plaques équivalentes eau de géométrie simple (9 publications sur 16), d'un fantôme anthropomorphique (5 sur 16) ou encore de mesures directes dans l'air (2 sur 16).

## Détecteurs

Les chambres d'ionisation (CI) et les dosimètres thermoluminescents (TLD) sont les deux types de détecteurs les plus couramment utilisés pour ces mesures, avec des fréquences d'utilisation similaires (chacun étant impliqué dans 50 % des publications). Dans le cas de mesures dans un fantôme anthropomorphique, des TLD de type TLD-100 et TLD-700 [129, 58, 61, 17] ou des TLD ultra-sensibles de type MCP-N (de composition chimique LiF :Mg,Cu,P) [60] ont été employés. Les TLD-100 et TLD-700 ont la même composition chimique (Li :Mg,Ti), mais dans le premier cas c'est un  $^6\text{Li}$  qui est utilisé dans la composition, alors que dans le deuxième c'est un  $^7\text{Li}$ . Des détecteurs diamant [59, 131, 128] ou des diodes [59] ont également été utilisés. Plus rarement, des détecteurs radiophotoluminescents (RPL) et à luminescence stimulée optiquement (OSL) ont été préférés [128]. Nous reviendrons en détails sur les caractéristiques des RPL dans le chapitre 4. Dans des situations spécifiques où l'objectif était d'évaluer la contribution des neutrons secondaires à la dose hors-champ, des combinaisons de différents types de TLD, à savoir les TLD-100 (LiF : Mg,Ti), les TLD-100H (LiF :Mg,Cu,P), les TLD-600/700 (LiF :Mg,Ti) et les TLD-700H (LiF :Mg,Cu,P) ont été utilisés en synergie [67, 74]. En outre, des simulations MC ont été réalisées par certains groupes, en remplacement ou en complément de leurs données expérimentales [67, 58, 59].

Notre étude bibliographique a montré que les TLD sont les dosimètres les plus largement utilisés pour évaluer les performances des modèles par le biais de mesures sur fantômes anthropomorphiques (tableau 2.1), malgré leurs limites. Par exemple, les TLD-100 associés à des tensions élevées supérieures à 15 MV [133], peuvent sur-répondre de 4 % à 12 % [134].

### 2.4.4 . Modèles mono-compartmentaux

*Protocoles expérimentaux déployés pour mesurer la dose hors-champ sans considération des sous-composantes.*

Les méthodologies mises en œuvre par les différents groupes de recherche pour le développement de modèles à compartiment unique consistaient en une campagne de mesures expérimentales de la dose totale hors-champ. Deux types de modèles peuvent être implémentés :

- Un premier modèle différencie les régions hors-champ situées à proximité du volume d'irradiation des régions plus éloignées [60, 123, 129, 58, 61]. Avec cette approche, la méthode d'intégration sectorielle, proposée par Clarkson [62] et étudiée par Cunningham [135] a été mise en œuvre par le groupe de Gustave Roussy [123]. Le groupe du MD Anderson Cancer Center [60, 129, 61] a opté pour une description fondée sur une double gaussienne, l'une pour les zones proches du champ, et l'autre pour les zones éloignées du champ, proposée à l'origine par Zhang et al. [136]. Le groupe de la Pontificia Universidad Católica du Chili [58] a utilisé une expression combinant une atténuation exponentielle et une loi de l'inverse du carré de la distance. Pour les régions lointaines, certains utilisent des formules ajustant les isodoses en utilisant soit une combinaison d'équations elliptiques paramétriques [123], soit une fonction gaussienne [60, 129, 61], soit une valeur constante [58]. Prenons l'exemple de Taddei et al. [61]. Ils ont exprimé la dose hors-champ norma-

lisée  $D$  (en  $\text{cGy}\cdot\text{Gy}^{-1}$ ) en fonction de la distance du bord du champ ( $r$ ), par la somme de deux gaussiennes (équation 2.1). La dose absorbée résultante  $D_{\text{model}}$  correspond à la dose absorbée normalisée par la dose prescrite.

$$D_{\text{model}} = \frac{\alpha_1}{\sqrt{2\pi\sigma_1^2}} e^{-\frac{(r-\mu_1)^2}{2\sigma_1^2}} + \frac{\alpha_2}{\sqrt{2\pi\sigma_2^2}} e^{-\frac{(r-\mu_2)^2}{2\sigma_2^2}} \quad (2.1)$$

avec  $\mu_1$  et  $\mu_2$  les moyennes de chaque gaussienne,  $\sigma_1$  et  $\sigma_2$  les écarts types associés, et  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  deux facteurs d'amplitude. Une première gaussienne modélise la dose près des bords du champ, et la seconde la modélise la dose à une plus grande distance du champ.

- Une autre approche modélise la dose à distance comme un tout, avec une formule unique [125, 17]. La dose hors-champ est ainsi déduite grâce à la dose à une profondeur  $z$  mesurée au niveau de l'axe central, et à l'application d'une fonction polynomiale dépendant de l'inverse carré de la distance au bord du champ [17]. Elle peut également être calculée uniquement à partir de profils de dose hors-champ obtenus à partir de mesures sur des fantômes équivalents eau [125]. Le modèle développé par [17] illustre cette approche. La dose hors-champ a ici été exprimée mathématiquement comme suit :

$$D = D_{RX} \times \left[ \frac{C_1}{(d+t)^2} - \frac{C_2}{(d+t)} + C_3 \right] \quad (2.2)$$

avec  $D_{RX}$  la dose prescrite,  $d$  la distance du point d'intérêt au bord du champ et  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  et  $t$  des paramètres d'ajustements dépendants de  $z$ , selon la notation originale des auteurs.

#### 2.4.5 . Modèles multi-compartimentaux

*Protocoles expérimentaux mis en œuvre pour séparer les composantes de la dose hors-champ*

Tous les groupes de recherche proposant des modèles multi-compartimentaux, à l'exception de [110] et [126], se sont référés au protocole expérimental de Kase et al. [63]. Dans ce protocole, illustré par la figure 2.5, le diffusé tête et la composante de fuite sont mesurées dans l'eau en dirigeant le faisceau primaire à l'extérieur du fantôme, la fuite étant évaluée en fermant les mâchoires. La contribution du diffusé patient est évaluée en soustrayant les mesures effectuées avec le faisceau primaire irradiant le fantôme des valeurs obtenues précédemment avec le champ ouvert. D'autres stratégies ont été proposées, telles que des mesures dans l'air pour cartographier la fluence énergétique des photons incidents autour du faisceau de traitement [110], pour évaluer le diffusé tête et les caractéristiques des photons de fuite [117] ou pour cartographier spatialement la composante de fuite [126].

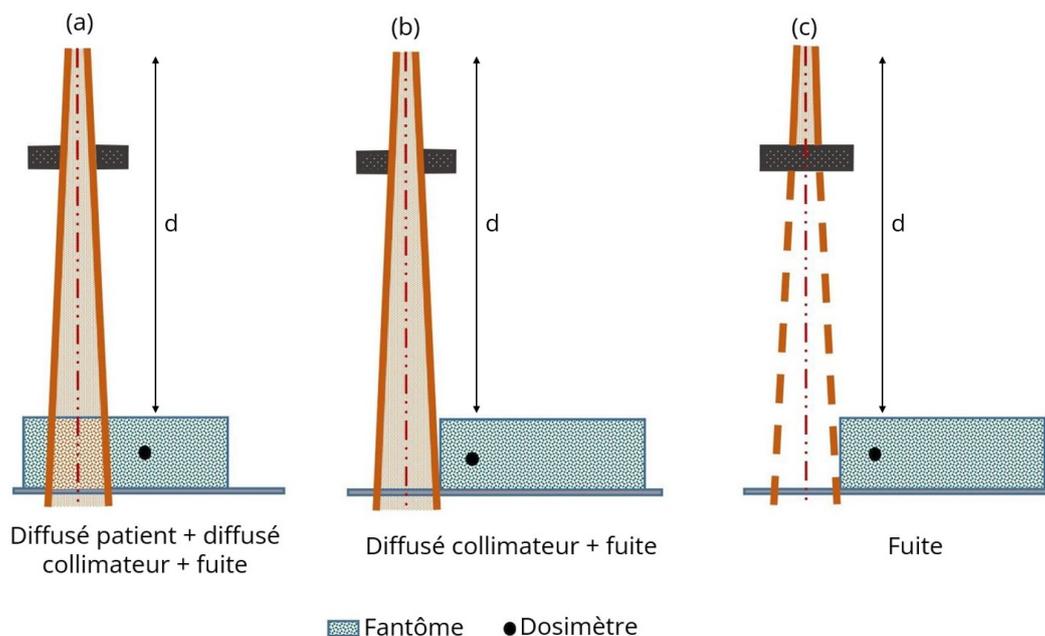


Figure 2.5 – Protocole expérimental proposé par Kase en 1983 pour estimer séparément toutes les composantes de la dose hors-champ (inspiré de [63])

## Caractéristiques générales et conception des modèles

Les modèles multi-compartimentaux ne se limitent théoriquement pas à des représentations semi-empiriques. Dans les faits, nous remarquons que les modèles multi-compartimentaux publiés sont quasi-systématiquement justifiés par un socle physique, les rendant semi-empiriques (ou semi-physiques). Les modèles semi-empiriques pour le calcul de la dose hors-champ sont généralement conçus sous la forme d'un formalisme mathématique en deux étapes : une description empirique de la fluence ou de fluence énergétique photonique basée sur une représentation simplifiée de la tête de l'accélérateur est combinée à une théorie physique simplifiée décrivant les interactions entre les rayonnements incidents et la matière. Dans l'approche la plus empirique, le modèle du groupe de Gustave Roussy [110] ne réalise pas la modélisation de la tête de l'accélérateur, mais réalise des mesures directes des courbes d'atténuation dans le but de développer un modèle empirique étendu de la distribution spatiale de la fluence des photons incidents. Cela permet de tenir compte des fuites et de la diffusion au niveau de la tête de l'accélérateur, et même de la diffusion issue de la salle de traitement, comme un tout.

## Description de la composante diffusé tête

La distribution spatiale de la fluence en énergie photonique résultant du diffusé tête a été modélisée de différentes manières. Dans certains articles [74], la tête de la machine a été assimilée à une source virtuelle ponctuelle isotrope, ou bien à une combinaison de sources virtuelles planes [70, 117]. Dans ces approches, la distribution angulaire des photons diffusés a été décrite en utilisant la fonction de phase de Henyey-Greenstein [137], tandis que les énergies des photons ont été calculées en utilisant la formule de Klein-Nishina pour la diffusion Compton standard [138, 139]. D'autres modèles ont également été développés [127, 59], notamment en supposant que les photons primaires émanaient d'une source virtuelle proche de la cible, avec une distribution de fluence spatiale de la composante du diffusé tête décrite par la somme de plusieurs gaussiennes. Par exemple, le groupe de l'Université de Zurich [117] a proposé une

formule semi-empirique prenant en compte la taille du champ pour le diffusé tête situé au niveau de la mâchoire de l'accélérateur. De même, un groupe de la Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College [128] a développé une formule combinant des fonctions linéaires et exponentielles, dans le but de décrire le diffusé tête en fonction de l'énergie du faisceau, de la profondeur et de la taille du champ.

## Modélisation de la composante de fuite

Les formalismes mathématiques les plus sophistiqués pour décrire la composante de fuite [127, 59] traitent séparément la transmission à travers les collimateurs, le cône égalisateur, les mâchoires et le blindage. Ils tiennent compte des caractéristiques géométriques et physiques de ces éléments par le biais de décroissances exponentielles. Dans une étude approfondie de la composante de fuite, un modèle a utilisé une bibliothèque graphique et un système de rendu 3D pour modéliser les éléments de blindage de l'accélérateur linéaire et du guide d'ondes [126].

Malgré les exceptions citées précédemment, la plupart des modèles décrivant la composante de fuite le font de manière très simplifiée. Soit cette composante est modélisée par une dose de fond constante [74], soit comme provenant d'une source virtuelle indépendante de la taille du champ [70, 117]. Une autre approche considère que la fuite est atténuée par le collimateur secondaire à proximité du faisceau primaire et par le collimateur primaire dans les régions éloignées [128]. Prenons par exemple [74], qui ont modélisé les composantes de diffusion et de fuite au niveau de la tête comme suit :

$$PPD(x, z, f, \varepsilon) = A + \frac{B}{x^2} \varepsilon F(f) e^{-(\mu_{\text{air}} \cdot r_{\text{air}} + \mu_{\text{tissu}} \cdot r_{\text{tissu}})} \quad (2.3)$$

avec PPD, la dose périphérique par unité moniteur (UM) due aux fuites et aux photons diffusés par la tête de l'accélérateur linéaire. Elle dépend de la distance à l'isocentre du faisceau ( $x$ ), de la profondeur ( $z$ ), de la taille du champ ( $f$ ) et de  $\varepsilon$ , qui est un facteur correctif de l'efficacité du traitement qui prend en compte les différences d'UM lors de l'utilisation d'un traitement modulé par rapport à un traitement de référence pour la même dose délivrée.  $F(f)$  représente un facteur de correction pour la taille de champ.  $A$  représente la composante de fuite ajustable et  $B$  est un paramètre d'ajustement empirique.  $\mu_{\text{air}}$  et  $\mu_{\text{tissu}}$  sont respectivement les coefficients d'atténuation dans l'air et les tissus,  $r_{\text{tissu}}$  et  $r_{\text{air}}$  étant respectivement la distance parcourue dans les tissus ou dans l'air.

## Description de la composante diffusé patient

Pour modéliser la composante de diffusé patient, diverses options ont été envisagées. Certains auteurs ont combiné les coefficients de Klein-Nishina pour la diffusion Compton, la loi de l'inverse du carré de la distance et des facteurs d'atténuation [65]. D'autres ont supposé une source circulaire virtuelle de photons située sur l'axe central du faisceau et constituée elle-même de sources infiniment petites. Les contributions de chaque source infiniment petite sont atténuées exponentiellement et la loi de l'inverse du carré de la distance est appliquée [117]. De même, une source ponctuelle virtuelle combinée à des facteurs de transmission dans l'eau [127] ou une composante exponentielle unique [66] ont été utilisées pour décrire le diffusé patient. Une autre alternative développée met en œuvre une expression empirique composée de différents facteurs dépendant de l'énergie du faisceau et de la profondeur [128]. Certains auteurs ont même choisi de négliger la composante de diffusé patient, et ont donc limité le domaine

de validité de leur modèle aux volumes situés au-delà de 10 cm du bord du champ [74]. Cette approche présente des limites importantes – en particulier pour les traitements avec de grands champs – où le diffusé patient peut avoir une contribution majeure bien au-delà de 10 cm [63, 140]. Prenons l'exemple de [65], qui a modélisé analytiquement la composante de diffusé patient de la dose hors-champ comme suit :

$$D_{psc}(Q) = C_{KN} \times C_d \times C_{att} \times \Phi(P) \times E_{sc} \times \mu_{en} \quad (2.4)$$

avec  $D_{psc}(Q)$  la composante diffusé patient au point  $Q$ ,  $C_{KN}$  le coefficient de Klein-Nishina,  $C_d$  la loi d'inverse carré correspondant à la distance  $d$  entre la source et le point  $Q$ ,  $C_{att}$  le coefficient d'atténuation,  $\Phi(P)$  la fluence de photons au point source  $P$ ,  $E_{sc}$  l'énergie des photons diffusés, et  $\mu_{en}$  le coefficient massique d'absorption énergétique.

## Description de la contribution des neutrons secondaires

Les auteurs étudiant les doses hors-champ pour des tensions d'accélération de faisceau supérieures à 10 MV mentionnent systématiquement l'existence de photoneutrons, mais considèrent que leur impact sur la dose est négligeable par rapport aux photons. Il convient toutefois d'accorder une attention particulière aux résultats du groupe de l'Université de Séville [141] qui a rapporté les doses équivalentes dues aux neutrons obtenues sur 1377 patients adultes dans plus de 30 institutions différentes à l'aide d'un détecteur de neutrons numérique situé dans la salle de traitement [142]. L'équipe de recherche a souligné que bien que la contribution de la dose neutronique à l'intérieur du champ de traitement soit négligeable, elle contribue à la dose totale absorbée en dehors du champ à hauteur d'environ 25 %, cette valeur diminuant rapidement avec la profondeur. Au-delà de 50 cm du champ de traitement, la dose neutronique est du même ordre de grandeur que la composante de fuite [67]. Différents auteurs soulignent donc que la contribution des neutrons ne doit pas être négligée, surtout loin du champ de traitement [143, 67, 144]. Il a également été démontré que la quantité de neutrons produits est corrélée avec la complexité de la géométrie de la tête de l'accélérateur linéaire (présence de mâchoires et de collimateurs multilames) [143], et avec le nombre d'UM [144]. Nous avons cependant identifié des modèles dans lesquels les neutrons n'étaient pas pris en compte malgré des tensions accélératrices utilisées supérieures ou égales à 10 MV [123, 128]. Un seul article présente un modèle analytique pour la composante neutronique uniquement [67]. Une source ponctuelle de neutrons située dans la cible est modélisée et permet, grâce aux facteurs de qualité de Siebert et Schumacher [145], la conversion de la fluence neutronique en une dose équivalente neutronique.

### 2.4.6 . Évaluation des performances des modèles et intercomparabilité

Notre revue de la littérature a révélé que plusieurs facteurs rendent impossibles les comparaisons quantitatives des performances des modèles analytiques rapportés.

Comme mentionné au début de ce chapitre, la définition de la dose hors-champ dépend des auteurs. Les définitions suivantes ont été rapportées :

- Les doses inférieures à 5 % de la dose prescrite [56, 9, 57, 58, 59, 16].
- Les doses inférieures à 50 % de la dose prescrite [60, 61, 17].
- Une autre approche a consisté à exclure tous les voxels dans lesquels la dose calculée par le TPS est supérieure à 50 % de la dose prescrite et à l'intérieur du trajet du faisceau, et à considérer tous les emplacements restants comme hors-champ [131].

- En outre, certains auteurs [67] ont utilisés des emplacements précis pour la réalisations de leurs mesures (que ce soit pour le développement ou l'évaluation de modèles), correspondants à certains organes listés selon des recommandations spécifiques [146].

Nous avons également constaté que la présentation des valeurs de doses évaluées par les modèles varie d'un groupe de recherche à l'autre, en particulier dû au fait que les stratégies de normalisation diffèrent d'un article à l'autre. Par exemple, certains articles optent pour une normalisation par rapport à la dose maximale sur l'axe central [70], tandis que d'autres préfèrent une normalisation par rapport à la dose prescrite [61].

Enfin, les performances des modèles ont été évaluées – toujours en comparant les doses prédites à des doses de références (mesurées expérimentalement ou estimées par simulation MC) – et rapportées de plusieurs manières, c'est-à-dire en utilisant :

- La racine de l'erreur quadratique moyenne (ou RMSD pour Root Mean Square Deviation), (équation 3.3, sous-section 3.2.3) [60, 129, 127, 74, 61, 17].
- Les différences moyennes, maximales ou médianes, tant absolues que relatives [70, 110, 123, 117, 67, 127, 128, 72, 69, 65].
- Un rapport moyen [147, 148]
- Un gamma index généralisé comprenant un paramètre supplémentaire pour les régions à faibles doses [149] a été préféré dans plusieurs études [127, 128, 59, 131].

Les observations précédentes mettent en évidence la difficulté de comparer les performances des modèles en raison de diverses définitions de la zone hors-champ, ainsi que des différentes méthodes de normalisation des mesures et de présentation des résultats. Cela met en évidence un manque d'homogénéisation des pratiques dans ce domaine.

## Polyvalence des modèles

En mettant en œuvre les méthodes analytiques développées pour l'estimation de la dose à distance, des limites évidentes sont apparues aux auteurs eux-mêmes. Ces limites, inhérentes à l'approche analytique, se justifient par le manque de polyvalence que les auteurs relèvent dans leur publication originale.

Dans un premier temps, ils mentionnent que les mesures de doses hors-champ requises pour la paramétrisation des modèles sont techniquement exigeantes et chronophages à mettre en place. Les publications montrent logiquement que les profils de doses hors-champ dépendent de tous les paramètres du traitement : accélérateur utilisé, taille du champ, haute tension et distance entre la source des particules et la peau du patient. Par conséquent, une méthode analytique reste limitée à des applications dont les conditions d'irradiation sont identiques à celles utilisées pour son paramétrage. Son application pour une configuration sortant de ce cadre nécessiterait des nouvelles mesures expérimentales pour chaque changement de paramètre [150].

Ensuite, les auteurs mentionnent que la prise en compte de la composante liée aux neutrons dans la dose totale hors-champ est possible, mais non triviale, et requiert des mesures expérimentales particulièrement exigeantes [66]. Remarquons qu'un modèle de calcul de la dose hors-champ initialement développé pour des traitements RTC-3D et IMRT de 6 MV [117]) a été amélioré et adapté avec succès pour permettre l'intégration de la composante neutronique (grâce notamment à des mesures supplémentaires réalisées à 15 MV avec des TLD-600 et 700H) [67].

Une publication ayant justement considéré le manque de polyvalence des méthodes analytiques jusque-là publiées s'est focalisée spécifiquement sur la faisabilité d'un modèle plus largement utilisable [128]. Pour ce faire, les auteurs se sont fondés sur une méthode existante physiquement justifiée qu'ils ont généralisée [127]. Le modèle développé est présenté comme étant adapté à une plus grande variété d'appareils, car il permet son utilisation avec des données dosimétriques plus facilement et rapidement mesurables, comme des profils de dose à certaines profondeurs clefs, pour des tailles de champs limitées [128]. Cette solution, nécessitant finalement toujours des mesures (certes plus facilement réalisables), est symptomatique du caractère rigide des méthodes analytiques. Le fait que la question de la polyvalence se retrouve chez beaucoup d'auteurs semble être un argument fort montrant la pertinence des recherches futures vers un modèle plus largement applicable pour l'estimation de la dose hors-champ.

Finalement, notre analyse a révélé que plus un modèle est adapté à des données variées, comme celles provenant de différents accélérateurs, ou correspondant à différentes énergies ou techniques d'irradiation, plus ses performances s'en trouvent amoindries. Par exemple, la généralisation d'un modèle initialement développé à partir de données obtenues avec une machine au  $^{60}\text{Co}$  [65] à des configurations d'irradiation provenant d'accélérateurs linéaires de 6 MV, 10 MV et 23 MV [69] s'est traduite par une diminution de 20 % de la précision de prédiction.

## Compatibilité avec la routine clinique

Comme le montre le tableau 2.2, nous avons constaté que plus un article est publié récemment, plus les auteurs ont tendance à affirmer que leur modèle est adapté aux techniques de radiothérapie complexes, en particulier l'IMRT et le VMAT. Au total, huit modèles sont déclarés compatibles avec les techniques modernes de radiothérapie [70, 60, 117, 67, 74, 58, 128, 17]. Des exemples cliniques ont été rapportés pour tous ces modèles, à l'exception de celui de Benadjaoud [70], qui se limitait à la modélisation du collimateur multilames. Il est également intéressant de noter que les appareils spécifiques tels que le CyberKnife, le Gamma Knife, les machines de tomothérapie ou l'Halcyon (Varian Medical Systems, Palo Alto, États-Unis) sont très peu utilisés pour les mesures visant à développer des modèles analytiques. Même si celles-ci ne sont pas ressorties de notre analyse de la littérature, plusieurs études se sont intéressées à la caractérisation et la mesure de la dose hors-champ pour l'appareil Halcyon [12], le Gamma Knife [151], et les appareils CyberKnife et de tomothérapie [10].

Plusieurs groupes ont développé des approches hybrides combinant des doses estimées par le TPS pour la dose dans le champ et des modèles analytiques pour la dose hors-champ, afin d'obtenir une estimation de la dose au corps entier [129, 117, 67, 61, 125, 131]. En ce qui concerne le temps de calcul, peu d'auteurs ont fourni des valeurs précises. Gallagher et al. rapportent un temps de calcul de 8 heures et 10 minutes par patient, respectivement sur un seul noyau de calcul ou bien sur un processeur avec 64 noyaux [129]. Jagetic et al. mentionnent un temps de calcul de quatre minutes avec un processeur opérant à 1,8 GHz [127], tandis que Hauri et al. publient un temps de 9 minutes par champ avec un processeur Intel Xeon E5420 à 2,5 GHz [117].

### 2.4.7 . Méthodes analytiques et utilisation clinique - discussion

Le but de notre travail de recherche exploratoire était d'examiner, à travers les publications scientifiques disponibles, les concepts clés qui sous-tendent les modèles analytiques dédiés au calcul de la dose hors-champ en radiothérapie externe par photons et de résumer l'état de l'art actuel dans ce domaine. Notre travail a fourni un aperçu de la typologie des modèles existants, de l'étendue des données expérimentales disponibles et des connaissances acquises à ce jour.

Tout d'abord, les modèles analytiques existants pour le calcul des doses hors-champ se répartissent en deux catégories. D'une part, les modèles mono-compartimentaux incluent toutes les composantes de la dose hors-champ dans une seule formule mathématique empirique générale. D'autre part, les modèles multi-compartimentaux séparent la composante diffusé patient de la composante du diffusé tête et de la composante de fuite. Parmi les 21 articles sélectionnés, 14 (soit près de 67%) mentionnent l'utilisation de modèles multi-compartimentaux, ce qui démontre que les efforts de recherche se concentrent de plus en plus sur une description détaillée des phénomènes physiques sous-jacents. Au sein de ces publications, certaines se concentrent spécifiquement sur la composante de la dose hors-champ liée à la diffusion des photons par le collimateur [70], d'autres se focalisent sur la composante de fuite [59], tandis que certaines étudient la composante de diffusé patient [117].

Malheureusement, on remarque qu'il existe une certaine inconstance dans la définition de certains concepts de base, en particulier celle de la dose hors-champ elle-même. Cette situation, combinée à l'absence d'uniformité dans les processus de normalisation et les métriques mathématiques utilisées pour présenter les résultats, rend impossible la comparaison quantitative des performances des modèles. Par conséquent, il est difficile d'identifier des méthodes plus justes que d'autres. Néanmoins, notre synthèse des concepts généraux et des définitions constitue une avancée encourageante pour inciter les différentes équipes de recherche dans ce domaine à adopter des pratiques communes. Les pratiques les plus répandues pourraient être considérées comme des approches de référence. Par exemple, la définition du hors-champ en tant que dose inférieure à l'isodose de 5 %, ou l'utilisation du RMSD comme métrique conventionnelle pour évaluer les performances. De plus, nous constatons que les incertitudes liées aux processus de mesure utilisés pour ajuster les méthodes analytiques n'ont pas été décrites dans les publications analysées, ce qui rend difficile l'évaluation de leur précision. Dans un article de revue de la littérature [152], il est clairement indiqué que l'une des principales sources d'incertitudes dans l'estimation de la dose hors-champ provient des mesures elles-mêmes. En effet, ces incertitudes sont connues pour être plus élevées que celles dans le champ, en raison des spectres en énergie inconnus pour les photons générant cette dose à distance. L'incertitude globale maximale dans les mesures de dose hors-champ est d'environ 15 %, selon les auteurs qui utilisent des TLD, des chambres d'ionisation et des RPL. Pour parvenir à une homogénéisation des pratiques, il serait pertinent de mettre en place un groupe de travail international chargé d'établir des lignes directrices visant à harmoniser les pratiques. Il est intéressant de noter que le groupe de travail 9 (WG9 - Dosimétrie des rayonnements en radiothérapie) du groupe européen de dosimétrie des rayonnements (EURADOS) se penche déjà sur la question des doses hors-champ en curiethérapie.

Enfin, il convient de souligner que la plupart des méthodes analytiques présentent des problèmes de polyvalence et sont souvent complexes à mettre en œuvre. Ces obstacles limitent leur utilisation généralisée en routine clinique, malgré leur intérêt médical évident. Il est important de noter que lors de sa 69<sup>ème</sup> session en 2022, l'UNSCEAR a souligné la nécessité d'évaluer systématiquement les doses hors-champ pour permettre l'étude du risque d'apparition de seconds cancers radio-induits. Les nouvelles possibilités offertes par les méthodes d'intelligence artificielle, qui révolutionnent déjà différentes étapes de la prise en charge du patient en radiothérapie [153, 154, 155], pourraient constituer une voie intéressante pour surmonter les limites des méthodes analytiques qui empêchent leur utilisation en routine clinique. Les réseaux neuronaux convolutifs ou non ont démontré de bonnes performances dans la résolution de tâches complexes dans diverses applications en physique médicale [52, 53, 54]. Cependant, à notre connaissance, aucun réseau de neurones n'a encore été développé spécifiquement pour le calcul de la dose hors-champ. Le DL a néanmoins déjà été utilisé avec succès pour la prédiction

de la dose dans le champ d'irradiation [156, 157, 155, 158, 159, 160]. Il convient toutefois de noter que l'absence actuelle d'un jeu de données de cartes de dose hors-champ ou corps entier en libre accès suffisamment grand et hétérogène pour entraîner correctement un réseau de neurones constitue un obstacle difficilement surmontable pour une grande majorité des équipes de recherche.

#### **2.4.8 . Communications**

Le chapitre précédent a été présenté lors de 2 communications orales : en 2021 lors de la journée jeunes chercheurs de la société française de physique médicale à Ecully (France) et à la conférence INanoTheRad 2021 à Orsay (France). Ce travail a été publié dans le journal *Frontiers in Oncology* [19].



# Chapitre 3

## Estimation de la dose à distance par approche Deep Learning

### Sommaire

---

3.1	Introduction . . . . .	68
3.2	Matériels et méthodes . . . . .	68
3.2.1	Base de données . . . . .	68
3.2.2	Pré-traitement des données . . . . .	70
3.2.3	Réseau de neurones et stratégie d'entraînement . . . . .	71
3.3	Résultats . . . . .	75
3.4	Discussion . . . . .	78
3.5	Communications . . . . .	81

---

Ce chapitre présente le travail réalisé concernant le développement d'une méthode inédite d'estimation de la dose à distance par DL. Nous présentons la base de données utilisée, la stratégie d'apprentissage, et démontrons finalement la faisabilité d'une telle approche et sa pertinence pour une application en routine clinique. Ce chapitre se fonde principalement sur un article intitulé "**Deep-learning for instantaneous estimation of the out-of-field dose in external beam photon radiotherapy – A proof of concept**" soumis dans *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* en juillet 2023.

### 3.1 . Introduction

Le chapitre précédent a présenté en détails les effets iatrogènes connus ou potentiels des faibles doses déposées à distance du champ d'irradiation (section 2.2). Leurs estimations systématiques au corps entier des patients permettraient une meilleure compréhension d'une part des phénomènes liant faibles doses et cancers radio-induits, mais également de l'impact des faibles doses sur le système immunitaire. Cela permettrait finalement une prise en charge plus personnalisée. Nous avons présenté les limites des outils actuellement utilisés en recherche qui ne permettent pas leur utilisation en routine clinique. L'intelligence artificielle, grâce à sa capacité de généralisation et à la réduction du temps d'inférence, pourrait constituer un candidat idéal pour une telle tâche. En effet, les technologies basées sur le DL ont radicalement changé la pratique clinique en radiothérapie ces dernières années, permettant notamment l'automatisation de plusieurs tâches chronophages, dont la segmentation [52], la planification de traitement [53], et la génération d'images virtuelles CT à partir d'images IRM [54], démontrant ainsi leur capacité à identifier des caractéristiques complexes à partir de données images non-structurées [161].

L'idée développée dans ce chapitre est d'utiliser les capacités des algorithmes de DL supervisés dans le but de créer une solution robuste, rapide, exacte (comme définie sous-section 1.3.4) et pratique permettant d'estimer la dose à distance, et qui serait donc compatible avec l'application en routine clinique. Pour rendre cet outil le plus facilement applicable possible, nous nous sommes restreints à utiliser uniquement des informations systématiquement accessibles dans la prise en charge classique d'un patient bénéficiant d'une radiothérapie. Ainsi, la dose calculée dans le champ par les TPS, ainsi que l'anatomie des patients nous semblent les deux informations nécessaires pour la réalisation d'un tel projet. En effet, notre hypothèse de travail réside sur l'idée que l'information de la distribution spatiale de la dose à distance est incluse dans la carte de dose dans le champ. S'il est évident que l'information relative à la composante du diffusé patient est incluse dans la zone de champ, les photons générés par la composante du diffusé tête déposent également de la dose, et donc un signal, dans le champ. En effet, ces photons résultant de l'interaction Compton sont diffusés dans tout le volume [70]. La composante de fuite est en fin de compte une signature de l'accélérateur, qui se retrouve aussi, mais dans une moindre mesure, déposée dans le champ d'irradiation. Dans ce chapitre, nous présentons une preuve de concept appliquée aux irradiations par photons de haute énergie (hautes tensions  $\geq 1$  MV ou  $^{60}\text{Co}$ ). Nous avons restreint notre travail à ce type de traitement afin de maintenir une cohérence dans les interactions physiques régissant la répartition de la dose à distance. Notre choix découle du désir de disposer d'une base de données comportant exclusivement des interactions similaires, pour que le réseau de neurones puisse appréhender une certaine idée des interactions physiques. C'est pourquoi, par exemple, les traitements utilisant des photons d'environ quelques centaines de keV et les traitements par électrons n'ont pas été pris en compte dans cette preuve de concept.

### 3.2 . Matériels et méthodes

#### 3.2.1 . Base de données

Parce que l'approche envisagée est une approche DL supervisée, nous devons utiliser une base de données que nous allons considérer comme notre vérité terrain (ou GT pour Ground Truth). Dans ce but, nous utilisons la cohorte FCCSS (French Childhood Cancer Survivor Study), dont l'objectif principal est d'étudier les effets à long terme des traitements anticancéreux sur les enfants et les adolescents. Plus de 7000 patients de moins de 21 ans traités dans 5 centres français entre 1945 et 2000 pour un cancer solide ou un lymphome composent cette cohorte.

Dans le but de développer un modèle DL pour l'estimation de la dose hors-champ adapté aux traitements de photons de haute énergie, les critères d'inclusion suivants ont été pris en compte : 1) patients traités avec un faisceau de photons 2) traitements utilisant des accélérateurs linéaires avec une tension d'accélération d'au moins 1 MV ou des irradiateurs au  $^{60}\text{Co}$ . Au total, 3310 patients ont été sélectionnés à ce stade.

Pour tous les membres de la cohorte, la carte de dose corps entier a été reconstruite à l'aide d'une méthode analytique développée à l'origine pour l'analyse de la dose à la moelle osseuse [125]. Cette méthode empirique concatène la carte de dose 3D estimée par le TPS Isogray (Dosisoft, Cachan, France) dans le champ d'irradiation (chaque plan de traitement ayant été re-simulé par un opérateur expérimenté sur la base des détails du traitement) à une estimation de la dose hors-champ obtenue en fonction de l'accélérateur du traitement. La dose hors-champ a été estimée en utilisant dans un premier temps des valeurs de référence de la dose (connues en fonction de la profondeur dans les tissus, de la taille du champ et de la distance source-peau) [162]. Ces valeurs ont ensuite été étendues dans la zone hors-champ par des mesures sur fantôme équivalent eau effectuées et rassemblées depuis le milieu des années 1980 [110, 123]. Finalement, des valeurs de doses absorbées sur l'axe central du faisceau à la profondeur de dose maximale pour une distance source-peau et une taille du champ de référence permettent de calculer la dose à distance en tout point du volume d'intérêt. La dose absorbée à chaque voxel ( $D_i$ ) a été calculée avec la formule :

$$D_i = \sum_{j=0}^N \{D(d_{\max}, A_d, SSD) \times PDD(d, A_s, SSD) \times OAR(x, d, A_d)\}_j \quad (3.1)$$

avec  $i$  comme point de calcul,  $j$  le champ d'irradiation utilisé parmi les  $N$  tirés,  $D(d_{\max}, A_d, SSD)$  la dose absorbée maximale au centre du faisceau à la profondeur  $d_{\max}$  pour une distance source-peau de  $SSD$  et une taille de champ de  $A_d$ ,  $PDD(d, A_s, SSD)$  le pourcentage de dose en profondeur (dose absorbée à la profondeur de tissu  $d$ , normalisée par la dose maximum absorbée sur le même axe), pour une taille de champ  $A_s$  et une distance source-peau de  $SSD$  et  $OAR(x, d, A_d)$  le rapport hors-axe (dose absorbée à la profondeur  $d$  située en dehors de l'axe du faisceau d'une distance  $x$  normalisée par rapport à la valeur de dose absorbée à cette même profondeur sur l'axe) pour un champ de taille  $A_d$  [125]. Différentes mesures expérimentales ont été réalisées pour diverses installations afin de pouvoir appliquer cette solution logicielle à de nombreuses configurations. En conséquence, le processus de reconstruction des doses prend en compte : le sexe du patient, son âge, sa taille, son poids, l'épaisseur au niveau du volume cible, la position de traitement, le type de machine de traitement, l'énergie du faisceau, la technique d'irradiation, la taille et la forme du champ, l'angle du bras, l'angle du collimateur, la présence d'accessoires, l'emplacement du volume cible et la dose réelle administrée dans le volume cible. Toutes les cartes de dose 3D pour le corps entier ont des dimensions de voxels de  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ .

Les critères d'exclusion appliqués à ces cartes de dose pour le corps entier sont les suivants : 1) les cartes de dose aberrantes, c'est-à-dire présentant des doses locales supérieures à 100 Gy, qui n'avaient pas de justification physique au vu des doses prescrites ( $N = 104$ ) ont été supprimées [163], 2) les cartes de dose corrompues ( $N = 2$ ) ont été supprimées. Au final, les données de 3204 patients ont été conservées pour cette étude. Le tableau 3.1 résume la répartition de ces patients par centre. Vingt-cinq accélérateurs ont été regroupés en 3 catégories : accélérateur linéaire standard, accélérateur au cobalt et accélérateur betatron (sous-section 1.2.4). Le sous-ensemble comprenait 38 pathologies différentes, dont les plus représentées étaient les néphroblastomes et autres tumeurs rénales non épithéliales (695 patients), les lymphomes de Hodgkin (449 patients) et les astrocytomes (235 patients).

Tableau 3.1 – Caractéristiques des patients sélectionnés à partir de la cohorte FCCSS.

Centres	Gustave Roussy, Villejuif	Institut Curie, Paris	Institut Claudius-Regaud, Toulouse	Institut Godinot, Reims	Centre Antoine Lacasagne, Nice	Total	
<b>Nombre de patients</b>	2676	237	199	68	24	3204	
<b>Homme</b>	1447	135	121	43	17	1763	
<b>Femme</b>	1229	102	78	25	7	1441	
<b>Âge moyen <math>\pm</math> écart type [années]</b>	7.3 $\pm$ 4.9	6.3 $\pm$ 5.0	7.2 $\pm$ 4.7	7.9 $\pm$ 5.0	6.8 $\pm$ 4.7	7.2 $\pm$ 4.9	
<b>Accélérateurs</b> (Nombre de patients/ Nombre de dispositifs /Haute tension ou énergie moyenne)	LINAC	1040 / 12 4-25 MV	110 / 4 6-25 MV	25 / 2 20-25 MV	32 / 2 16-25 MV	0 / 0 N/A	1207/14 4-25 MV
	Cobalt	1532 / 5 1.25 MeV	86 / 7 1.25 MeV	174 / 4 1.25 MeV	36 / 2 1.25 MeV	24 / 3 1.25 MeV	1852/10 1.25 MeV
	Betatron	104 / 72 1.25-32 MV	41 / 7 1.25-32 MV	0 / 0 N/A	0 / 0 N/A	0 / 0 N/A	145/8 1.25-32 MV

### 3.2.2 . Pré-traitement des données

Plusieurs étapes de pré-traitement sont appliquées aux cartes de dose issues de la base de données FCCSS pour les rendre compatibles avec un apprentissage en DL.

Un premier pré-traitement comprend les étapes suivantes :

1. Ajout de voxels de part et d'autre des cartes de dose dans le but d'obtenir une taille commune pour toutes : [370, 242, 1131]
2. Ré-échantillonnage spatial des fichiers (originellement en format SAS) pour obtenir des matrices de taille [128, 128, 512] et enregistrement en format numpy.
3. Extraction des cartes de dose dans le champ et hors-champ à partir des cartes de dose du corps entier. Un seuillage considérant comme seuil l'isodose de 5% est utilisé, où la dose maximale par patient est considérée comme la dose de référence.
4. Création de masques binaires à partir des cartes de dose du corps entier en utilisant une méthode de seuillage qui sépare l'arrière-plan des valeurs non nulles.

Ces premières étapes de pré-traitement ont été appliquées aux données originales dans le but d'une part de préparer les données utilisées par le réseau de neurones (cartes de dose dans le champ, cartes de dose à distance, masque binaire du patient), mais également de réduire la taille des données en convertissant les données d'un format SAS, difficilement lisible efficacement pour un entraînement DL en numpy, ainsi qu'en les ré-échantillonnant spatialement. Ce faisant, la taille de la base de données permet d'être réduite d'un peu plus de 2 To à 430 Go. Cette étape de pré-traitement a permis une accélération nécessaire de l'entraînement du réseau de neurones.

Ensuite, un pipeline de pré-traitement utilisable à la volée a ensuite été appliqué à l'aide de la bibliothèque Medical Open Network for Artificial Intelligence (MONAI 0.8.0) [164]. Ce pipeline comprend dans l'ordre suivant :

1. Chargement des données
2. Normalisation
3. Ré-échantillonnage spatial
4. Concaténation

Ce pipeline de pré-traitement est utilisé à la volée à chaque nouvelle itération du réseau. L'intérêt de cette approche est de pouvoir facilement tester et adapter certains paramètres comme la définition des images d'entrée. Cela permet par exemple de trouver le meilleur compromis entre définition des images d'entrée, taille du lot, et VRAM disponible. Cela permet de ne pas à avoir à réenregistrer les données sur les disques durs. Cette approche a significativement accéléré l'optimisation des hyperparamètres liés aux données (définition des images d'entrée, normalisation réalisée). Au cours de l'étape de normalisation, les intensités des cartes de dose 3D sont divisées par 100, afin de fournir au réseau des valeurs comprises dans l'intervalle  $[0,1]$ . L'étape de ré-échantillonnage spatiale a été implémentée avec une stratégie d'interpolation au plus proche voisin. Enfin, une étape de concaténation a permis de transformer les données pour les adapter à une structure multidimensionnelle compatible avec le format d'entrée du réseau de neurones :  $B \times 2 \times H \times W \times D$ . Dans cette expression,  $B$  fait référence à la taille du lot,  $C$  indique le nombre de canaux présents, tandis que  $H$ ,  $W$  et  $D$  correspondent respectivement à la hauteur, à la largeur et à la profondeur de la matrice d'entrée. Le canal d'entrée, qui se distingue par sa structure bidimensionnelle, englobe les données conjointes des masques binaires corps entier et des cartes de dose dans le champ. La figure 3.1 résume le pipeline de pré-traitement.

### 3.2.3 . Réseau de neurones et stratégie d'entraînement

Un U-Net 3D conventionnel [165, 166, 167], composé de quatre blocs de sous-échantillonnage suivis de quatre blocs de sur-échantillonnage, a été mis en œuvre (figure 3.1). Le U-Net est à l'origine un modèle de réseau de neurones convolutifs conçu pour la segmentation d'images. Il est constitué d'une première partie encodeur qui, grâce à des couches de convolution, réduit les dimensions des données d'entrée et extrait des caractéristiques de plus en plus abstraites. La deuxième partie du U-Net est un décodeur qui grâce à des couches de déconvolution, permet de suréchantillonner, c'est-à-dire d'augmenter les dimensions des données de l'espace latent (dans leur dimension la plus faible), tout en interprétant les caractéristique extraites par le décodeur. L'encodeur et le décodeur sont en plus de cela connectés par des connexions résiduelles, aidant à transmettre et intégrer des informations locales à différentes échelles. Le U-Net 3D mis en œuvre est schématisé figure 3.1. Mentionnons que d'autres variants du U-Net 3D ont été étudiés, mais c'est finalement la version décrite plus haut qui a présenté les meilleures performances. Nous avons étudié le U-Net 3D sans les connexions résiduelles (les opérations schématisées par les flèches grises sur la figure 3.1) ou en rajoutant une dernière couche avec comme fonction d'activation une tangente hyperbolique ou une sigmoïde, dans le but de contraindre les valeurs prédites entre -1 et 1 ou entre 0 et 1. Nous avons également étudié le réseau U-Net 3D Transformer. L'erreur quadratique moyenne (ou MSE pour Mean Squared Error, voir équation 3.2), évaluée uniquement sur les voxels non nuls en-dehors de l'isodose de 5 %, c'est-à-dire uniquement dans la région considérée dans ce travail comme la dose hors-champ, a été sélectionnée comme fonction coût.

$$\text{MSE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (D_{nn,i} - D_{gt,i})^2 \quad (3.2)$$

Avec  $D_{nn,i}$  et  $D_{gt,i}$  les doses normalisées au voxel  $i$  estimées respectivement avec le réseau de neurones et à partir de la méthode analytique considérée comme la vérité terrain, et  $n$  le nombre total de voxels considérés.

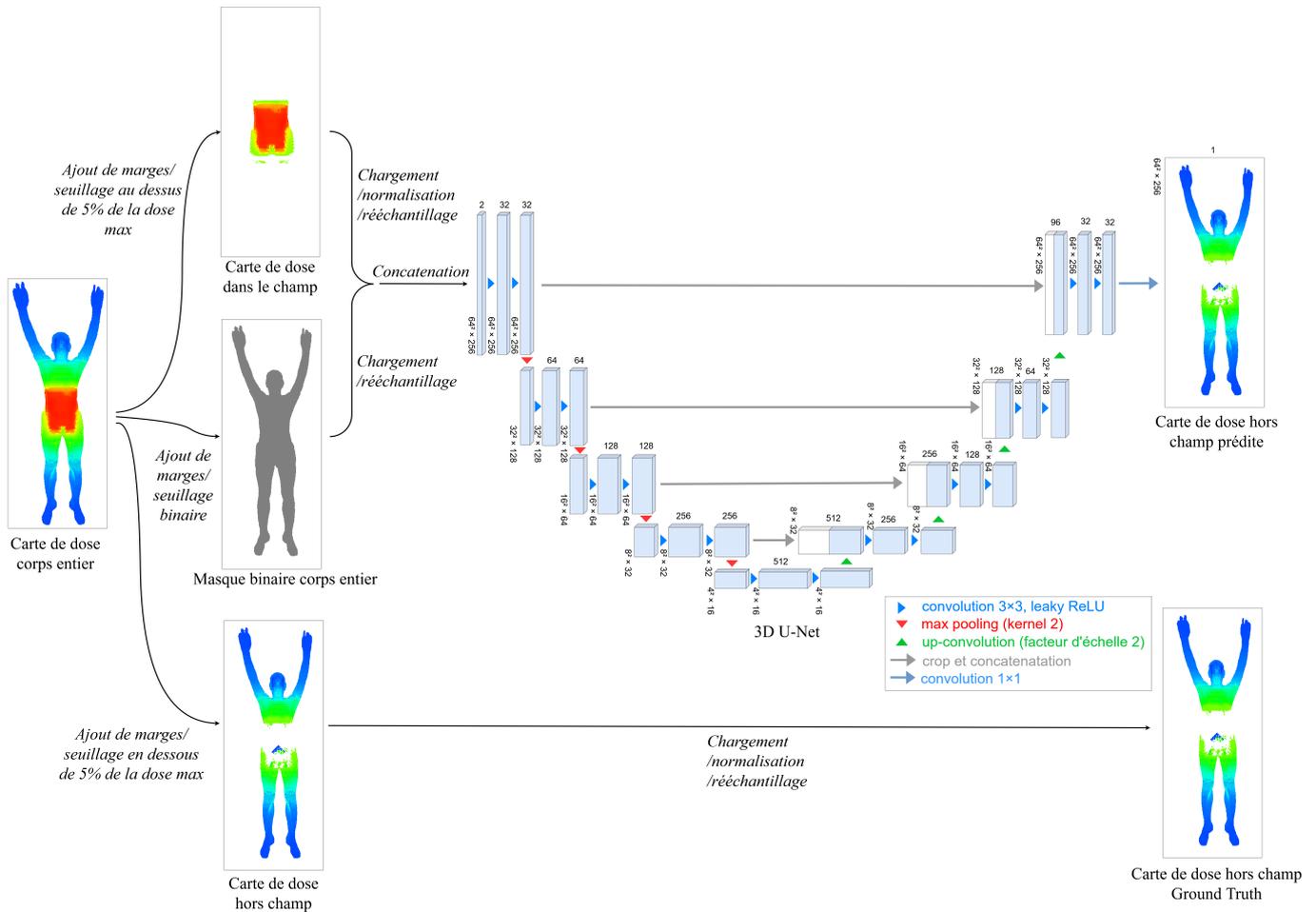


Figure 3.1 – Pipeline de pré-traitement des cartes de dose et conception complète du réseau U-Net 3D mis en œuvre. Les cartes de dose sont affichées à l'aide d'une échelle logarithmique.

Un taux d'apprentissage (*learning rate*) compris dans l'intervalle  $[1e - 7, 1e - 3]$  a été étudié. Pour éviter le sur-apprentissage et contrôler la complexité du modèle, nous avons utilisé la méthode de dégradation des pondérations (*weight decay*), qui consiste à appliquer une pénalité quadratique à la fonction coût pour encourager des poids plus petits, contribuant ainsi à la régularisation du modèle. Un coefficient  $\lambda$  est défini pour moduler l'intensité de cette pénalité.  $\lambda$  a été investigué dans l'intervalle  $[1e - 8, 1e - 4]$ . Nous avons identifié les valeurs de  $1e - 4$  et  $1e - 6$  correspondant respectivement au taux d'apprentissage et au coefficient  $\lambda$  comme associées aux résultats optimaux. L'optimiseur Adam a été utilisé pour mettre à jour les paramètres du réseau. La normalisation par instance a été privilégiée. Une taille de lot de 20 associée à un échantillonnage de  $64 \times 64 \times 256$  a été sélectionnée, correspondant à des voxels de tailles  $x : 11,562$  mm,  $y : 7,562$  mm et  $z : 8,836$  mm. Le 3D U-Net a été entraîné pendant 600 epochs ( $\approx 50$  heures) sur une carte graphique Nvidia RTX A6000 associée à 48 Go de VRAM et couplée à un processeur Intel Xeon(R) W-2295 de 36 threads opérant jusqu'à 4,8 GHz. Aucun arrêt prématuré n'a été réalisé. Les paramètres du réseau associés aux meilleures performances sur le jeu de validation ont été sauvegardés.

La base de données de 3204 patients a été divisée de manière conventionnelle en jeux d'entraînement ( $N = 2213$ ), de validation ( $N = 505$ ) et de test ( $N = 486$ ) (Tableau 3.2). L'un de nos principaux objectifs étant de tester l'hypothèse de généralisabilité du réseau de neurones entraîné à des machines inconnues, la division des données a été effectuée de manière contrôlée. Parmi les 25 accélérateurs représentés dans la base de données, 18 ont été sélectionnés pour former le jeu d'entraînement (incluant des accélérateurs linéaires classiques et des irradiateurs au cobalt 60). Le jeu de validation a été constitué exclusivement de 2 accélérateurs inédits, c'est-à-dire jamais présenté et utilisé, pour le réseau de neurones (un accélérateur au cobalt 60 et un accélérateur linéaire Sagittaire fonctionnant à 25 MV). L'ensemble de test a été divisé en 5 sous-groupes. Chacun de ces sous-groupes est constitué d'un accélérateur non présent ni dans le jeu d'entraînement, ni dans le jeu de validation. Sont présents deux accélérateurs linéaires classiques (les noms des modèles d'accélérateurs ne sont pas disponibles) fonctionnant à 6 MV et 16 MV, deux appareils au cobalt 60 (Alcyon et Mobiletron), et un betatron fonctionnant à 1,25 MV, 10 MV, 12 MV, 14 MV, 16 MV, 18 MV, 22 MV et 32 MV. Tous les patients traités avec des appareils betatron ont été volontairement conservés dans le jeu de test, en raison de leur conception très spécifique par rapport à un accélérateur linéaire conventionnel ou un irradiateur au cobalt. Le tableau 3.3 fournit une description complète de l'ensemble de données et de l'utilisation de chacune d'entre elles.

Tableau 3.2 – Distribution des patients et des accélérateurs inclus dans les jeux d'entraînement, de validation et de tests.

	Total	Entraînement	Validation	Test				
				6 MV Neptune	16 MV	<sup>60</sup> Co Alcyon	<sup>60</sup> Co Mobiletron	Betatron
<b>Linac</b>	1207	683	365	103	56	0	0	0
<b>Cobalt</b>	1852	1530	140	0	0	128	54	0
<b>Betatron</b>	145	0	0	0	0	0	0	145
<b>Total</b>	3204	2213	505	486				

Comme de nombreuses autres équipes de recherche [19, 60, 129, 127, 74, 61, 17], nous avons choisi d'utiliser le RMSD (équation 3.3) comme métrique d'évaluation des résultats. Cette métrique quantifie l'écart absolu entre des prédictions et des valeurs de référence. Ainsi, plus sa valeur est proche de 0, plus la prédiction sera proche du résultat attendu.

$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (D_{nn,i} - D_{gt,i})^2} \quad (3.3)$$

Afin d'étudier l'impact de la taille du champ d'irradiation sur les performances du réseau de neurones, nous avons découpé en sous-groupes les patients présentant de larges volumes d'irradiation et ceux présentant des volumes d'irradiation faibles dans les jeux de validation et de test. Pour ce faire, nous avons calculé la médiane des volumes dans le champ à partir du jeu d'entraînement, qui s'est établie à 3767 cm<sup>3</sup>. Ensuite, nous avons comparé le volume de chaque patient à cette valeur et les avons assignés à la catégorie "large volume" ou "faible volume" en conséquence. De même, les valeurs de RMSD ont été calculées dans deux zones différentes pour chaque patient : nous avons différencié la dose hors-champ située proche du champ de la dose hors-champ située loin du champ. L'isodose de 1 % a été choisie pour distinguer ces deux zones. Toutes les manipulations de données ont été réalisées en Python 3.7.7.

Tableau 3.3 – Distribution des patients en fonction du centre, de la machine et de l'utilisation, dans l'ensemble d'entraînement (●), l'ensemble de validation (●) ou l'ensemble de test (●).

Utilisation/type/ modèle/tension	Centres					Total
	Gustave Roussy, Villejuif	Institut Curie, Paris	Institut Claudius- Regaud, Toulouse	Institut Godinot, Reims	Centre Antoine La- cassagne, Nice	
● LINAC classique : Non détaillé / 4 MV	18	0	0	0	0	18
● LINAC classique : Non détaillé / 5 MV	3	0	0	0	0	3
● LINAC classique : Non détaillé / 6 MV	61	0	0	0	0	61
● LINAC classique : Non détaillé 1 / 8 MV	2	0	0	0	0	2
● LINAC classique : Non détaillé 2 / 8 MV	47	0	0	0	0	47
● LINAC classique : Non détaillé / 10 MV	7	0	0	0	0	7
● LINAC classique : Non détaillé / 15 MV	3	0	0	0	0	3
● LINAC classique : Non détaillé / 16 MV	55	0	0	1	0	56
● LINAC classique : Neptune / 6 MV	9	94	0	0	0	103
● LINAC classique : Neptune / 10 MV	0	2	0	0	0	2
● LINAC classique : Orion / 4 MV	404	0	0	0	0	404
● LINAC classique : Sagittaire / 25 MV	299	12	23	31	0	365
● LINAC classique : Saturne / 20 MV	132	0	2	0	0	134
● LINAC classique : Saturne / 10 MV	0	2	0	0	0	2
● <sup>60</sup> Co : Alcyon / 1.25 MV	115	1	12	0	0	128
● <sup>60</sup> Co : Barazeti / 1.25 MV	0	0	5	0	0	5
● <sup>60</sup> Co : Non détaillé 1 / 1.25 MV	117	22	0	0	1	140
● <sup>60</sup> Co : Non détaillé 2 / 1.25 MV	0	5	0	0	0	5
● <sup>60</sup> Co : Non détaillé 3 / 1.25 MV	0	1	0	0	0	1
● <sup>60</sup> Co : Massiot-Philips / 1.25 MV	355	32	0	23	0	410
● <sup>60</sup> Co : Mobiletron / 1.25 MV	0	0	53	0	1	54
● <sup>60</sup> Co : Nucletron / 1.25 MV	6	0	0	0	0	6
● <sup>60</sup> Co : Non détaillé 4 / 1.25 MV	0	24	0	0	0	24
● <sup>60</sup> Co : Theratron 780 / 1.25 MV	939	1	104	13	22	1079
● Betatron / 1.25 MV	90	2	0	0	0	92
● Betatron / 10 MV	3	0	0	0	0	3
● Betatron / 12 MV	2	7	0	0	0	9
● Betatron / 14 MV	1	7	0	0	0	8
● Betatron / 16 MV	2	1	0	0	0	3
● Betatron / 18 MV	2	3	0	0	0	5
● Betatron / 22 MV	4	2	0	0	0	6
● Betatron / 32 MV	0	19	0	0	0	19
Total	2676	237	199	68	24	3204

### 3.3 . Résultats

Les meilleures performances ont été obtenues à l'époque 467/600. Le tableau 3.4 présente les résultats en termes de RMSD obtenus sur les jeux d'entraînement, de validation et de test pour les hyperparamètres présentés dans la section 3.2. Les histogrammes des RMSD pour les jeux de validation et de tests sont présentés figure 3.2.

Tableau 3.4 – Performances du réseau 3D U-Net pour la tâche d'estimation de la carte de dose hors-champ évaluées à l'aide de la métrique RMSD.

RMSD $\pm$ écart-type (cGy.Gy <sup>-1</sup> )	Entraînement	Validation	Test				
			6 MV Neptune	16 MV	<sup>60</sup> Co Alcyon	<sup>60</sup> Co Mobiletron	Betatron
Zone hors-champ	0,28 $\pm$ 0,08	0,41 $\pm$ 0,26	0,27 $\pm$ 0,06	0,26 $\pm$ 0,07	0,28 $\pm$ 0,06	0,30 $\pm$ 0,12	0,65 $\pm$ 0,35
			Moyenne : 0,39 $\pm$ 0,25				
Zone proche du champ		0,49 $\pm$ 0,29	0,16 $\pm$ 0,13	0,39 $\pm$ 0,13	0,33 $\pm$ 0,13	0,31 $\pm$ 0,12	0,58 $\pm$ 0,28
			Moyenne : 0,43 $\pm$ 0,22				
Zone loin du champ		0,22 $\pm$ 0,12	0,14 $\pm$ 0,06	0,23 $\pm$ 0,07	0,27 $\pm$ 0,06	0,30 $\pm$ 0,12	0,56 $\pm$ 0,44
			Moyenne : 0,35 $\pm$ 0,27				
Large Volume		0,37 $\pm$ 0,23 (N = 262)	0,25 $\pm$ 0,08 (N = 36)	0,26 $\pm$ 0,08 (N = 23)	0,26 $\pm$ 0,07 (N = 48)	0,31 $\pm$ 0,15 (N = 27)	0,35 $\pm$ 0,14 (N = 24)
			Moyenne : 0,28 $\pm$ 0,12				
Faible Volume		0,43 $\pm$ 0,28 (N = 242)	0,29 $\pm$ 0,06 (N = 67)	0,26 $\pm$ 0,07 (N = 33)	0,29 $\pm$ 0,06 (N = 80)	0,29 $\pm$ 0,10 (N = 27)	0,66 $\pm$ 0,37 (N = 121)
			Moyenne : 0,43 $\pm$ 0,12				

Nous avons obtenu des RMSD de 0,28  $\pm$  0,08 et 0,41  $\pm$  0,26 cGy.Gy<sup>-1</sup> pour les jeux de données d'entraînement et de validation respectivement. Nous rapportons des valeurs de 0,27  $\pm$  0,06, 0,26  $\pm$  0,07, 0,28  $\pm$  0,06, 0,30  $\pm$  0,12 et 0,65  $\pm$  0,35 cGy.Gy<sup>-1</sup> pour les jeux de tests des accélérateurs LINAC 6 MV, LINAC 6 MV Neptune, <sup>60</sup>Co-Alcyon, <sup>60</sup>Co-Mobiletron et Betatron respectivement. Ces résultats mettent en avant des performances moyennes similaires ou supérieures à celles du jeu de validation, sauf pour le cinquième jeu de test correspondant à l'accélérateur Betatron. Les résultats observés dans les jeux de validation et de tests en fonction de la distance des points d'intérêt par rapport au champ d'irradiation montrent de meilleures valeurs de RMSD loin du champ que près de celui-ci, sauf pour les quatrième (correspondant au <sup>60</sup>Co-Mobiletron) et cinquième jeux de test. Par exemple, des valeurs de RMSD loin du champ de 0,22  $\pm$  0,12 et 0,35  $\pm$  0,27 cGy.Gy<sup>-1</sup> sont obtenues respectivement pour les jeux de validation et de test, tandis que des valeurs égales à 0,49  $\pm$  0,29 et 0,43  $\pm$  0,22 cGy.Gy<sup>-1</sup> sont obtenues pour la zone proche du champ. Enfin, les résultats du jeu de validation comparant les cartes de dose pour les grands champs et les petits champs suggèrent que le réseau de neurones est plus performant pour les grands champs d'irradiation (0,37  $\pm$  0,23 cGy.Gy<sup>-1</sup> à comparer à 0,43  $\pm$  0,28 cGy.Gy<sup>-1</sup>), mais cette différence est moins prononcée que les écarts observés entre les zones proches du champ et les zones éloignées du champ, en particulier si l'on tient compte des écarts types associées. Cette tendance est également observée dans le cinquième jeu de test (0,35  $\pm$  0,14 cGy.Gy<sup>-1</sup> à comparer à 0,66  $\pm$  0,37 cGy.Gy<sup>-1</sup>), tandis que les quatre autres jeux de

tests présentent des résultats assez similaires entre les grands et les petits champs d'irradiation.

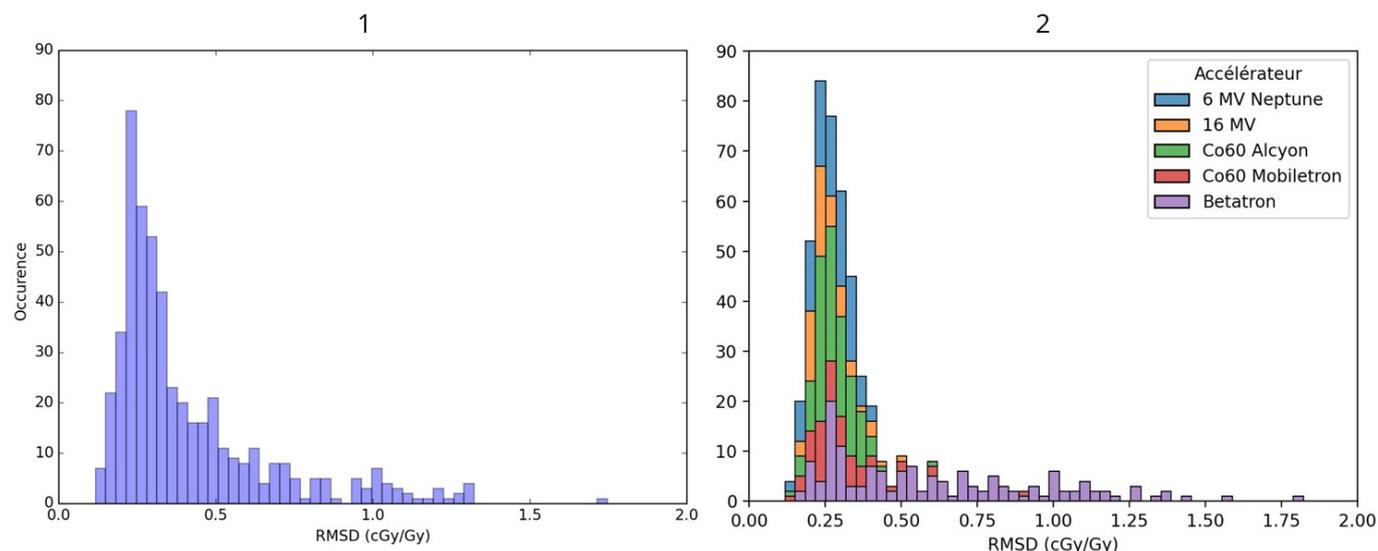


Figure 3.2 – Histogrammes des RMSD calculés par patient obtenus sur le jeu de validation (1) et sur les jeux de tests détaillés pour chaque machine (2).

Les histogrammes des RMSD calculés par patient sur le jeu de validation et de test (figure 3.2) ont été tracés. On observe des distributions dites à queue lourde, et plus particulièrement des distributions log-normales. Nous avons fixé arbitrairement une valeur seuil de RMSD de 0,6 cGy.Gy<sup>-1</sup>, considérée comme séparant les bonnes reconstructions de dose hors-champ des mauvaises reconstructions de dose hors-champ. 87 patients sur 505 ont montré des performances plus faibles pour le jeu de validation ; 85 d'entre eux ayant été traités avec un seul appareil : un accélérateur linéaire Sagittaire fonctionnant à 25 MV. Nous avons identifié de la même façon 66 patients sur 486 dans l'ensemble de test comme présentant de moins bonnes performances. 63 des 66 patients identifiés ont été traités avec l'accélérateur Betatron.

La figure 3.3 permet la visualisation des cartes de dose hors-champ obtenues pour 3 patients représentatifs des jeux de test : un patient avec une bonne performance (Patient 1, RMSD= 0,16 cGy.Gy<sup>-1</sup>), un patient avec une performance médiane (Patient 2, RMSD= 0,29 cGy.Gy<sup>-1</sup>) et un patient avec une mauvaise performance (Patient 3, RMSD= 1,00 cGy.Gy<sup>-1</sup>). Les profils de dose tête-pieds associés sont présentés dans la figure 3.4. L'application de l'ensemble de notre pipeline de pré-traitement, y compris le chargement des données, l'application du réseau neuronal et la sauvegarde des données, a nécessité un temps de calcul moyen de  $2,59 \pm 0,09$  secondes pour ces 3 patients. Le calcul de la dose hors-champ uniquement nécessite quant à lui  $0,047 \pm 0,008$  secondes.

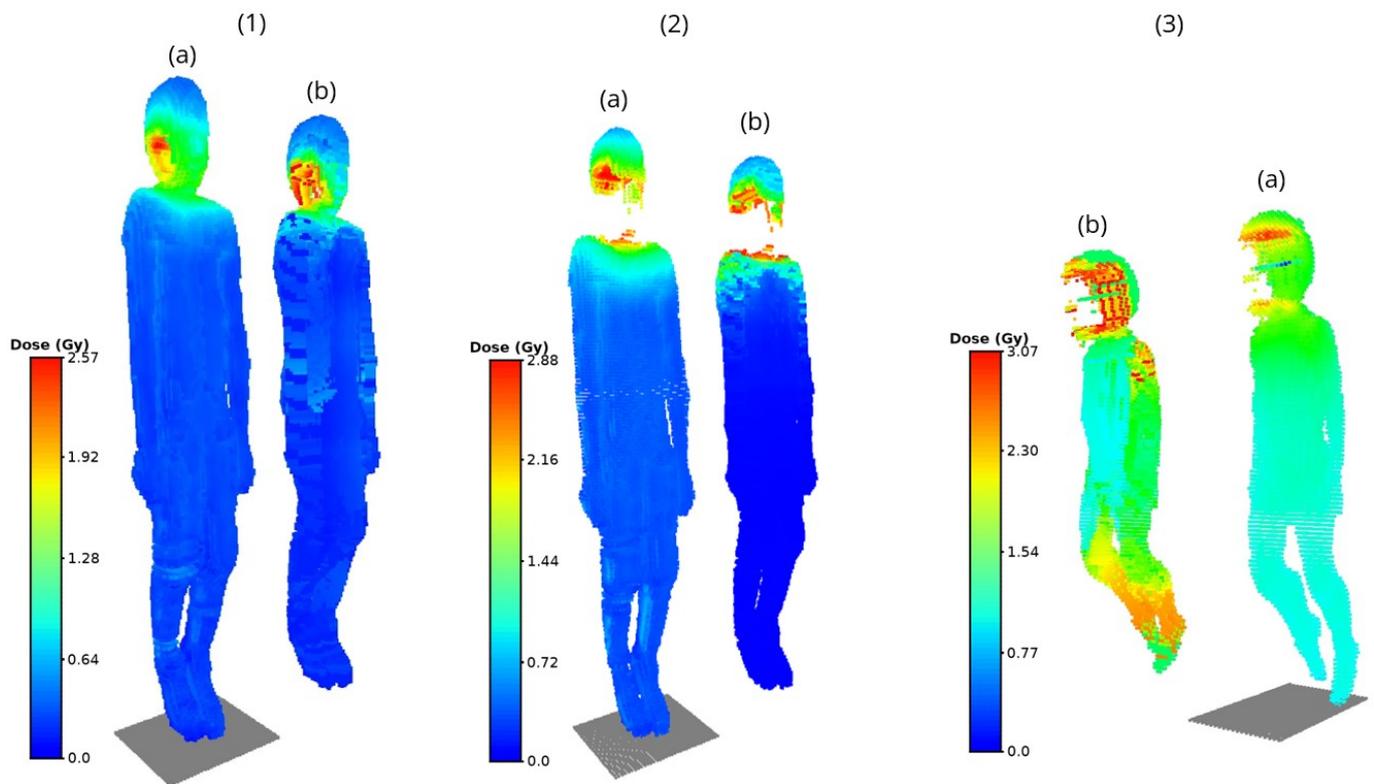


Figure 3.3 – Comparaison des cartes de dose hors-champ prédites par le 3D U-Net (a) et des cartes de dose vérités terrains associées (b), pour 3 patients de performances variables (issus des jeux de tests uniquement). Le patient 1 (RMSD = 0.16 cGy.Gy<sup>-1</sup>, dans le percentile 5% de la distribution des RMSD) correspond à une jeune fille de 15 ans traitée pour un rétinoblastome en 1982 avec un accélérateur Neptune 6 MV. La patiente 2 (RMSD = 0.29 cGy.Gy<sup>-1</sup>, dans  $\pm 1\%$  de la médiane de la distribution des RMSD) est également une jeune fille de 15 ans qui a été traitée en 1982 pour une néoplasie intracrânienne à l'aide d'un accélérateur Alcyon <sup>60</sup>Co. Le patient 3 (RMSD = 1.00 cGy.Gy<sup>-1</sup>, en dessous du percentile 95% de la distribution des RMSD) correspond à une fille de 5 ans traitée en 1982 avec un Betatron de 1,25 MV pour un astrocytome.

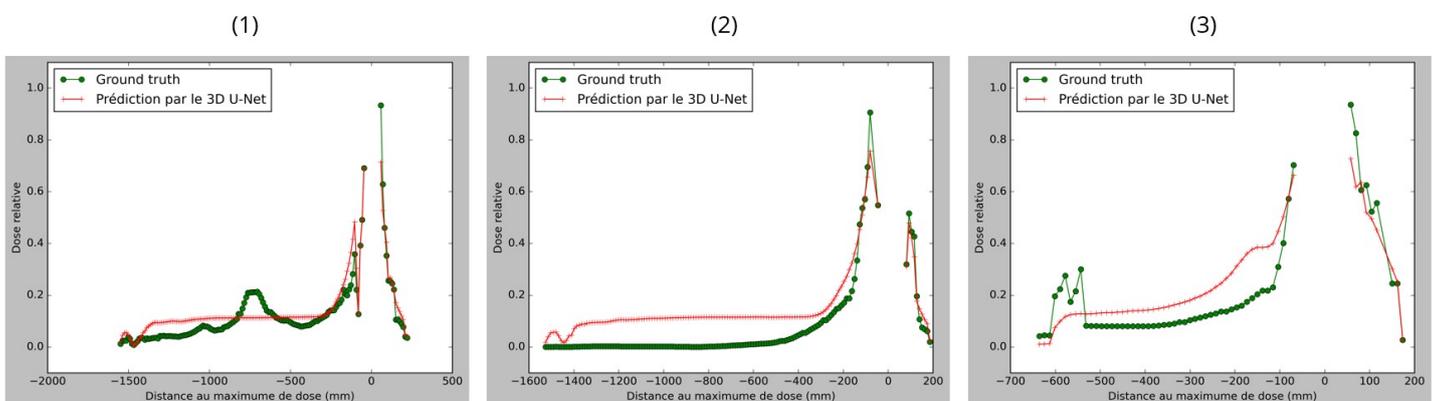


Figure 3.4 – Profils de dose tête-pieds des cartes de dose hors-champ prédites par le réseau U-Net 3D (en rouge) comparés aux profils de dose de la carte de dose vérité terrain associée (en vert). Les profils ont été tracés uniquement dans les zones de dose hors-champ, pour les trois mêmes patients que dans la figure 3.3 (patient 1 (1), patient 2 (2) et patient 3 (3)). Les doses sont normalisées par rapport à la valeur maximale des cartes de dose hors-champ vérités terrains.

Pour les patients 1 et 2, les doses sont correctement mais non parfaitement prédites dans le gradient de dose du champ proche, avec des différences moyennes de dose relative, évaluées le long des profils (figure 3.4), égales à 23,1 % et 26,3 % jusqu'à 20 cm du bord du champ. Pour le patient 1, la composante continue très à distance du champ d'irradiation est correctement reconstruite (dose moyenne de 0,23 Gy pour le véritable terrain contre 0,26 Gy pour la prédiction par le réseau entre 20 et 155 cm), mais avec un accroissement local de dose qui n'est pas correctement prédit (figure 3.3). Pour le patient 2, la composante continue loin du champ n'est pas aussi bien restituée (dose moyenne de 0,06 Gy pour le véritable terrain contre 0,30 Gy pour la prédiction du réseau entre 20 et 153 cm). Pour le patient 3, traité sur une machine Betatron, on constate que le réseau de neurones présente des faiblesses dans la prédiction de la dose non seulement dans les zones proches du champ, mais aussi dans les zones plus éloignées, où, par exemple, il ne prédit pas l'augmentation locale de la dose sur les jambes du patient associée à cet accélérateur linéaire spécifique.

Enfin, la Figure 3.5 permet de visualiser sur un graphique unique, la dose prédite pour chaque voxel par le réseau de neurones en ordonnée en fonction de la dose attendue (la valeur de référence véritable terrain) en abscisse pour chacun des 3 patients. Plus les doses prédites sont proches des valeurs attendues, plus le nuage de point se concentrera autour de la courbe de pente 1 passant par 0.

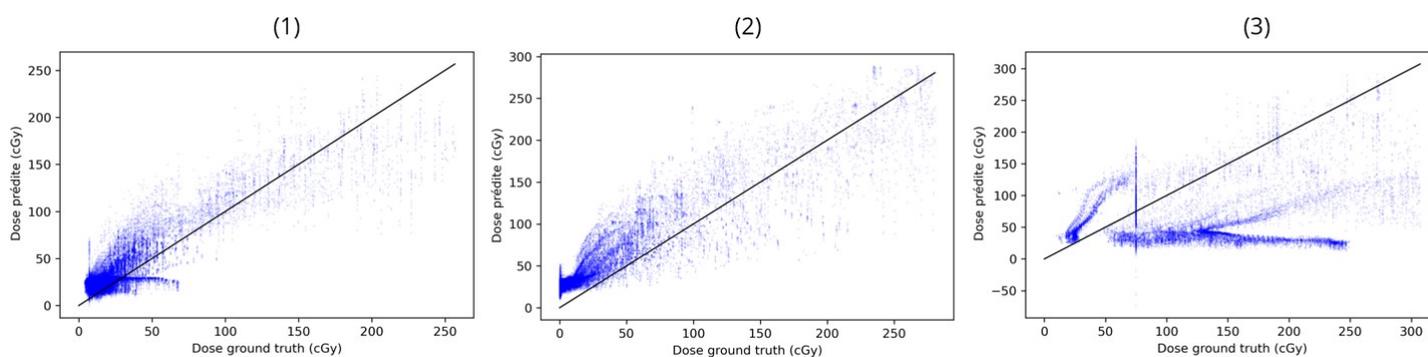


Figure 3.5 – Doses prédites par le réseau 3D U-Net en fonction des doses de référence. Chaque point correspond à un voxel. Les diagrammes de dispersion ont été réalisés pour le patient 1 (1), le patient 2 (2) et le patient 3 (3).

La visualisation de ce graphe confirme les observations faites précédemment à partir des profils de doses. Pour le patient 1, les points correspondant à des valeurs de doses plus faibles présentent un regroupement plus important autour de la tendance linéaire que pour les autres patients. Le graphe associé au patient 2 (2) illustre clairement la surestimation des doses loin du champ. La figure associée au patient 2 (3) montre un comportement anarchique, conforme aux observations précédentes.

### 3.4 . Discussion

Pour rappel, notre objectif dans cette preuve de concept était de prouver la faisabilité de la prédiction de la dose hors-champ pour des traitements EBRT par photons produits par un accélérateur opérant à au moins 1 MV ou par irradiateur au  $\text{Co}^{60}$ , à l'aide d'un réseau d'une architecture de réseaux de neurones convolutifs. Nous avons choisi d'évaluer cette approche dans la mesure où elle permet d'apporter une solution concrète aux limites des modèles analytiques ou de l'approche MC qui ne rendent pas possible l'estimation de la dose à distance en routine clinique actuellement. En effet, un temps de calcul trop long, une utilisation fastidieuse,

notamment sur des accélérateurs inédits qui nécessitent de nouvelles campagnes de mesures, aboutissant à un manque de polyvalence de ces méthodes étaient les principales limitations soulevées dans le chapitre 2. C'est sur ces problématiques spécifiques que nous évaluons notamment l'approche inédite que nous présentons.

Tout d'abord, les résultats ont été analysés en termes de RMSD, qui est la métrique la plus populaire pour évaluer les doses hors-champ. Par convention, les valeurs de RMSD ont été calculées dans les jeux d'entraînement, de validation et de tests, afin d'évaluer la capacité de l'algorithme à se généraliser à l'anatomie de nouveaux patients, à de nouvelles localisations de tumeurs et à de nouvelles géométries d'irradiation, pour de nouveaux accélérateurs linéaires. Les résultats sont plutôt encourageants, avec des valeurs de RMSD du même ordre de grandeur dans les jeux de test (valeur moyenne de  $0,39 \pm 0,25$  cGy.Gy<sup>-1</sup> dans le jeu de test) que dans le jeu de validation ( $0,41 \pm 0,26$  cGy.Gy<sup>-1</sup>) ou le jeu d'entraînement ( $0,28 \pm 0,08$  cGy.Gy<sup>-1</sup>) (Tableau 3.4), ce qui suggère que le réseau de neurones a acquis un fort degré de robustesse et de généralisation.

Cependant, un examen plus approfondi des résultats pour les différents jeux de test montre que des résultats significativement plus faibles ont été observés pour le jeu de test correspondant à l'accélérateur Betatron. De plus, l'écrasante majorité des résultats les plus médiocres du jeu de validation concernent des patients traités avec l'accélérateur Sagittaire fonctionnant à 25 MV. Pour rappel, la tension d'accélération la plus élevée des accélérateurs linéaires considérés dans le jeu d'entraînement était égale à 20 MV (tableau 3.3). L'étude des patients présentant les plus mauvais résultats a montré que la seule chose les différenciant des patients présentant des meilleures performances est l'accélérateur utilisé. Ni la pathologie, ni la localisation ou l'âge du patient n'ont permis de différencier ces patients. Ces résultats soulignent logiquement le fait que les capacités de généralisation du réseau neuronal ne peuvent pas être étendues à des accélérateurs linéaires non conventionnels ou très atypiques, tant qu'ils n'ont pas été pris en compte pendant la phase d'apprentissage. Par exemple, le dispositif betatron, qui ressemble davantage à un cyclotron qu'à un accélérateur linéaire classique avec une cavité accélératrice linéaire semble présenter un caractère trop inhabituel pour le réseau de neurones. Ce qui différencie fondamentalement les accélérateurs linéaires des accélérateurs circulaires en termes de distributions de dose à distance est ce que l'on appelle le rayonnement cyclotron. La particule chargée soumise à un champ magnétique rayonne lors de sa déviation. Ce rayonnement n'est pas pris en compte dans la théorisation de la dose à distance, et ne se retrouve nulle part ailleurs dans la base de données. Ainsi, observer que le réseau prédit moins bien les cartes de dose où ce genre de rayonnement peut intervenir est logique. D'autre part, le fonctionnement à très haute tension de l'installation Sagittaire présente aussi un caractère physique inédit dans notre base de données. Cette très haute énergie est associée à une augmentation de la section efficace des interactions par créations de paires. Cette interaction favorisée ici influe sur la distribution de la dose, dans le champ et en dehors du champ. Naturellement, une base de données d'entraînement plus diversifiée permettrait d'améliorer la capacité de généralisation du réseau de neurones. Finalement, ni la localisation de la zone d'irradiation, ni la forme du corps du patient ne semble influencer d'une façon ou d'un autre sur les performances du réseau de neurones.

Bien que nous observions des meilleures valeurs de RMSD dans les zones éloignées du champ que dans celles qui en sont proches (tableau 3.4), le réseau de neurones ne semble pas prédire correctement les valeurs de très faibles doses, comme le montrent les figures 3.2, 3.4 et 3.5. Cette tendance constante, observée sur toutes les cartes de dose prédites peut s'expliquer par deux facteurs. Premièrement, la fonction coût choisie (MSE) tend à minimiser les différences

absolues de dose entre les valeurs prédites et la vérité terrain. Le réseau de neurones, lors de son apprentissage, diminue la fonction coût jusqu'à obtenir les meilleures performances possibles. Cette meilleure performance obtenue correspond à une certaine différence absolue de dose moyenne. Si la variation de dose à proximité du champ peut être acceptée en raison de sa nature relativement limitée en termes de différence relative, elle devient plus problématique lorsqu'il s'agit de prédire des doses très faibles loin du champ, car cette variation devient relativement plus significative. C'est parce que nous avons utilisé une fonction coût absolue que les performances loin du champ semblent meilleures que celles dans les zones proches du champ. Nous avons implémenté une architecture avec fonction coût relative, la MSE, afin de contourner cette limitation, mais les résultats n'ont pas été concluants. Nous avons observé que le réseau prédisait la même valeur de dose sur tout le volume. Cette approche s'est montrée moins performante sur toutes les zones d'intérêts, saufs pour les très faibles valeurs. L'échelle très grande de valeurs à prédire (allant du mGy au Gy) par le réseau de neurones est une des principales difficultés de cette tâche. L'utilisation de cet outil en l'état nous semble possible uniquement en fonction de la zone d'intérêt. Nous pouvons penser que dans les zones proches du champ, là où les doses sont relativement bien prédites, cet outil prend tout son sens. Étudier des régions d'intérêts recevant des doses de l'ordre du mGy resterait en l'état peu fiable. Encore une fois, tout dépend de la question clinique soulevée, et on peut en effet penser que prédire la dose à 60 cm au mGy prêt n'a d'intérêt que dans de très rares cas. Deuxièmement, il est raisonnable de supposer que les doses proches du champ, principalement influencées par la composante de diffusion du patient, sont comparativement plus faciles à prédire pour le réseau que les autres composantes. En effet, cette composante dépend principalement de la dose dans le champ d'irradiation et du volume irradié, qui sont des informations facilement disponibles dans la carte de dose dans le champ. En revanche, les très faibles doses dans les régions éloignées sont principalement influencées par la composante de fuite, qui n'est certainement que très partiellement présente dans les données d'entrée, et donc plus difficilement exploitable. Cette observation explique également l'association entre des champs d'irradiation plus grands et des valeurs améliorées (tableau 3.4).

Bien que certaines publications utilisant des modèles analytiques pour l'estimation de la dose hors-champ aient rapporté des RMSD similaires aux performances obtenues par notre réseau de neurones (tels que  $0,91 \text{ cGy.Gy}^{-1}$  et  $1,67 \text{ cGy.Gy}^{-1}$  [61],  $0,75 \text{ cGy.Gy}^{-1}$  [129],  $4,1 \text{ cGy.Gy}^{-1}$ ,  $5,6 \text{ cGy.Gy}^{-1}$ ,  $4,6 \text{ cGy.Gy}^{-1}$  et  $6,5 \text{ cGy.Gy}^{-1}$  [60],  $1,04 \text{ cGy.Gy}^{-1}$  [127],  $3,7 \text{ mGy.Gy}^{-1}$  [131],  $0,094 \text{ cGy.MU}^{-1}$ ,  $0,279 \text{ cGy.MU}^{-1}$ , et  $0,410 \text{ cGy.MU}^{-1}$  [74]), faire une comparaison directe n'est pas pertinent. En effet, outre les différences dans le processus de normalisation employé, qui est un problème général dans le contexte de l'évaluation des doses hors-champ comme mentionné dans le chapitre 2 [19], notre analyse consiste à comparer les prédictions d'un réseau de neurones DL à des cartes de doses hors-champ obtenues par méthode analytique, alors que les études mentionnées précédemment comparent les prédictions de modèles analytiques à des mesures expérimentales ou à la simulation MC. La prochaine étape de notre travail consistera donc à effectuer des mesures expérimentales afin de les comparer aux prédictions du réseau. De plus, la base de données FCCSS n'inclut pas de patients traités récemment, avec des techniques ou des accélérateurs linéaires modernes. Évaluer les performances du réseau de neurones avec des mesures expérimentales réalisées sur des dispositifs d'irradiations utilisés en clinique actuellement nous permettra de statuer sur la possible utilisation de l'algorithme développé dans un cadre clinique.

Dans ce travail, l'analyse des incertitudes aléatoires (liées aux valeurs de doses utilisées comme vérités terrains) et épistémiques (liées au modèle DL) de la distribution de la dose hors-champ du réseau de neurones n'a pas été entreprise [168]. En effet, notre base de données

d'apprentissage est basée sur des calculs analytiques dérivés de mesures expérimentales. Selon Vu Bezin et al, l'incertitude globale maximale des mesures de dose hors-champ, quel que soit le détecteur utilisé, est de l'ordre de 15 % [152]. Ainsi, n'ayant pas accès aux incertitudes associées aux cartes de dose utilisées en vérités terrains, nous pouvons dire que nous présentons des résultats dans le pire des cas, avec une incertitude d'au moins 15%. Utiliser une base de données avec des valeurs d'incertitudes connues permettrait d'associer ces incertitudes à celles épistémiques du réseau de neurones, pour fournir une évaluation de la prédiction plus quantitative.

Sur la base de cette preuve de concept, nous avons montré que le DL est un outil pertinent pour répondre aux limites des méthodes analytiques ou de la simulation MC pour l'estimation de la dose hors-champ. Grâce à ses capacités de généralisation et à des temps d'inférence courts, de l'ordre de quelques secondes, cet outil devrait permettre d'aller de l'avant pour une application clinique de routine et une application en masse pour la conduite d'études rétrospectives en particulier épidémiologiques. Des limites de généralisabilité sont néanmoins logiquement observées pour les configurations de traitement les plus atypiques.

### **3.5 . Communications**

Le travail décrit dans ce chapitre a été présenté sous format affiché à la conférence ImmunoRad 2022 à New York (États-Unis) et également oralement au Symposium d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique annuel 2023 de l'Institut Roi Albert II à Bruxelles (Belgique). Finalement, les résultats de ces travaux ont été exposés sous forme de communication affichée à la conférence ESTRO 2023 à Vienne (Autriche - poster discussion), ainsi qu'à la conférence ISORED 2023 à Sitges (Espagne) sous format oral. Ce travail a été soumis au journal *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* en juillet 2023.



# Chapitre 4

## Validation expérimentale

### Sommaire

---

4.1	Fonctionnement théorique des dosimètres radiophotoluminescents . . . . .	84
4.1.1	Présentation générale et historique . . . . .	84
4.1.2	Caractéristiques techniques . . . . .	84
4.1.3	Principe de fonctionnement . . . . .	87
4.1.4	Procédé de lecture . . . . .	92
4.2	Étalonnage des dosimètres radiophotoluminescents . . . . .	93
4.2.1	Caractéristiques des RPL étudiées . . . . .	93
4.2.2	Dispositifs expérimentaux . . . . .	93
4.2.3	Étude de l'homogénéité du bruit de fond . . . . .	96
4.2.4	Étude de l'homogénéité de la réponse . . . . .	98
4.2.5	Étude du coefficient de passage $k_{KD}$ . . . . .	101
4.2.6	Étude de la dépendance au débit de dose et détermination de $k_{DDD}$ . . . . .	102
4.2.7	Étude de la dépendance de la réponse avec l'énergie et détermination des $k_{\text{énergie}}$ . . . . .	103
4.2.8	Étude de la linéarité de la réponse avec la dose . . . . .	106
4.2.9	Conclusion de l'étalonnage des RPL GD-352M . . . . .	108
4.3	Mesures dosimétriques sur un fantôme anthropomorphique . . . . .	108
4.3.1	Le fantôme anthropomorphique . . . . .	108
4.3.2	Plans de traitement sélectionnés . . . . .	111
4.3.3	Protocole de tirs et mesures expérimentales associées . . . . .	112
4.3.4	Correction de mesures réalisées . . . . .	113
4.4	Comparaison des doses mesurées et estimées via l'approche Deep Learning . . . . .	114
4.4.1	Estimation de la dose hors-champ par approche DL sur le fantôme anthropomorphique . . . . .	114
4.4.2	Comparaison entre les valeurs de doses mesurées avec les RPL et estimées par DL . . . . .	117
4.4.3	Résultats quantitatifs . . . . .	118
4.4.4	Diagrammes de dispersion . . . . .	119
4.4.5	Analyse des résultats et discussion . . . . .	122
4.4.6	Conclusion . . . . .	125

---

Le précédent chapitre a mis en évidence la nécessité de mener des mesures expérimentales afin de quantifier les performances réelles du réseau de neurones développé. Ces mesures sont particulièrement importantes pour évaluer la généralisabilité du réseau à des plans de traitements et à des accélérateurs linéaires utilisés dans la pratique clinique actuelle, qui ne sont pas représentés dans la base de données FCCSS. Pour réaliser ces mesures, nous avons

utilisé un système de dosimètres RPL que notre laboratoire possède, mais qui était inactif depuis quelques années. Dans un premier temps, nous expliquerons en quoi les dosimètres RPL semblent théoriquement être des dosimètres pertinents pour mesurer les faibles doses. Nous décrirons ensuite le processus de remise en fonctionnement de ce système, la méthodologie d'étalonnage implémentée et les mesures expérimentales effectuées. Enfin, nous confronterons les résultats de ces mesures avec les doses estimées par le réseau de neurones que nous avons développé. Cette comparaison permettra d'évaluer la performance du réseau de neurones par rapport aux mesures réelles.

## **4.1 . Fonctionnement théorique des dosimètres radiophotoluminescents**

### **4.1.1 . Présentation générale et historique**

Les dosimètres radiophotoluminescents (que nous appellerons simplement RPL) sont des dosimètres relatifs passifs (à lecture différée), dont la lecture n'est pas destructive. Cela signifie qu'à la différence du TLD par exemple, la lecture de la dose absorbée par le RPL ne détruit pas l'information et peut être répétée si nécessaire. De la même manière que les dosimètres stimulés thermiquement (TLD) ou les dosimètres à luminescence optiquement stimulée (OSL), le fonctionnement des RPL repose sur la lecture d'une émission de lumière après irradiation et dans ce cas stimulation par un laser ultraviolet (UV). La quantité de lumière émise est directement proportionnelle à la dose absorbée par le dosimètre.

Schulman et al. définissent en 1951 la radiophotoluminescence comme la création de centres luminescents quasi-stables pas ou peu dégradés par un rayonnement UV de lecture [169, 170]. Ce furent également les premiers à mettre au point un dosimètre RPL. La plupart des publications suivantes étudièrent plus fondamentalement les procédés liés à la radiophotoluminescence et s'intéressaient surtout à identifier la récurrence de bande d'émission spectrale en fonction de la composition atomique du matériel, ou de l'énergie de la raie d'excitation [171, 172, 173, 169, 174]. Les publications plus récentes ont tendance à se concentrer sur les performances de dosimètres RPL dans des conditions d'irradiations particulières (faibles doses [175], ou pour des mesures sur un fantôme anthropomorphique pédiatrique par exemple [176]). Nous pouvons noter que les RPL ne sont pas des dosimètres de référence ni dans le cadre de mesures réalisées en clinique, ni pour les projets de recherche, comme le montre le tableau 2.1 [176]. Néanmoins en France, l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) utilise un système de RPL pour réaliser le suivi dosimétrique des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants.

### **4.1.2 . Caractéristiques techniques**

Dans le cadre de ce projet de recherche, nous avons utilisé le système de RPL Dose Ace développé par la société japonaise Chiyoda Technol [177]. Les dosimètres RPL sont des éléments en verre de format cylindrique, et sont placés pendant leur manipulation et irradiation dans un étui en plastique. Les RPL se composent d'une tige de verre correspondant à un alliage composé d'atomes d'argent (0,17%), de phosphore (31,55%), d'oxygène (51,16%), d'aluminium (6,12%) et de sodium (11,00%) [176]. L'étui en plastique blindé à l'étain mesure 4,3 mm de diamètre et 14,5 mm de long (l'étui jaune de la figure 4.1a). Les verres avec inscriptions des numéros identifiants mesurent 1,5 mm de diamètre et 12 mm de long (les RPL de la figure 4.1b) .



Figure 4.1 – Étuis en plastique avec blindage en étain (jaune et bleu) ou sans (vert et rose) (a) et dosimètres RPL avec inscription du numéro identifiant, ou sans (b). Reproduit de [178] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.

Nous avons à notre disposition deux types de RPL utilisables : les GD-302M, et les GD-352M. Les éléments en verre sont identiques pour les deux types de dosimètres. Ce sont les étuis qui dans un cas vont être blindés avec de l'étain (GD-352M), et dans un autre cas ne pas être blindés (GD-302M) qui vont différer. Les fabricants nous indiquent que les RPL, par défaut, sur-répondent aux basses énergies. Ainsi, ils mentionnent que le blindage en étain permet de filtrer une partie des basses énergie, rendant la réponse en fonction de l'énergie plus constante. Nous n'avons pas de mesures quantitatives fournies par le constructeur, mais la figure 4.2 fournie par l'industriel nous donne une idée de l'influence du blindage. Notons que sur la figure 4.2, les RPL GD-301 et GD-351 sont identiques à nos GD-302M et GD-352M, simplement avec la gravure du numéro identifiant le RPL en moins.

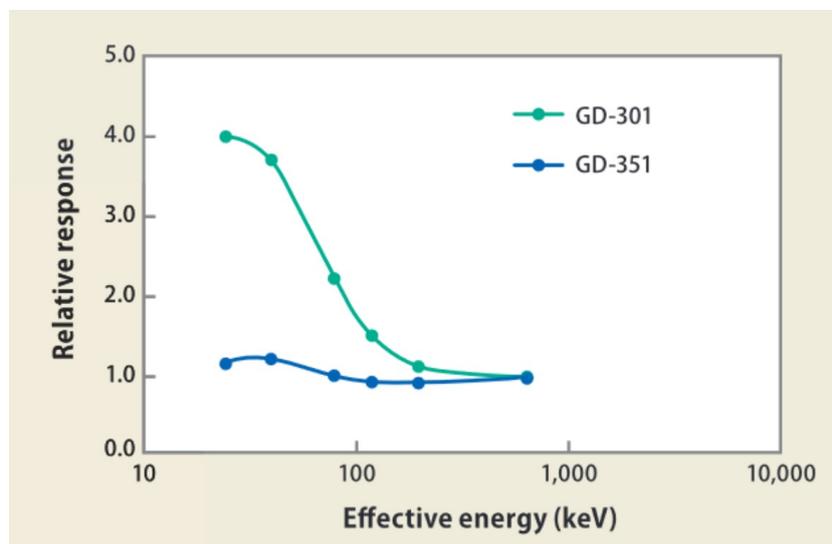


Figure 4.2 – Réponse relative des RPL GD-301 (sans blindage en étain) et des RPL GD-351 (avec blindage en étain) en fonction de l'énergie effective des particules incidentes fournie par le fabricant des RPL utilisés. Reproduit de [178] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.

Le constructeur recommande d'utiliser les RPL GD-302M pour des valeurs de doses délivrées de l'ordre du Gy, et pour des hautes énergies, principalement en radiothérapie externe. En revanche, les GD-352M sont conseillés pour des doses délivrées plus faibles et des énergies plus basses, notamment pour des mesures lors d'acquisitions d'imagerie. Bien que nos mesures

soient réalisées dans un contexte d'irradiations par radiothérapie externe, le fait de s'intéresser aux zones hors-champs associées à de très faibles doses, et à une spectre en énergie également moindre, a orienté notre choix vers les RPL GD-352M. En effet, la figure 4.2 suggère une sur-réponse forte à partir de la centaine de keV. A distance du champ d'irradiation, nous nous attendons à un spectre en énergie pour les photons avec une composante principale de l'ordre de quelques centaines de keV (400 keV rapportés pour des traitements EBRT de 6 MV à 15 MV [74]). Également, différentes publications mentionnent que les RPL (GD-302M et GD-352M) possèdent une sensibilité minimale autour de la trentaine de micrograys, ce qui est fondamental pour nous qui nous intéressons ici à des faibles doses délivrées en dehors du champ de traitement [179, 180].

Les constructeurs partagent un certain nombre de caractéristiques des RPL GD-352M, répertoriées dans le tableau 4.1 :

Tableau 4.1 – Caractéristiques des RPL GD-352M selon le fabricant [178].

RPL GD-352M	
Type de rayonnement mesuré	Photons
Plage d'énergies d'intérêt	15 keV - 20 MeV
Gamme de doses mesurées	10 $\mu$ Gy - 10 Gy
Reproductibilité de la dose mesurée	Dans la limite de 5 % à 100 $\mu$ Gy
	Dans la limite de 2 % à 1 mGy
Linéarité de la dose	Dans la limite de 5 % (0,1 mGy - 10 Gy)

L'étude des caractéristiques des RPL ont fait l'objet d'un certain nombre de publications :

- **L'homogénéité** se réfère à la cohérence des réponses de plusieurs dosimètres soumis à une même irradiation. Une très bonne homogénéité a été rapportée par Knežević et al. sans plus de résultats quantitatifs [176]. Kim et al. rapportent également une très bonne homogénéité, avec des différences de réponses en moyenne de 1,15 % [181].
- **La reproductibilité** fait référence à la capacité du RPL à donner la même réponse lors de multiples irradiations réalisées dans des conditions identiques. Une très bonne reproductibilité est mentionnée par différents auteurs [181, 177]. Manninen et al. rapportent une différence moyenne de réponses lors d'irradiations égale à 1.4 % [182].
- **La dépendance énergétique** a déjà été évoquée précédemment dans cette sous-section. Elle se réfère à la variation de la réponse du RPL pour une même dose délivrée, mais par des particules incidentes d'énergies différentes. Cette caractéristique a été confirmée dans diverses publications, corroborant ainsi les observations du fabricant. Toutefois, il est important de noter que certaines études se cantonnent souvent à des énergies maximales limitées. Par exemple, certaines publications ont utilisé des énergies ou tensions accélératrices telles que 125 kVp [182] ou encore 118 keV [181]. Notons néanmoins que Bordy et al. ont étudié la dépendance énergétique des RPL jusqu'à une tension accélératrice de 20 MV, et rapportent une surestimation moyenne de la dose de 27,5% par les

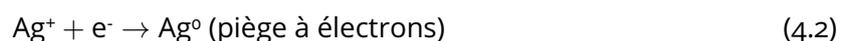
RPL GD-352M à haute énergie [73]. Sans beaucoup de détails, Bajaj et al. mentionnent une variation de la réponse de  $\pm 20\%$  pour des énergies comprises entre 20 keV et 8 MeV pour les RPL blindés à l'étain [179].

- **La dépendance angulaire** concerne la différence de réponse du RPL lorsqu'il est exposé à un rayonnement incident provenant d'un angle non nul par rapport à l'axe de révolution du cylindre de verre. Certaines publications ont signalé une dépendance angulaire significative, notamment pour des angles supérieurs à  $50^\circ$ . Par exemple, Manninen et al. ont démontré que le signal variait de  $-38,1\%$  à  $+49,6\%$  par rapport à la réponse obtenue à un angle nul [182]. En revanche, d'autres études n'ont pas observé ou ont observé une faible dépendance angulaire pour les RPL ( $0,65\%$  en moyenne) [181, 183].
- **La dépendance en débit de dose** n'a jamais été étudié pour les dosimètres RPL.
- **La linéarité de la réponse avec la dose** concerne l'étude de la sous- ou sur-réponse du dosimètre en fonction de la dose qui lui est délivrée. S'assurer de la linéarité signifie vérifier que lorsque la dose délivrée augmente, la réponse du dosimètre augmente de manière linéaire. Une excellente linéarité avec la dose a été mentionnée dans plusieurs publications, en plus des données fournies par le fabricant ( $r^2$  moyen de  $0,9992$ ) [182, 181].
- **Le déclin**, ou "*fading*" en anglais, correspond aux propriétés de pertes du signal progressives avec le temps des dosimètres. Le RPL est un dosimètre dont le déclin associé est si faible qu'il peut être négligé [176, 184, 180]. Bajaj et al. mentionnent un déclin inférieur à  $5\%$  par an [179].

#### 4.1.3 . Principe de fonctionnement

##### Réactions d'oxydoréductions des pièges électrons-trous

Le principe de radiophotoluminescence est induit par le dopage en argent du verre phosphaté. Dans son état initial, l'argent est présent sous la forme stable d'ions  $Ag^+$ . Lorsque le verre est soumis à un rayonnement ionisant, deux processus s'opèrent : le phosphate  $PO_4$  se voit arracher un électron qui se lie à l'argent pour former du  $Ag^0$ , le trou  $PO_4^+$  capte un électron de l'ion  $Ag^+$  pour former  $Ag^{2+}$ .



L'équation bilan 4.1 décrit la réaction d'oxydoréduction "piège à trous" responsable de la formation de  $Ag^{2+}$ . La demi-équation d'oxydoréduction "piège à électrons" 4.2 décrit la formation du composé  $Ag^0$ .

Les pièges  $Ag^0$  et  $Ag^{2+}$  sont les centres de luminescence, et possèdent un niveau d'énergie stable. En stimulant le verre par une impulsion laser UV, les électrons des centres de luminescence gagnent en énergie puis se désexcitent en émettant une radiation monochromatique : c'est le phénomène de radiophotoluminescence. Lorsque les centres de luminescences

se déséxcitent, ils reviennent à leur état stable; les électrons ne retournant pas dans la bande de valence du matériau (figure 4.4). C'est pour cette raison que la mesure est non-destructive.

La dosimétrie RPL repose sur la mesure de l'intensité lumineuse des verres excités par UV, qui est proportionnelle à la quantité de centres de luminescence présents dans le verre, qui est elle-même proportionnelle à la dose absorbée par le verre. La dosimétrie RPL nécessite donc un lecteur composé d'un laser UV et d'un capteur de photons. Yamamoto et al. présentent dans une publication les spectres d'excitations et d'émissions des centres  $Ag^0$  ( $\approx 360$  nm et  $\approx 460$  nm) et  $Ag^{2+}$  ( $\approx 340$  nm et  $\approx 600$  nm) [185]. La figure 4.3 présente sur un même graphe ces spectres d'absorption et d'émission.

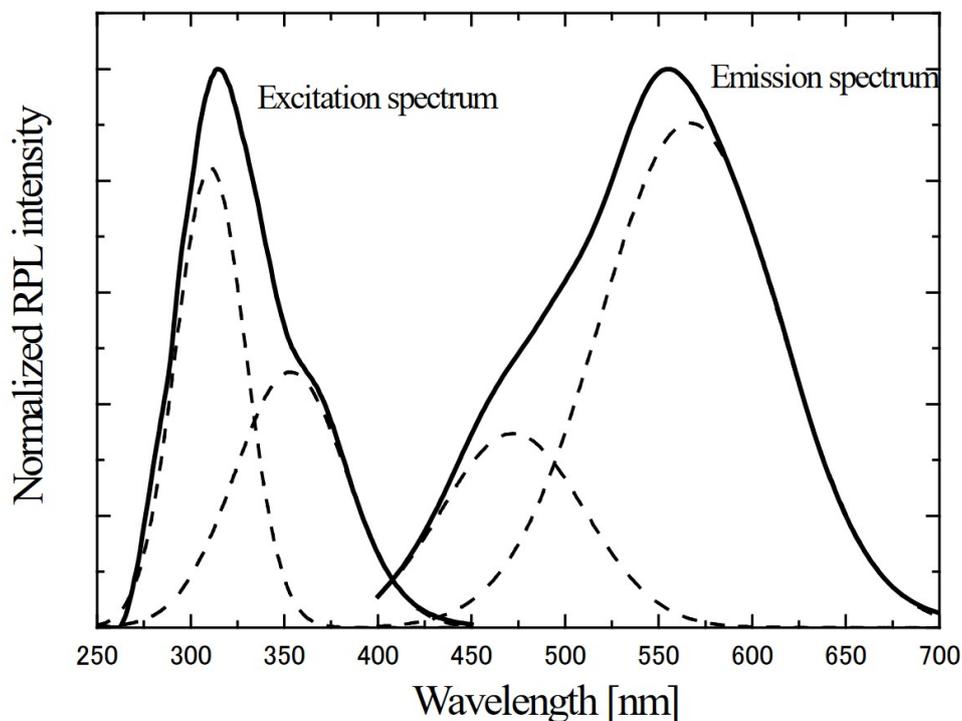


Figure 4.3 – Spectres d'émission et d'excitation d'un RPL de phosphate dopé à l' $Ag^+$ . Reproduit de [185] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.

La figure 4.4 présente le diagramme énergétique correspondant aux centres de luminescence  $Ag^0$  et  $Ag^{2+}$  d'un RPL irradié. Le système Dose Ace que nous utilisons comporte le lecteur FGD-1000 (figure 4.8a) qui utilise un laser UV opérant à 337,1 nm. La lecture du signal correspondant au centre  $Ag^{2+}$  (émis entre 600 et 700 nm) est le signal mesuré par le lecteur permettant de remonter à la dose absorbée [176, 179].

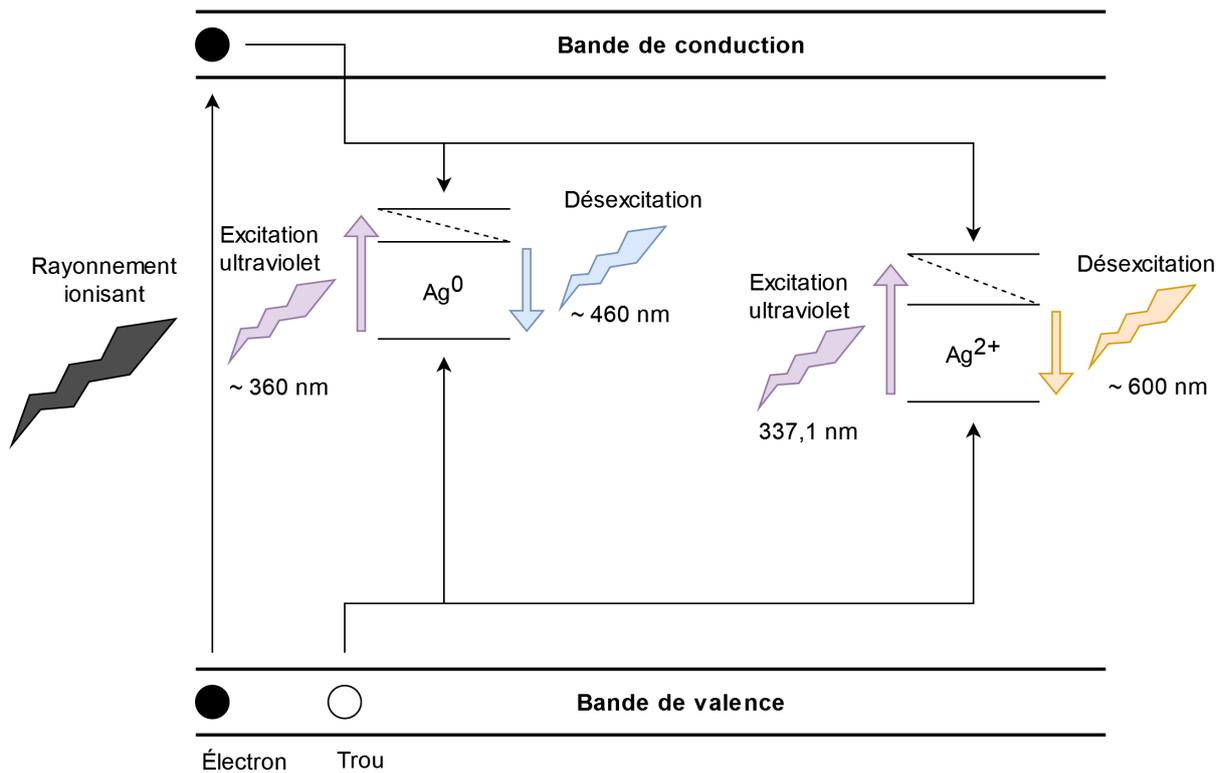


Figure 4.4 – Diagramme d'énergie des centres de luminescence  $Ag^0$  et  $Ag^{2+}$ .

Les détecteurs TLD et OSL sont composés d'une structure lattice (ordonnée, avec un motif géométrique composé de matériaux et de zones de vide qui se répètent, comme le graphène typiquement), présentant des défauts. Ces défauts sont la matérialisation des différents pièges énergétiques. L'étude de leur distribution a permis de développer les modèles de luminescence associés. Au contraire, les RPL ne sont pas structurés de façon ordonnée, mais sont constitués d'un mélange de solides amorphes inorganiques. Ainsi, il n'est pas possible de développer un modèle de luminescence théorique préalable, et sa compréhension se fonde principalement sur l'étude expérimentale des rayonnements UV utilisés pour l'excitation, et l'étude des raies d'émissions de désexcitation. Ce manque de modèle théorique, associé à une structure moléculaire dont les proportions d'éléments atomiques pouvant varier localement, semblent expliquer pourquoi dans la littérature différentes équipes de recherche rapportent des énergies d'ondes d'excitation et des énergies de raies d'émissions différentes. Par exemple, Miyamoto et al. ont rapporté des bandes d'absorptions observées comprises entre 302 et 560 nm, pour des pics d'excitation de 315 nm et 373 nm pour les centres de luminescence  $Ag^0$  et  $Ag^{2+}$  [186].

### Lecture du signal RPL

Le lecteur FGD-1000 utilisé se compose d'un caisson étanche à la lumière, d'un laser et d'un capteur CCD. Le lecteur permet de réaliser différentes mesures dans le but d'extraire l'intensité lumineuse uniquement liée aux centres de luminescences  $Ag^{2+}$ . La courbe de décroissance de la fluorescence totale en fonction du temps (figure 4.5) peut en effet être divisée en trois sections :

1. Signal émis de dose initiale à forte décroissance intrinsèque au RPL produit par la présence de poussières sur le verre, et également liée à la présence de centres  $Ag^+$  et  $Ag^0$ .
2. Signal émis par les centres de luminescence  $Ag^{2+}$  créés lors de l'irradiation.
3. Signal émis de dose initiale à faible décroissance lié à la présence de centres  $Ag^+$  et  $Ag^0$ .

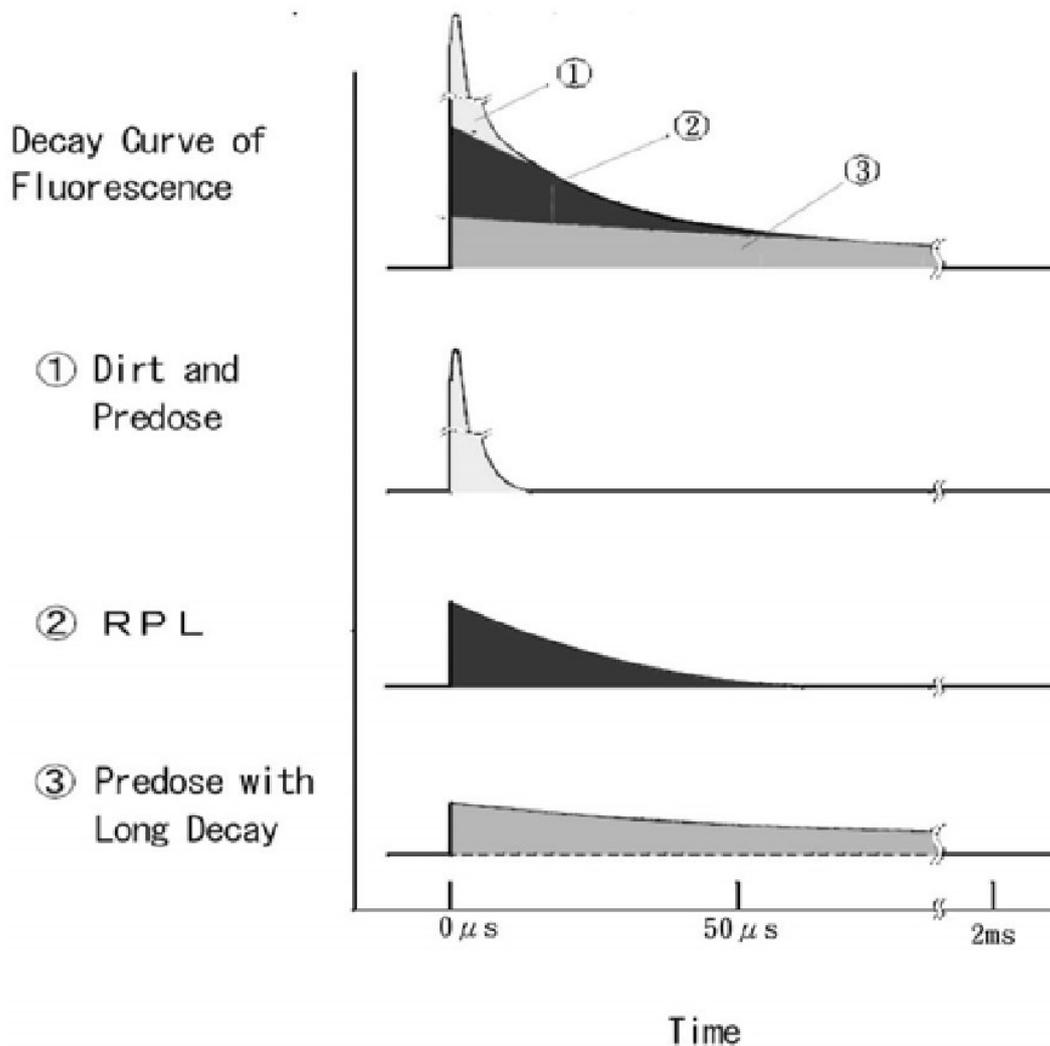


Figure 4.5 – Composantes de la fluorescence d'un RPL excité par un faisceau laser UV d'une durée d'impulsion de 3 ns. Reproduit de [183] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.

La partie (1) du signal est liée comme mentionné auparavant aux poussières et défauts du verre, mais également aux centres de luminescence  $\text{Ag}^0$  et  $\text{Ag}^+$ , présents naturellement dans les verres même sans irradiation. Néanmoins, on observe sur la partie (3) du signal, également associée aux centres  $\text{Ag}^0$  et  $\text{Ag}^+$ , que la décroissance se fait bien plus lentement. Cette décroissance plus lente est celle réellement et uniquement associée aux centres  $\text{Ag}^0$  et  $\text{Ag}^+$ . Les publications suggèrent que la décroissance (1) plus rapide serait due à la ré-excitation quasi-instantanée de certains électrons piégés à cause de la température ambiante [179]. Cette partie (1) décroît en 1  $\mu$ s. Le calcul de l'intensité de la fluorescence des centres  $\text{Ag}^{2+}$  se fait donc en intégrant la courbe entre 2 et 7  $\mu$ s puis en soustrayant de cette valeur la composante à atténuation lente de la dose initiale. Cette mesure se fait en intégrant le signal entre 40 et 45  $\mu$ s [185]. La figure 4.6 présente cette approche.

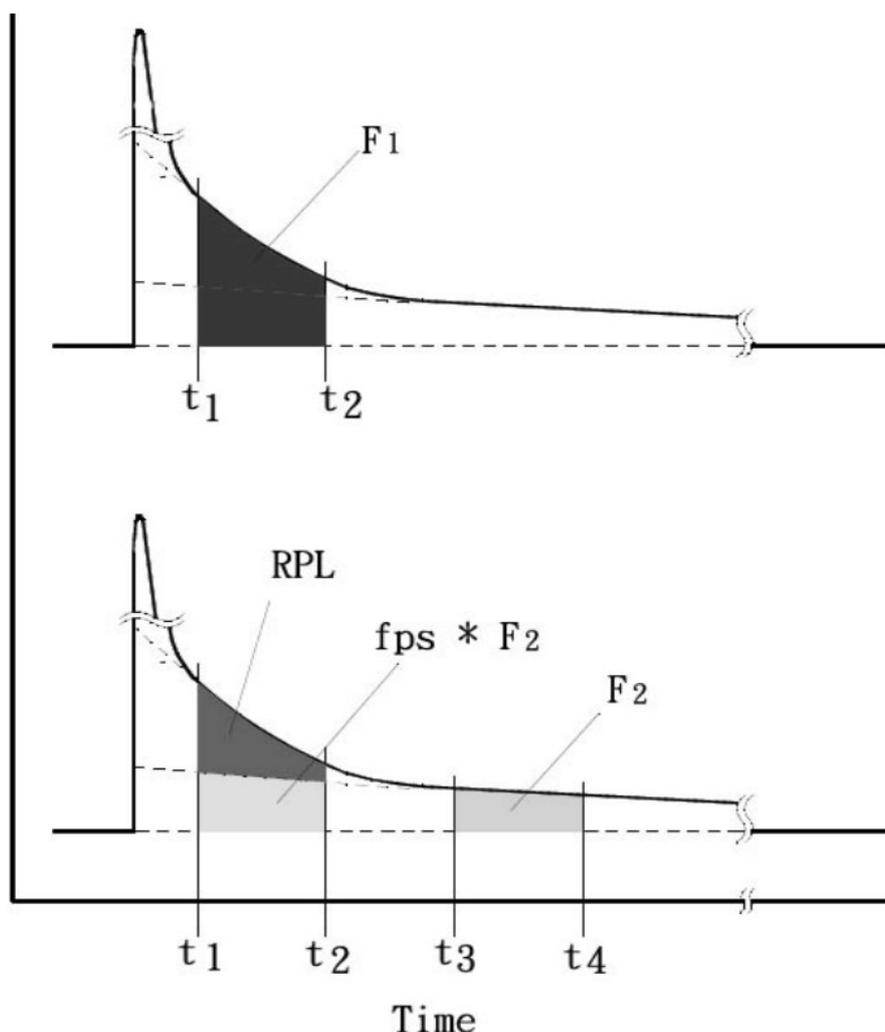


Figure 4.6 – Technique d'isolement du signal des centres de luminescence  $\text{Ag}^{2+}$ . Reproduit de [183] sous la licence Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International.

Sur la figure 4.6,  $t_1 = 2 \mu\text{s}$ ,  $t_2 = 7 \mu\text{s}$ ,  $t_3 = 40 \mu\text{s}$  et  $t_4 = 45 \mu\text{s}$ . RPL correspond à la valeur de luminescence produite uniquement par les centres  $\text{Ag}^{2+}$ , et  $F_1$  est la surface intégrée de la courbe de décroissance entre  $t_1$  et  $t_2$  et  $F_2$  celle entre  $t_3$  et  $t_4$ . fps est un coefficient déterminé à partir de la courbe de décroissance [185] non détaillé dans la publication originale. On peut ainsi écrire :

$$\text{RPL} = F_1 - \text{fps} \times F_2 \quad (4.3)$$

Le procédé décrit précédemment est l'approche classique utilisée depuis 1990 [179], et toutes les mesures que nous avons réalisées l'utilisent. Le lecteur FGD-1000 et le logiciel associé réalisent cette analyse automatiquement. Le passage de l'intensité lumineuse des centres  $\text{Ag}^{2+}$  à la dose absorbée est finalement réalisé automatiquement par le logiciel grâce à sa calibration via des RPL de référence irradiés dans des conditions contrôlées. Dans notre cas, le constructeur a réalisé l'étalonnage de notre lecteur avec un RPL irradié à 6,00 mGy.

#### 4.1.4 . Procédé de lecture

La mesure de doses absorbées par un système de RPL se fait via un protocole strict. La première étape consiste à faire chauffer dans un four les RPL à 400 °C pendant 1 heure; c'est ce qu'on appelle l'annihilation (ou le recuit). Ceci a pour objectif de détruire les centres de luminescence préalablement créés. Il faut ensuite attendre une baisse en température du four pour que les verres soient à nouveau manipulables. Cette étape dure 8 heures. Ensuite, la mesure des doses initiales des RPL avec le lecteur est réalisée. Ceci consiste à mesurer la fluorescence associée aux centres de luminescence  $\text{Ag}^{2+}$  créés par la radioactivité naturelle après l'annihilation. Une valeur de dose initiale est ainsi obtenue par RPL. L'irradiation voulue peut ensuite être réalisée sur les RPL. L'étape suivante consiste à utiliser le four pour préchauffer les RPL à 70 °C pendant 1 heure. Ce préchauffage a pour but l'accélération de la cinétique chimique grâce à la température. En effet, la réaction 4.1 est une réaction endothermique, et chauffer permet d'accélérer la production des centres  $\text{Ag}^{2+}$ . Alors que la production des  $\text{Ag}^{\circ}$  (piège à électrons) est rapide, la production des  $\text{Ag}^{2+}$  (piège à trous) sans augmentation de la cinétique prendrait plusieurs mois [185]. Après le préchauffage, la dose finale peut être lue en utilisant le lecteur. La figure 4.7 résume ces différentes étapes. La différence entre la dose finale et la dose initiale permet d'obtenir la dose absorbée. Ces étapes sont à réaliser pour chaque verre RPL. 24 heures sont nécessaires au minimum pour l'application de ce protocole pour un seul RPL.

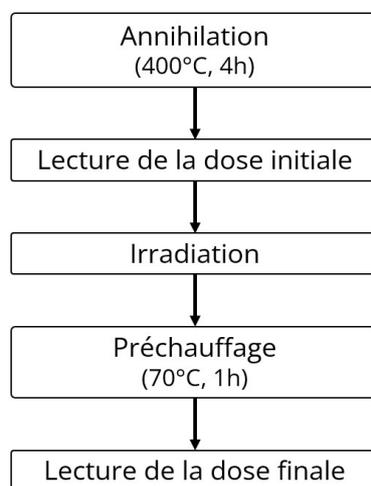


Figure 4.7 – Étapes pour la mesure de doses absorbées par un système RPL

Dans tous nos protocoles, nous avons utilisé un lecteur FGD-1000 du constructeur Chiyoda Technol Corporation (figure 4.8a), ainsi qu'un four à régulation de température programmable 3216 P5 de la marque Carbolite (figure 4.8b).



(a)



(b)

Figure 4.8 – Lecteur FGD-1000 (a) et four à régulation programmable 3216 P5 (b) utilisés pour le fonctionnement de notre système RPL.

## 4.2 . Étalonnage des dosimètres radiophotoluminescents

### 4.2.1 . Caractéristiques des RPL étudiées

Avant de réaliser des mesures dosimétriques sur un fantôme anthropomorphe, nous avons étudié les caractéristiques de nos RPL GD-322M. Cette démarche avait pour objectif de vérifier si le système était toujours fonctionnel, après une non-utilisation de plusieurs années, de permettre une mesure de la dose absorbée à partir du signal mesuré, et s’il satisfaisait aux exigences requises pour les mesures de doses absorbées en dehors du champ d’irradiation. Nous avons pour cela étudié l’homogénéité du bruit de fond et de la réponse à l’irradiation dans le but d’identifier un lot de RPL homogènes que nous allons utiliser dans toutes les expérimentations suivantes. Ensuite, nous avons cherché à identifier différents coefficients permettant la conversion du signal en dose absorbée ( $k_{KD}$ ), la correction de la dépendance énergétique ( $k_{\text{énergie}}$ ) et la correction de la dépendance au débit de dose ( $k_{DDD}$ ) afin d’obtenir la dose absorbée corrigée ( $D_{\text{corrigée}}$ ) de chaque RPL en fonction de ses conditions d’irradiations (équation 4.4). Nous avons finalement étudié la linéarité de la réponse des RPL en fonction de la dose absorbée.

$$D_{\text{corrigée}} = \text{Lecture} \times k_{KD} \times k_{\text{énergie}} \times k_{DDD} \quad (4.4)$$

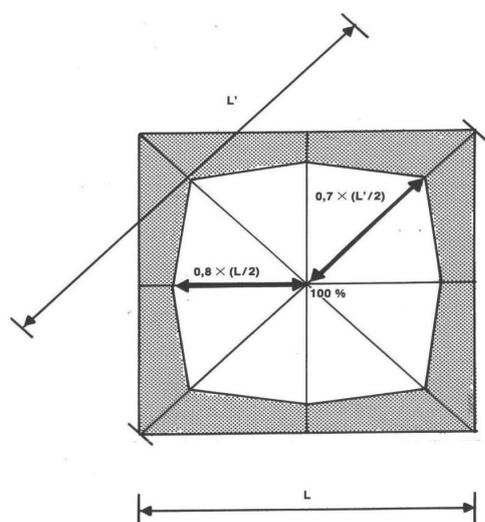
Le lecteur FGD-1000 peut être paramétré pour réaliser plusieurs fois de suite la même mesure par RPL en réalisant plusieurs excitations avec le laser UV. Suivant les recommandations du constructeur, dans tous les protocoles suivants, nous avons réalisé 10 fois chaque mesure dans le but d’étudier la distribution statistique associée aux lectures. Bien que le lecteur mesure une intensité lumineuse, il n’est pas possible d’avoir accès à cette information. Le lecteur, par défaut, calcule une dose (fourni en  $\mu\text{Gy}$ ) à partir de la mesure de l’intensité lumineuse et de l’étalonnage de lecteur avec un RPL de référence réalisé par le constructeur.

### 4.2.2 . Dispositifs expérimentaux

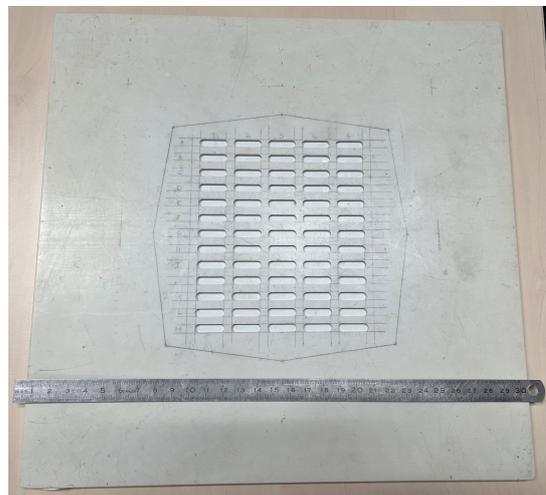
#### Support de RPL GD-352M usinés équivalent eau

Pour les mesures expérimentales, nous avons fait usiner deux plaques équivalentes eau, c’est-à-dire avec une densité électronique similaire à celle de l’eau (figure 4.9b). Ce support permet à ce que 65 dosimètres RPL GD-352M puissent être placés dans la zone de délivrance de dose définie comme homogène par la décision du 27 juillet 2007 en régime photons [187] (fi-

gure 4.9a). Ceci nous permet de réaliser des mesures dans un milieu équivalent à l'eau, sans la lourdeur d'utilisation d'une cuve à eau.



(a)



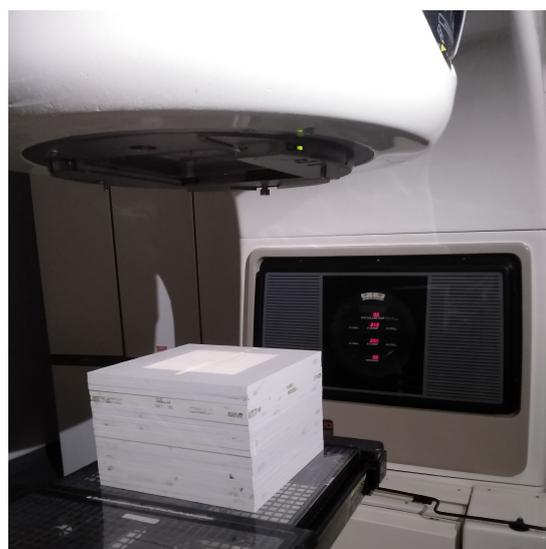
(b)

Figure 4.9 - Schéma de la zone homogène d'un champ d'irradiation de taille  $L \times L$  en régime photons définie par la décision du 27 juillet 2007 [187] (a), et reproduction de cette zone dans une plaque équivalente eau usinée pour le placement de RPL GD-352M (b).

La figure 4.10a présente les RPL placés dans la plaque usinée du bas, avant que nous la recouvrions avec la deuxième.



(a)



(b)

Figure 4.10 - Photos du montage expérimental classique : mise en place des RPL dans les plaques (a) et montage final sous l'accélérateur Clinac 2300 CD (b).

## Accélérateurs linéaires et irradiateurs mis en œuvre

Pour l'étalonnage des RPL, trois accélérateurs linéaires ont été utilisés. Le Clinac 2300 CD (Varian, Palo Alto, États-Unis) (figure 4.11a) est un accélérateur opérant de 6 MV à 20 MV en photons utilisé en clinique, qui ne sert plus qu'à des irradiations corps entier à Gustave Roussy. Le SARRP (Small Animal Radiation Research Platform) (Xstrahl, Brownhills, Angleterre), (figure 4.11b) est un irradiateur préclinique pouvant opérer de 40 kV à 220 kV utilisé principalement en recherche pour des irradiations sur des modèles murins. Le X-RAD320 (precisionxray, Madison, États-Unis) (figure 4.11c) est également un irradiateur préclinique utilisé pour le même genre d'applications, mais possédant une tension accélératrice de 320 kV.

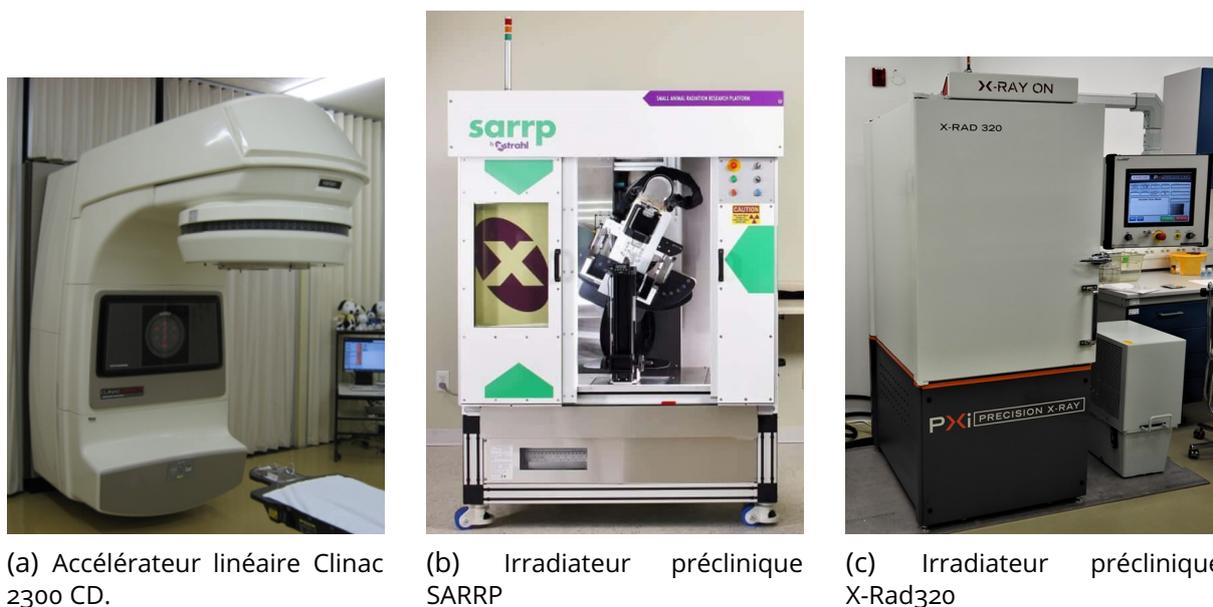


Figure 4.11 – Accélérateurs linéaires utilisés pour l'étalonnage des RPL.

La plupart des mesures expérimentales ont été réalisées dans les conditions résumées avec la figure 4.12. Les cas contraires seront mentionnés et décrits.

Après l'usinage des plaques équivalente eau, et l'identification des accélérateurs linéaires ou irradiateurs utilisables pour nos besoins, nous avons réalisé les études suivantes.

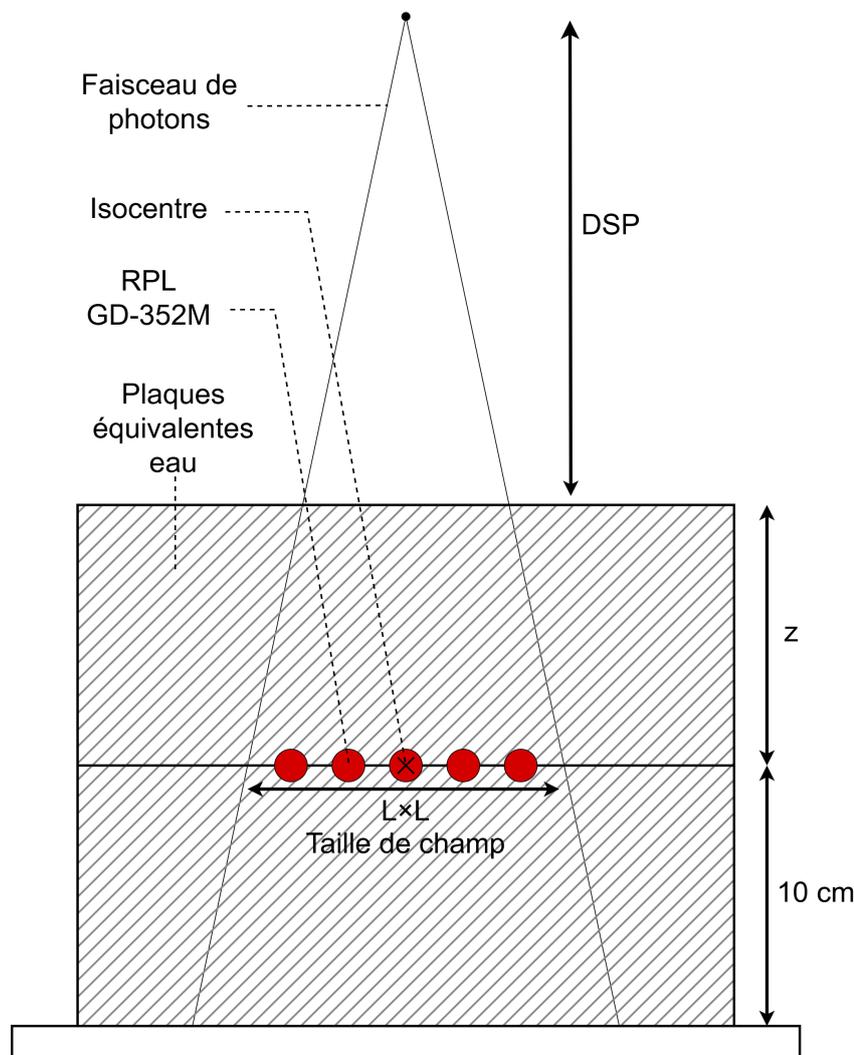


Figure 4.12 – Schéma du montage expérimental mis en place pour l'étalonnage des RPL.

### 4.2.3 . Étude de l'homogénéité du bruit de fond

Dans un premier temps, nous avons cherché à identifier les RPL dysfonctionnels. En effet, ces dosimètres étant des éléments en verre fragiles, il est très probable de trouver des RPL défectueux affichant une valeur de dose initiale aberrante, c'est-à-dire, supérieure à  $30 \mu\text{Gy}$  [179].

#### Protocole

Nous avons annihilé les 235 RPL. À cause des contraintes temporelles et de capacité de chargement de four, cela a dû être réalisé à trois dates différentes : le 18 mai 2022, le 31 mai 2022 et le 2 juin 2022. Toutes les doses initiales des RPL ont été lues le 13 juin 2022.

#### Résultats

Les mesures des doses initiales ont révélé une grande dispersion des données ainsi que plus d'un tiers des valeurs supérieures à  $30 \mu\text{Gy}$ . Nous nous sommes rendus compte que ces observations étaient probablement liées à la date d'annihilation des RPL. Nous avons donc étudié les distributions des doses initiales en fonction de la date d'annihilation (figure 4.13).

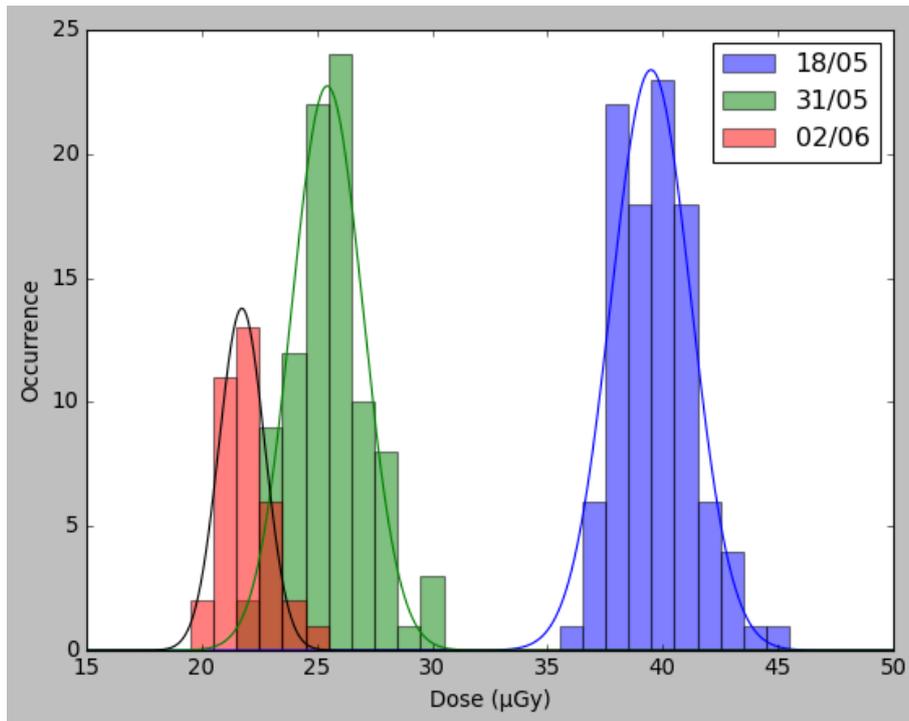


Figure 4.13 – Distributions des doses initiales, présentées par date d’annihilation, superposées aux courbes gaussiennes ajustées.

Nous pouvons clairement observer l’influence de la date d’annihilation : le sous-ensemble possédant des valeurs de doses élevées contient tous les RPL ayant été annihilés en premier, c’est-à-dire le 18 mai. Les données ont été ajustées selon un modèle gaussien. Le  $\chi^2$  de chaque courbe a été calculé pour vérifier le modèle avec la formule de Pearson :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (4.5)$$

avec  $O_i$  les valeurs expérimentales, et  $E_i$  les valeurs théoriques du modèle gaussien.

Les valeurs suivantes ont été obtenues :

18/05 :

- $\chi^2$  : 9,83
- $\chi^2$  réduit : 1,40
- Valeur-p : 0,20

31/05 :

- $\chi^2$  : 6,40
- $\chi^2$  réduit : 1,07
- Valeur-p : 0,38

02/06 :

- $\chi^2$  : 1,82
- $\chi^2$  réduit : 0,61
- Valeur-p : 0,61

Les  $\chi^2$  réduits (c’est-à-dire les  $\chi^2$  divisés par le nombre de degrés de liberté) sont proches de 1 et les valeurs-p (probabilités sur les  $\chi^2$ ) sont comprises entre 0,95 et 0,05 (la valeur optimale étant 0,5). Les mesures s’accordent bien sur le modèle gaussien. Un test de Student [188] nous permet de comparer les trois distributions et de montrer qu’elles sont bien distinctes entre elles.

Nous avons en effet calculé à nouveau des valeurs-p, mais cette fois-ci entre les différentes distributions et nous avons relevé des valeurs nettement inférieures à 0,05 :

18/05 - 31/05 :

- Valeur-p < 1e-4

18/05 - 02/06 :

- Valeur-p < 1e-4

31/05 - 02/06 :

- Valeur-p < 1e-4

Ainsi, nous pouvons dire que la date d'annihilation a bien une influence significative sur les mesures des doses initiales. De plus, d'après les données de l'IRSN, la dose moyenne dans la commune de Villejuif provenant des rayonnements telluriques, cosmiques, du radon et des dépôts liés aux retombées des essais atmosphériques et de l'accident de Tchernobyl est de 1467  $\mu\text{Gy}/\text{an}$  [189], soit en moyenne 4  $\mu\text{Gy}/\text{jour}$ . En prenant l'écart entre les moyennes et en divisant par le nombre de jours entre chaque lot, nous pouvons obtenir une valeur moyenne de l'évolution de la dose par jour grâce à la mesure des doses initiales de nos RPL :  $1,18 \pm 0,28 \mu\text{Gy}$ . Cet ordre de grandeur similaire appuie notre raisonnement selon lequel les RPL sont sensibles à la radioactivité naturelle. Les RPL ayant des doses initiales supérieures à 30  $\mu\text{Gy}$  ne sont donc pas forcément défailants, car la radioactivité naturelle explique les plus fortes valeurs. Ainsi, pour identifier les RPL défailants, nous avons choisi d'utiliser la règle interquartile qui définit les données aberrantes dans une distribution comme :

$$\text{Valeur aberrante} < Q_1 - 1,5 \times |Q_3 - Q_1| \quad \text{Valeur aberrante} > Q_3 + 1,5 \times |Q_3 - Q_1|$$

avec  $Q_1$  et  $Q_3$  les premier et troisième quartiles de la distribution étudiée. Cette méthode rejette les données situées au-delà de  $2,7\sigma$  (où  $\sigma$  correspond à l'écart-type). Avec cette approche, nous avons identifié parmi nos 3 distributions, **9 RPL défailants**. Nous les avons mis de côté pour la suite des expérimentations.

#### 4.2.4 . Étude de l'homogénéité de la réponse

Ensuite, nous avons étudié l'homogénéité de la réponse des RPL non défailants. L'objectif est d'identifier un lot de RPL répondant de manière homogène pour une même dose absorbée.

### Protocole

Nous avons irradié tous les RPL à 200 UM dans la zone homogène de délivrance de dose comme définie dans la section 4.2, avec le montage décrit dans la figure 4.12 et les caractéristiques décrites dans la tableau 4.2. Un seul tir est réalisé par RPL, et 4 tirs ont été nécessaires pour irradier les 226 RPL non défailants. Le tableau 4.2 décrit les caractéristiques du montage expérimental mis en œuvre.

Tableau 4.2 – Caractéristiques du montage expérimental pour l'étude de l'homogénéité des RPL.

Accélérateur linéaire	Clinac 2300 CD
Particule	Photons
Taille de champ (cm <sup>2</sup> )	20 × 20
Haute tension (MV)	6
DSP (cm)	90
DSA (cm)	100
Profondeur z (cm)	10
UM délivrés	200
Débit de dose (UM/min)	400

Abréviations : Distance Source-Peau (DSP), Distance Source-Axe (DSA).

## Résultats

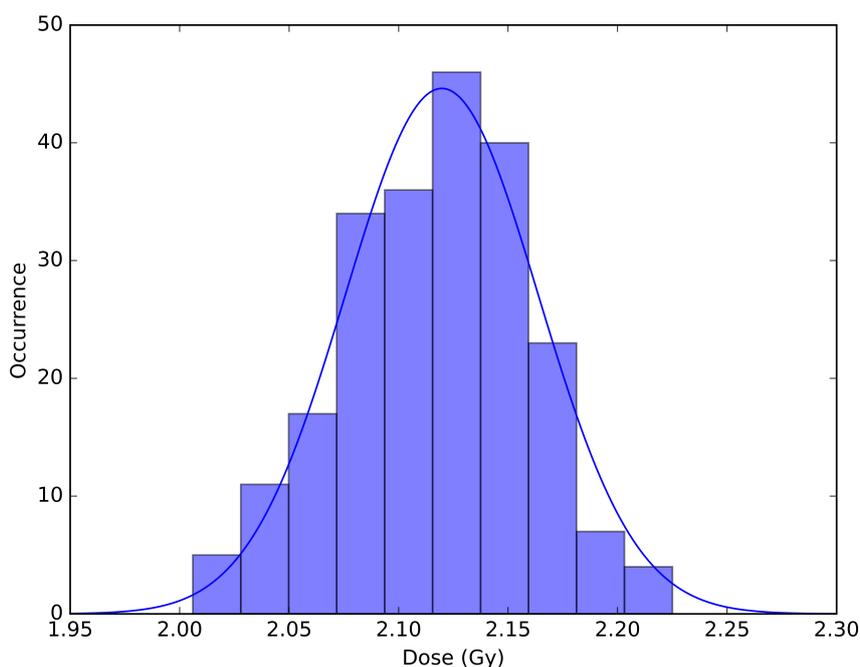


Figure 4.14 – Distribution des doses mesurées pour une irradiation réalisée avec 200 UM superposées à la courbe gaussienne ajustée.

La figure 4.14 présente l'histogramme des valeurs obtenues pour l'étude de l'homogénéité de la réponse des dosimètres. Aucun coefficient de correction n'est encore calculé et appliqué. En effet, ce qui nous intéresse dans cette partie est plutôt la dispersion de cette distribution, que la valeur moyenne obtenue. Nous avons ajusté un modèle gaussien à cette distribution, ayant les caractéristiques suivantes : moyenne :  $2,120 \pm 0,003$  Gy, écart-type : 0.044 Gy,  $\chi^2$  : 6,33,  $\chi^2$  réduit : 0,90 et valeur-p : 0,50.

Néanmoins, en analysant les réponses des RPL en fonction de leur position dans la plaque équivalente eau, nous avons eu l'impression que ceux situés le plus loin de l'isocentre avaient plus tendance à présenter un plus faible signal (figure 4.15).

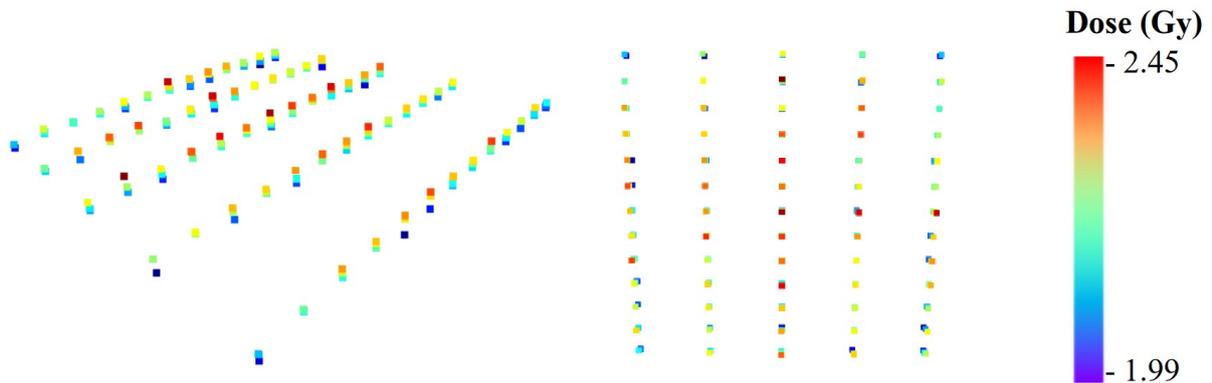


Figure 4.15 – Réponse des RPL en fonction de leur position dans la plaque équivalente eau pour 200 UM.

Nous avons donc analysé les résultats en différenciant les RPL placés sur les extrémités (volume "extérieur", environ un sixième des RPL), de ceux placés très proches de l'isocentre (zone "centre", environ un sixième des RPL), de ceux placés dans les zones intermédiaires (zone "entre-deux", environ deux tiers des RPL) (figure 4.16). Nous avons ajusté des modèles gaussiens sur chacune des distributions dans les trois zones, et réalisé à nouveau un test de Student pour vérifier si les différences entre ces lots sont significatives ou non.

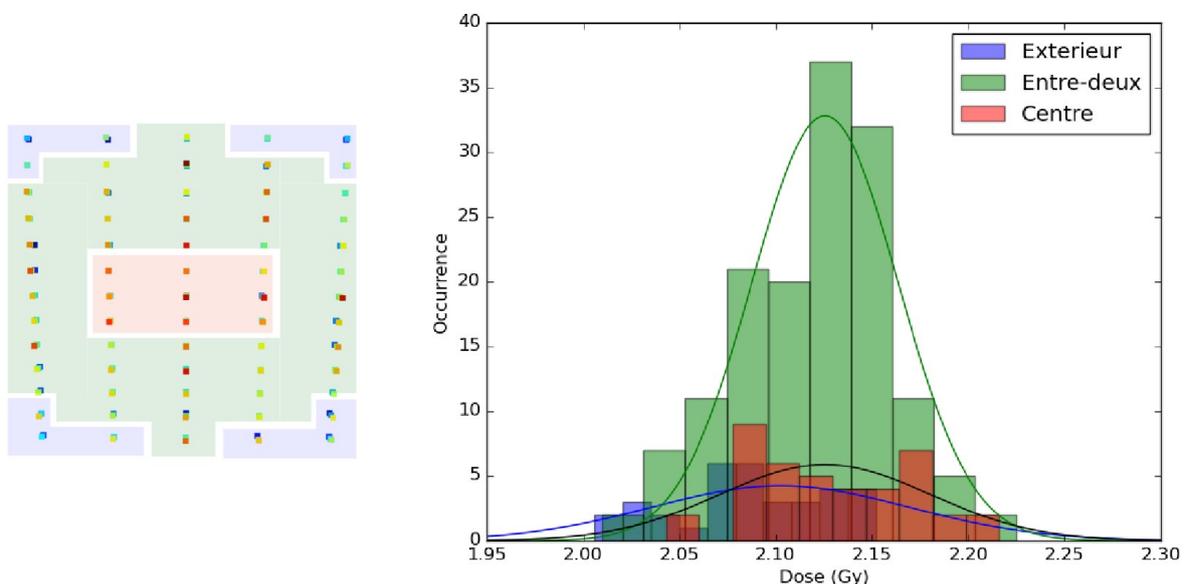


Figure 4.16 – Différenciation des RPL selon leurs emplacements (gauche). Distribution des mesures en fonction de leur position (droite).

Extérieur - Entre-Deux :  
• Valeur-p < 1e-4

Entre-Deux - Centre :  
• Valeur-p : 0,18

Centre - Extérieur :  
• Valeur-p < 1e-4

Les résultats des valeurs-p mettent en évidence une différence significative entre les RPL placés aux extrémités des plaques et les autres, mais pas entre les RPL placés au centre et les RPL dans la zone intermédiaire. Ainsi, les faibles valeurs des RPL situés aux extrémités de la plaque équivalente eau sont causées par leur positionnement, et non parce-qu'ils ont une

réponse inhomogène. Pour identifier un lot de RPL présentant une réponse homogène, nous avons donc choisi de ne garder que ceux présentant une valeur comprise entre  $\pm 1 \sigma$  de la moyenne de la distribution de la zone extérieure (s'ils étaient placés dans cette zone), ou de la moyenne de la distribution des deux autres zones agrégées (car il n'existe pas de différence significative de distribution), s'ils y étaient placés. Nous avons finalement identifié **157 RPL** que nous considérons comme **homogènes** et que nous avons utilisé exclusivement dans la suite de ce travail.

#### 4.2.5 . Étude du coefficient de passage $k_{KD}$

Après avoir sélectionné un lot de RPL présentant des réponses homogènes, nous avons cherché à définir le coefficient de passage  $k_{KD}$ , permettant de convertir la lecture fournie par le lecteur en une dose absorbée.

### Protocole

Nous avons utilisé le même montage expérimental que décrit avec la figure 4.12, au détail près que nous avons utilisé un champ de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . Le tableau 4.3 résume la configuration du montage expérimental. Cette configuration de référence du TRS-398 est utilisée pour les contrôles qualités annuels de l'accélérateur Clinac 2300 CD et servira de conditions de référence pour notre étalonnage [43]. Ainsi, en utilisant le facteur permettant de passer des UM à la dose déposée ( $k_{UM \rightarrow cGy}$ ) mesurée à la chambre d'ionisation lors du dernier contrôle qualité annuel (septembre 2022), nous sommes capables de calculer  $k_{KD}$ . 9 RPL, placés au centre de la plaque équivalente eau, au plus proche de l'isocentre, ont été utilisés pour cette expérience.

Tableau 4.3 – Caractéristiques du montage expérimental pour l'étude de  $k_{KD}$ .

Accélérateur linéaire	Clinac 2300 CD
Particule	Photons
Taille de champ ( $\text{cm}^2$ )	$10 \times 10$
Haute tension (MV)	6
DSP (cm)	90
DSA (cm)	100
Profondeur z (cm)	10
UM délivrés	200
Débit de dose (UM/min)	400

### Résultats

Nous avons récupéré une valeur de  $k_{UM \rightarrow cGy}$  de  $1,0781 \pm 0,0067 \text{ cGy/UM}$ . Dans les conditions de référence décrites, nous pouvons écrire :

$$D_{CR} = \text{Lecture}_{CR} \times k_{KD} \quad (4.6)$$

avec  $D_{CR}$  la dose absorbée et  $\text{Lecture}_{CR}$  la lecture du RPL en conditions de référence décrites dans le tableau 4.3. Également, toujours dans ces conditions :

$$D_{CR} = \text{UM}_{CR} \times k_{UM \rightarrow cGy} \quad (4.7)$$

avec  $\text{UM}_{CR}$  le nombre d'UM délivrées dans les conditions de référence. Ainsi,

$$k_{KD} = \frac{UM_{CR} \times k_{UM \rightarrow cGy}}{Lecture_{CR}} \quad (4.8)$$

Ainsi, après application numérique, on obtient :

$$k_{KD} = 1,0399 \pm 0,0076 \quad (4.9)$$

L'incertitude sur  $k_{KD}$  a été obtenue par propagation des incertitudes en utilisant le calcul différentiel. Toutes les autres incertitudes calculées ont été déterminées avec cette même méthode. Comme nous avons opté pour l'établissement de ce coefficient de passage en utilisant des conditions de référence qui ne sont pas les mêmes de celles citées dans d'autres publications abordant ce sujet [181], il nous est impossible de faire une comparaison directe entre cette valeur expérimentale et celles présentes dans ces publications.

#### 4.2.6 . Étude de la dépendance au débit de dose et détermination de $k_{DDD}$

À notre connaissance, aucune étude n'a encore été réalisée concernant l'impact du débit de dose sur la lecture des RPL. Étant donné que nous prévoyons d'utiliser des débits de dose variables lors des tirs effectués sur le fantôme anthropomorphique (traitements avec modulation d'intensité), nous avons souhaité évaluer l'influence potentielle de ces débits de dose sur la mesure des RPL.

### Protocole

Nous avons utilisé le même montage expérimental que celui décrit dans la figure 4.12. Le tableau 4.4 résume la configuration du montage expérimental. Nous avons délivré pour plusieurs tirs le même nombre d'UM, mais à des débits de dose différents, seul facteur variant lors de cette expérimentation. Nous pouvons noter que le montage expérimental, ainsi que la plupart des suivants, est réalisé avec un champ de  $20 \times 20$  cm<sup>2</sup>. Ceci s'explique par le fait que nous avons fait usiner nos plaques équivalentes eau pour la zone homogène d'un champ de  $20 \times 20$  cm<sup>2</sup>, et que nous avons préféré nous assurer de l'homogénéité de la délivrance de la dose dans la zone de placement des RPL, quitte à utiliser un facteur correctifs  $FOC_{20/10}$  lorsque nécessaire. 9 RPL, placés au centre de la plaque équivalente eau au plus proche de l'isocentre, ont été utilisés pour cette expérience. Les débits de dose utilisés lors de ce protocole sont les seuls débits de dose disponibles sur l'accélérateur Clinac 2300 CD.

Tableau 4.4 – Caractéristiques du montage expérimental pour l'étude des  $k_{DDD}$ .

Accélérateur linéaire	Clinac 2300 CD
Particule	Photons
Taille de champ (cm <sup>2</sup> )	20 × 20
Haute tension (MV)	6
DSP (cm)	90
DSA (cm)	100
Profondeur z (cm)	10
UM délivrés	200
Débits de dose (UM/min)	100/200/300/400/500/600

## Résultat

Nous avons choisi de présenter les résultats relatifs au débit de dose utilisé dans les conditions de référence, c'est-à-dire 400 UM/min. Les simples rapports entre les lectures obtenues aux différents débits de dose par rapport à la lecture obtenue à 400 UM/min nous permettent de calculer les différents  $k_{DDD}$ . Après applications numériques, nous obtenons :

Tableau 4.5 –  $k_{DDD}$  calculés et incertitudes associées.

Débit de dose (Um/min)	100	200	300	400	500	600
$k_{DDD}$	0,9918	0,9932	0,9973	1,0000	1,0043	1,0011
$\delta k_{DDD}$	0,0022	0,0018	0,0020	0,0021	0,0022	0,0022

A l'aide du tableau 4.5, nous remarquons que le débit de dose influe peu la réponse des RPL (moins de 1% d'influence sur le signal). Cela explique peut-être pourquoi le débit de dose n'est pas discuté dans les publications étudiant les RPL. Nous pouvons néanmoins remarquer que les RPL ont tendance à sous-répondre lorsque le débit de dose augmente. On peut penser, par extrapolation, que le RPL saturerait pour des débits de dose trop importants, typiquement pour des irradiations à ultra-haut débits de dose (débits de dose égaux ou supérieurs à 100 Gy/s).

### 4.2.7 . Étude de la dépendance de la réponse avec l'énergie et détermination des $K_{\text{énergie}}$

La sous-section 4.1.2 mettait en avant la dépendance de la réponse avec l'énergie comme l'une des caractéristiques les plus étudiées des RPL. Cependant, il est regrettable de constater qu'il existe peu de travaux de recherche traitant de la dépendance énergétique dans les plages d'énergies les plus élevées de la radiothérapie pour les RPL GD-352M. Par conséquent, même si notre intention était de limiter nos tirs au fantôme anthropomorphique à une tension accélératrice de 6 MV, nous avons entrepris d'explorer l'influence de l'énergie sur la réponse des RPL jusqu'à la valeur maximale de tension d'accélération utilisée dans notre institut, à savoir 20 MV.

## Protocole

Pour étudier la dépendance de la réponse avec l'énergie, nous avons cherché à délivrer la même dose aux RPL avec des spectres en énergie différents. Nous avons utilisé pour cela l'irradiateur préclinique SARRP pour réaliser des tirs à 150 et 220 kV. De même, l'irradiateur préclinique X-Rad a été utilisé pour un tir à 320 kV. Pour les énergies de 6 MV et 20 MV, nous avons fait appel au Clinac 2300 CD. Alors qu'avec le Clinac 2300 CD nous avons pu rester dans les configurations de tirs connus (figure 4.12), les contraintes techniques des irradiateurs précliniques ne nous ont pas permis de reproduire exactement cette même configuration. En effet, sur ces derniers, la taille de champ et la zone permettant de réaliser le montage expérimental sont plus réduites. Nous n'avons pu utiliser pour ces irradiateurs que 5 cm de plaques équivalentes eau pour la rétropropagation des photons au lieu des 10 cm utilisés. De plus, alors qu'avec le Clinac 2300 CD nous pouvons monitorer la délivrance de dose et programmer 200 UM, ce n'est pas le cas pour les irradiateurs précliniques, qui s'utilisent en programmant un temps d'irradiation. Ainsi, avant de réaliser ces manipulations, les deux irradiateurs précliniques ont été étalonnés avec une chambre d'ionisation pour les tensions accélératrices mentionnées (figure 4.17) afin de s'assurer de la dose délivrée. Également, il n'a pas été possible de délivrer exactement la même dose avec ces irradiateurs qu'avec le Clinac 2300 CD. Pour résoudre ce problème et permettre la comparaison des résultats, les mesures issues des manipulations avec les irradiateurs précliniques ont été normalisées par les doses délivrées et multipliées par la dose absorbée sur le

Clinac 2300 CD. L'idée derrière cette opération est d'estimer quelle aurait été la mesure issue des manipulations avec les irradiateurs précliniques si nous avons pu délivrer exactement la même dose qu'avec le Clinac 2300 CD, grâce à un raisonnement de proportionnalité.

Le coefficient  $k_{KD}$  estimé sous-section 4.2.5, ainsi que les facteurs  $k_{DDD}$  adaptés estimés sous-section 4.2.6 ont été appliqués pour connaître les doses absorbées par les RPL. En effet, nous remarquons (tableau 4.6) que les débits de dose peuvent varier, et bien que l'influence de ce coefficient puisse être considérée comme négligeable, nous avons choisi de les appliquer. Comme nous ne disposons pas des  $k_{DDD}$  aux valeurs exactes des débits de doses utilisés pendant les tirs, nous avons utilisé ceux correspondant au débit de dose le plus proche de celui mis en œuvre. Le tableau 4.6 résume les différentes caractéristiques des montages expérimentaux. 9 RPL placés à l'isocentre, au centre de la plaque équivalente eau, ont été utilisés pour chaque tir.

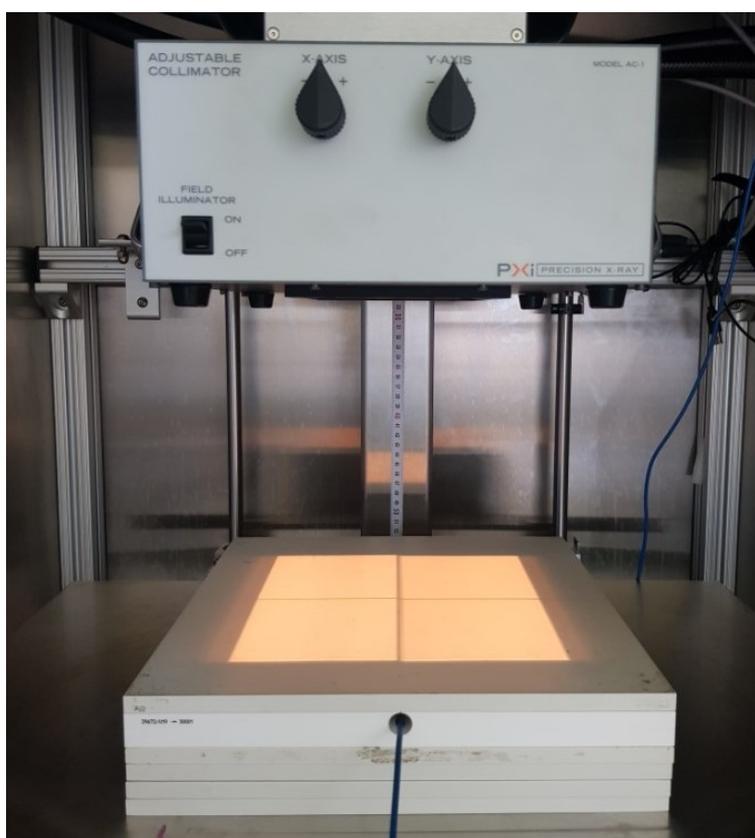


Figure 4.17 – Caractérisation de la dose absolue du X-Rad320 avec une chambre d'ionisation.

Tableau 4.6 – Caractéristiques du montage expérimental pour l'étude des  $k_{\text{énergie}}$ .

Accélérateur linéaire	Clinac 2300 CD	SARRP	X-Rad320
Particule	Photons	Photons	Photons
Taille de champ (cm <sup>2</sup> )	20 × 20	17 × 13	20 × 20
Haute tension	6 MV et 20 MV	150 kV et 220 kV	320 kV
DSP (cm)	90	35	50
DSA (cm)	100	37	52
Profondeur z (cm)	10	2	2
Dose délivrée (cGy)	220,1	200,2 et 199,5	202,0
Débit de dose	400 UM/min	142,6 cGy/min et 312,6 cGy/min	297,0 cGy/min

## Résultat

De la même façon que pour le débit de dose, les résultats sont présentés relativement aux conditions de référence du Clinac 2300 CD, c'est-à-dire à 6 MV à 400 UM/min. Après applications numériques, nous obtenons :

Tableau 4.7 –  $k_{\text{énergie}}$  calculés et incertitudes associées.

Tension accélératrice	150 kV	220 kV	320 kV	6 MV	20 MV
Indice de qualité	0,500 mm (Cu)	0,844 mm (Cu)	1,026 mm (Cu)	0,675	0,792
	CDA	CDA	CDA	TPR <sub>20/10</sub>	TPR <sub>20/10</sub>
$k_{\text{énergie}}$	1,1009	1,1401	1,0502	1,0000	0,7651
$\delta k_{\text{énergie}}$	0,0331	0,0340	0,0319	0,0177	0,0135

Abréviations : Cuivre (Cu).

La figure 4.18 permet de visualiser et de confirmer ce que nous avons pu lire dans les différentes publications (sous-section 4.1.2) : une dépendance en énergie de la réponse maîtrisée pour les faibles énergies grâce au blindage à l'étain, et une sur-réponse pour les plus hautes énergies également en cohérence avec la littérature [73, 177]. Comparer plus quantitativement les coefficients obtenus avec la littérature n'est pas chose aisée car notre choix de normaliser par rapport à nos conditions de référence, c'est-à-dire à 6 MV, n'a pas été fait pour les rares publications présentant des résultats quantitatifs (normalisant par exemple avec l'utilisation d'un faisceau de <sup>60</sup>Co [177]). Nous remarquons que pour les basses énergies, nous n'observons pas de variations de plus de 13 % par rapport à la dose mesurée en condition de référence à 6 MV. Ainsi, nous pouvons penser que les énergies présentes dans le spectre en dehors du champ d'irradiation induisent une modification du signal de cet ordre là. Nous jugeons cette variation acceptable pour l'étude des doses hors-champ, confirmant notre hypothèse initiale : l'utilisation de RPL blindés à l'étain permet de contenir les variations trop extrêmes du signal aux faibles énergies. Notons néanmoins qu'avoir réalisé ces manipulations dans des conditions expérimentales non parfaitement identiques induit un biais, difficilement quantifiable ou interprétable.

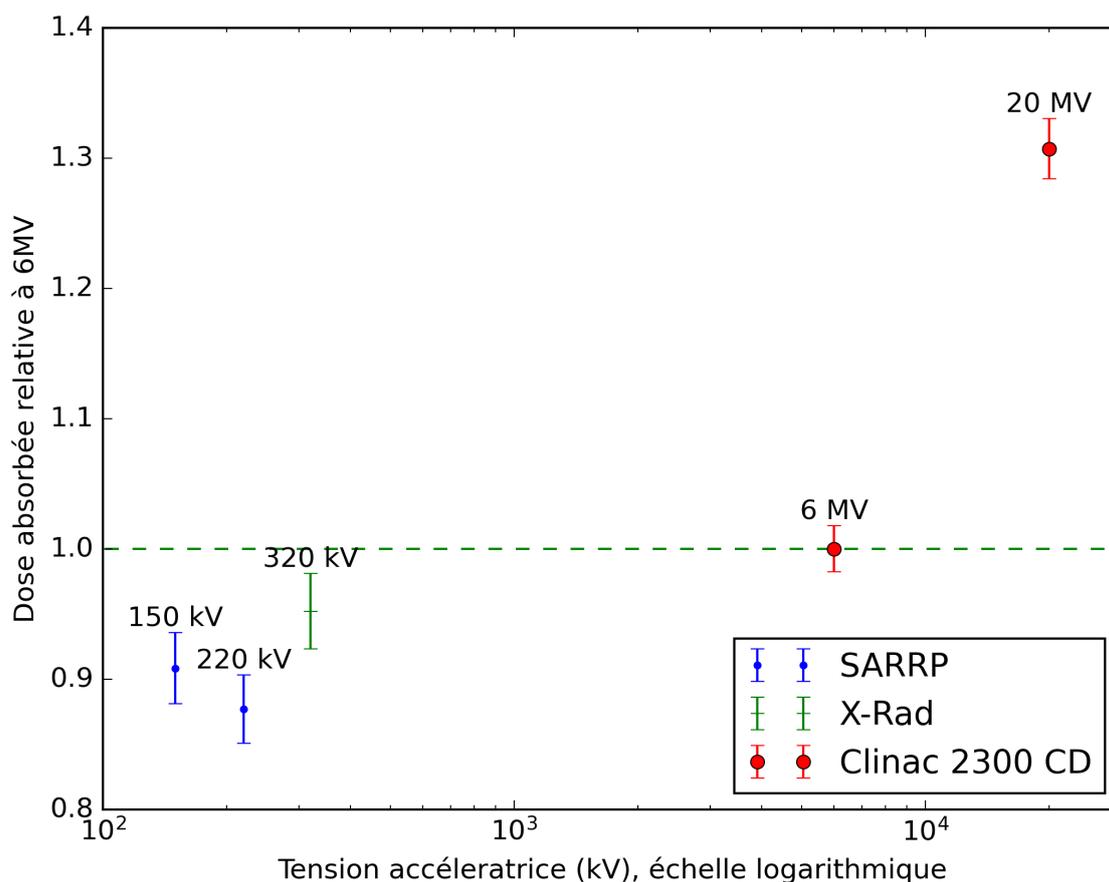


Figure 4.18 – Réponse des RPL en fonction de la tension accélératrice mise en œuvre.

#### 4.2.8 . Étude de la linéarité de la réponse avec la dose

Finalement, nous avons étudié la linéarité de la réponse des RPL avec la dose.

#### Protocole

Pour ce faire, nous avons utilisé le montage expérimental décrit dans la figure 4.12, et avons tiré avec l'accélérateur Clinac 2300 CD différentes valeurs de dose, afin d'étudier la linéarité du signal. Le tableau 4.8 résume le montage et les différentes valeurs d'UM délivrées. 9 RPL placés à l'isocentre, au centre de la plaque équivalente eau, ont été utilisés pour chaque tir.

Tableau 4.8 – Caractéristiques du montage expérimental pour l'étude de la linéarité de la réponse avec la dose

Accélérateur linéaire	Clinac 2300 CD
Particule	Photons
Taille de champ (cm <sup>2</sup> )	20 × 20
Haute tension (MV)	6
DSP (cm)	90
DSA (cm)	100
Profondeur z (cm)	10
UM délivrés	10/20/50/100/200/300/400/500/600/700/800/900
Débit de dose (UM/min)	400

Comme nous avons utilisé nos conditions de référence (tension accélératrice de 6 MV et débit de dose de 400 UM/min), au détail prêt que nous avons utilisé une champ de  $20 \times 20$  cm<sup>2</sup>. Nous n'avons pas à appliquer nos facteurs correctifs énergétiques et de débit de dose, qui sont ici égaux à 1. Néanmoins, nous avons appliqué le coefficient  $k_{KD}$  pour obtenir la dose absorbée. Pour comparer les doses absorbées aux doses délivrées à l'isocentre, nous avons à nouveau utilisé le  $k_{UM \rightarrow cGy}$ . Ce coefficient a été estimé avec un champ de  $10 \times 10$  cm<sup>2</sup>, et nous sommes dans une configuration où le champ mesure  $20 \times 20$  cm<sup>2</sup>. Ainsi, nous avons du utilisé un Facteur d'Ouverture du Collimateur (FOC) pour passer du champ  $20 \times 20$  cm<sup>2</sup> au champ  $10 \times 10$  cm<sup>2</sup> :  $FOC_{20/10}$ . D'après le TRS-398, ce coefficient a été estimé en faisant le rapport de la mesure de la dose absorbée par une chambre d'ionisation pour un champ de  $20 \times 20$  cm<sup>2</sup> ( $D_{CI-20 \times 20}$ ) par la mesure de la dose absorbée par une chambre d'ionisation dans un champs de  $10 \times 10$  cm<sup>2</sup> dans les conditions de référence ( $D_{CI-10 \times 10}$ ) [43]. Cette valeur a été récupérée à partir des mesures réalisées pendant la recette de l'accélérateur Clinac 2300 CD. Pour résumer, nous pouvons écrire que :

$$D_{délivrée} = UM \times k_{UM \rightarrow cGy} \times FOC_{20/10} \quad (4.10)$$

avec

$$FOC_{20/10} = \frac{D_{CI-20 \times 20}}{D_{CI-10 \times 10}} \quad (4.11)$$

## Résultat

Nous avons utilisé  $FOC_{20/10} = 1,101$ . Nous pouvons ensuite tracer la dose absorbée en fonction de la dose délivrée, et étudier la pente de la droite ajustée sur les mesures (figure 4.19). Nous retrouvons une excellente linéarité avec la dose, avec un  $r^2 > 0,9999$ . Aucune variation de la réponse n'est observée aux fortes ou faibles doses étudiées, comme attendue et mentionnée dans la littérature [182, 181, 184].

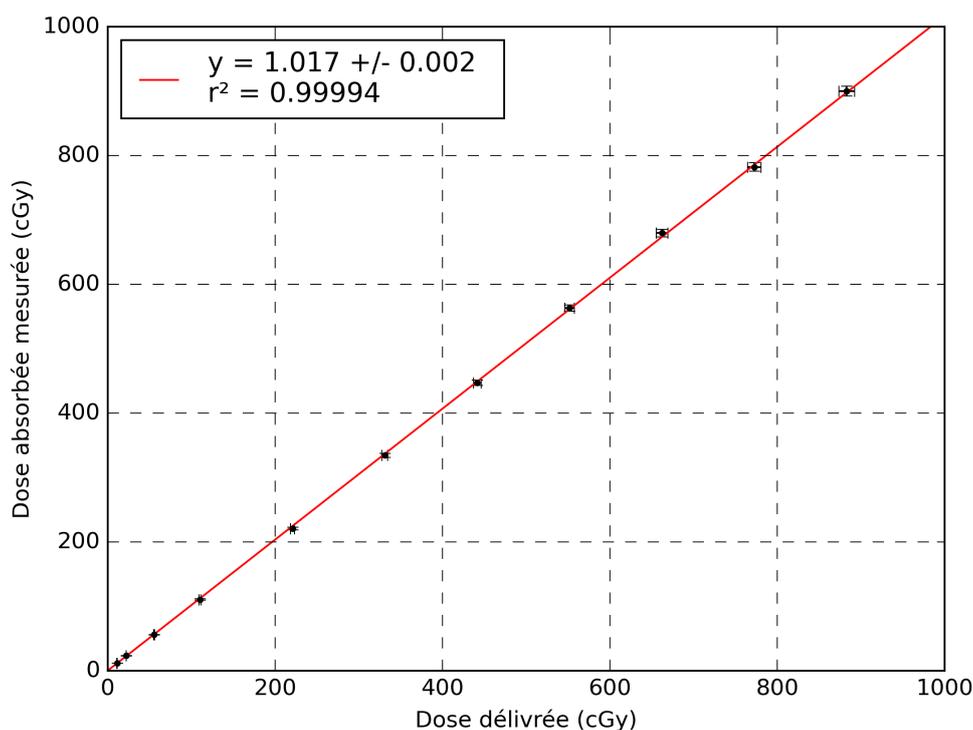


Figure 4.19 – Dose absorbée des RPL en fonction de la dose délivrée.

#### 4.2.9 . Conclusion de l'étalonnage des RPL GD-352M

Les diverses mesures expérimentales réalisées ont permis de redémarrer avec succès notre système de RPL qui était à l'arrêt. Nous avons pu identifier un lot de RPL homogènes et avons calculé le coefficient de passage  $k_{KD}$  permettant d'obtenir une dose absorbée. Nous avons pu conclure que les RPL sont peu dépendants au débit de dose, et qu'ils semblent sous-répondre pour les plus fiables énergies, chose mentionnée par les fabricants [178]. Finalement, nous avons vérifié la très bonne linéarité de la réponse des RPL avec la dose.

### 4.3 . Mesures dosimétriques sur un fantôme anthropomorphique

La caractérisation approfondie des RPL a confirmé la pertinence des RPL GD-352M pour la mesure de la dose en dehors du champ d'irradiation. Cette étude a également permis de déterminer les coefficients de correction nécessaires pour mesurer la dose absorbée. Notre objectif final résidait dans la réalisation de mesures expérimentales à divers emplacements d'un fantôme anthropomorphique. Ce fantôme a été soumis à différentes séances de traitement de radiothérapie, dans le but de comparer les estimations de doses fournies par le réseau de neurones avec les mesures corrigées.

Parce que nous gardons comme objectif l'implémentation, ou du moins l'utilisation de notre approche DL en routine clinique, nous avons visé à évaluer les performances de notre algorithme dans des conditions expérimentales, étroitement similaires à celles rencontrées lors du traitement réel d'un patient. C'est pourquoi nous avons délibérément opté pour l'utilisation d'un fantôme anthropomorphique plutôt que d'un fantôme cylindrique. De plus, nous avons sélectionné des plans de traitement issus soit de cas réels traités à Gustave Roussy, soit de cas cliniquement valides. Enfin, nous avons utilisé un accélérateur linéaire employé quotidiennement dans les traitements de radiothérapie.

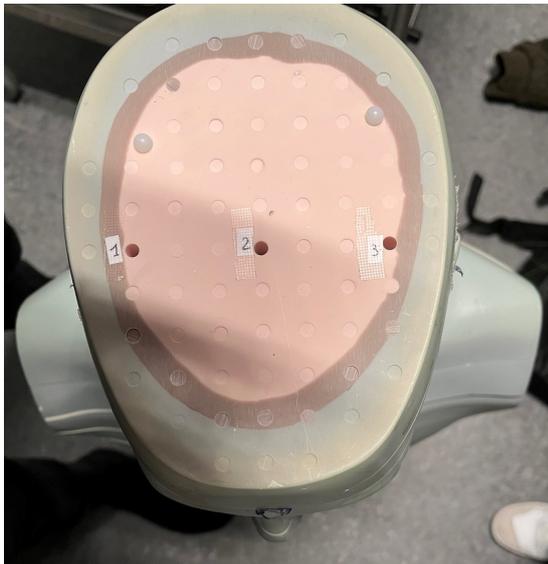
#### 4.3.1 . Le fantôme anthropomorphique

Nous avons choisi d'utiliser le fantôme anthropomorphique ATOM homme adulte de la marque CIRS (Norfolk, États-Unis) (figure 4.20). C'est le fantôme représentant le plus le corps entier d'un patient à notre disposition et qui permet, en enlevant des petits cylindres de matière, l'insertion de dosimètres dans son volume. Ce fantôme mesure 98,5 cm et est composé de matériaux avec des densités électroniques similaires à celles des tissus mous, de l'air, de l'os et de la substance grise.

Le fantôme est démontable par tranches. Nous avons placé dans le fantôme des RPL GD-352M avec un motif se répétant. Dans le but de couvrir le maximum de volume, nous avons numéroté les tranches, et placé 2 RPL aux extrémités verticales pour les tranches impaires, et 3 RPL (une au centre et 2 aux extrémités horizontales) pour celles paires. La figure 4.21 illustre ceci.



Figure 4.20 – Fantôme anthropomorphe ATOM homme adulte.



(a)



(b)

Figure 4.21 – Exemple de deux tranches du fantôme paire (a) et impaire (b) préparées pour accueillir des RPL.

En procédant de la sorte, 93 RPL ont été placés dans le fantôme. Après avoir pour la première fois placé l'intégralité des 93 RPL dans le fantôme, nous l'avons scanné. Nous avons ainsi

obtenus les images scanographiques du fantôme, qui nous ont permis d'une part de localiser sur ces images l'emplacement des RPL pour exploiter les résultats (figure 4.22), mais également de calculer la dose dans le champ avec le TPS dans la sous-section 4.4.1 (figure 4.23).

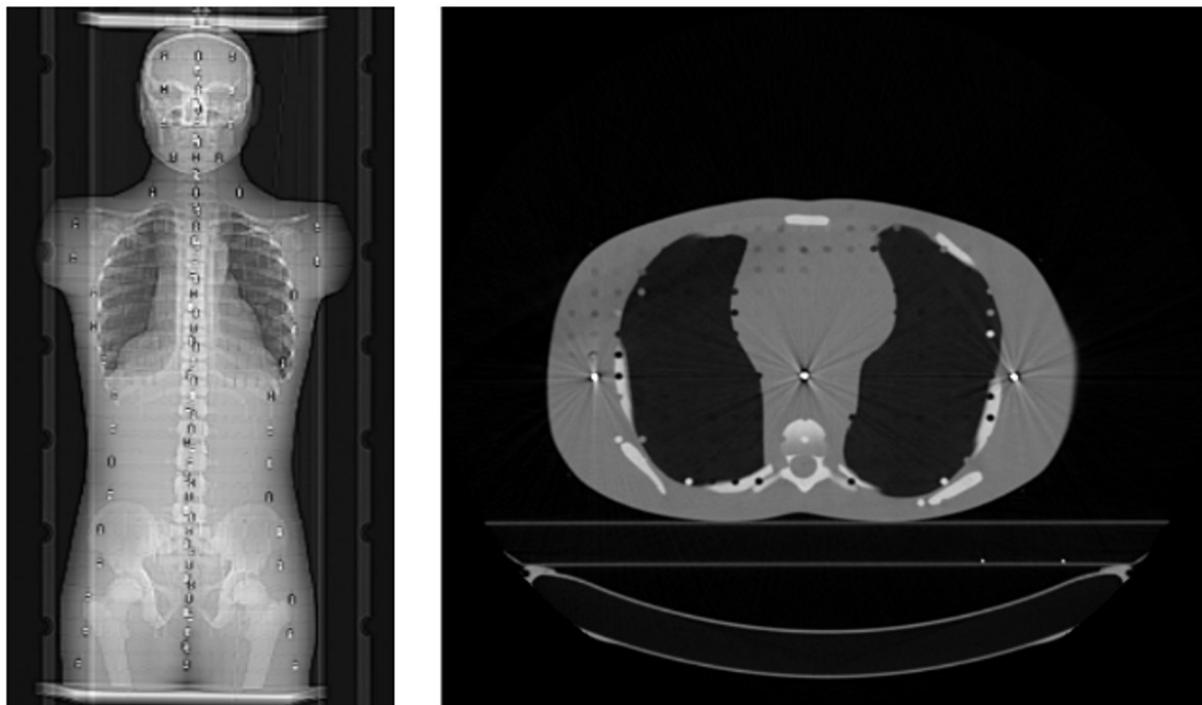


Figure 4.22 – Scanner du fantôme avec les RPL intégrés dans le volume.

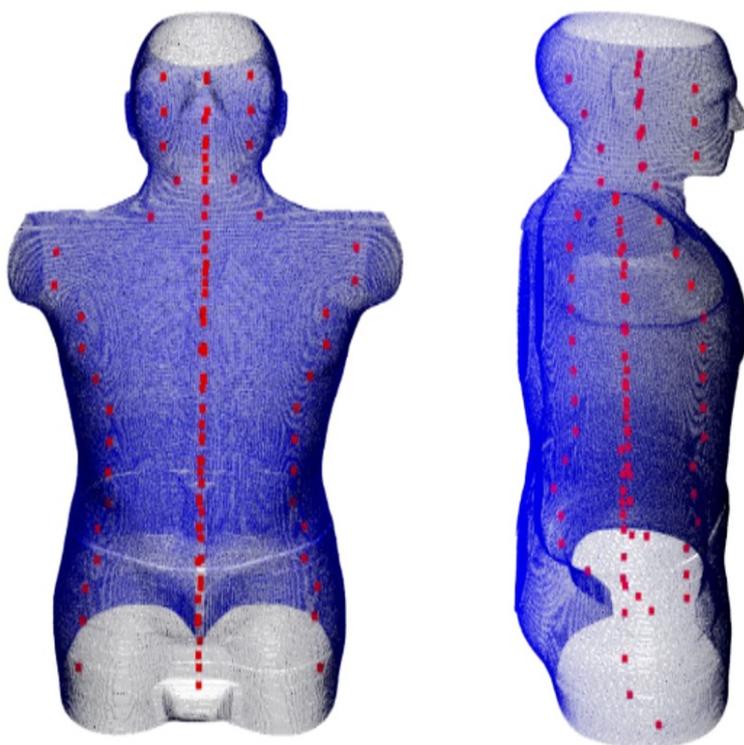


Figure 4.23 – Identification de la localisation des RPL (en rouge) dans le volume du fantôme.

### 4.3.2 . Plans de traitement sélectionnés

Après avoir identifié le fantôme anthropomorphique que nous allons utiliser pour les différents tirs, nous avons identifié quatre patients traités à Gustave Roussy, et avons récupéré les informations liées à leur pathologie et traitements dans le but de tirer des plans de traitements cliniquement pertinents sur le fantôme, et permettre ainsi une comparaison entre les doses estimées par notre réseau de neurones, et les doses mesurées pour des conditions de traitements actuelles. Le tableau 4.9 résume les informations liées aux patients et aux traitements identifiés. Parce que nous souhaitons une grande variabilité dans cette base de données expérimentale, pour tester le réseau de neurones dans des conditions variées, nous avons sélectionné deux patients avec des pathologies de la sphère Oto-Rhino-Laryngée (ORL), et deux patients avec des pathologies de la sphère pelvienne. Finalement, parce que nous ne disposons que d'un fantôme d'homme adulte, nous n'avons sélectionné que des patients masculins.

Tableau 4.9 – Caractéristiques des patients et traitements sélectionnés pour les mesures expérimentales.

Patient	Âge (années)	Pathologie	Localisation	Classification TNM	Traitement	Volume du PTV (cm <sup>3</sup> )
Patient n°1	73	Carcinome épidermoïde avec propagation ganglionnaire	Cervicale droite	TxN2bMo	VMAT à 3 niveaux de doses (70, 60 et 54 Gy) en 33 fractions, avec chimiothérapie concomitante	250
Patient n°2	58	Carcinome épidermoïde laryngé	Larynx	T3NoMo	VMAT avec boost intégré (70 et 56 Gy) en 35 fractions, avec chimiothérapie concomitante	38
Patient n°3	69	Adénocarcinome	Loge prostatique	pT3aNxR1	VMAT de 70 Gy en 35 fractions	269
Patient n°4	56	Adénocarcinome	Aires pelviennes	pT3bN1	VMAT séquentiel de 50 Gy en 25 fractions puis de 20 Gy en 10 fractions	839

Les patients sélectionnés ont été traités à l'institut Gustave Roussy entre 2018 et 2022. Nous avons ensuite récupéré les objectifs cliniques pour chacun des patients. Ces objectifs cliniques indiquent quantitativement des niveaux de contraintes maximales et médianes pour les OAR ou de couvertures minimales pour le ou les PTV. À partir de ces contraintes cliniques, nous avons réalisé pour les patients de la sphère ORL (patients 1 et 2) des plans supplémentaires correspondant à des traitements IMRT, et pour les patients de la sphère pelvienne des plans additionnels IMRT et RTC-3D. Nous avons réalisé ces plans en essayant de satisfaire autant que possible les objectifs cliniques, pour que ces plans puissent être considérés comme cliniquement réalistes. Ce faisant, notre objectif était de pouvoir tirer des types de plans différents en termes de technique de délivrance de la dose pour étudier les variabilités engendrées dans la distribution de la dose à distance, et dans les performances de prédictions associées à notre réseau de neurones. Nous n'avons pas réalisé de plans RTC-3D pour les patients de la sphère ORL car les praticiens de notre institut nous ont indiqué que ce genre de traitement n'avait pas de réalité clinique. Nous avons donc préparé au total 10 plans de traitements délivrables sur le fantôme anthropomorphique. Le tableau 4.10 résume ces 10 plans et leurs caractéristiques.

Tableau 4.10 – Caractéristiques des plans de traitements récupérés et préparés.

Patient	Type de traitement	Caractéristiques	UM tirés par fraction
Patient n°1	VMAT	6MV, 3 arcs, 70 Gy en 33 fractions	607
	IMRT	6MV, 12 faisceaux, 70 Gy en 33 fractions	294
Patient n°2	VMAT	6MV, 2 arcs, 70 Gy en 35 fractions	422
	IMRT	6MV, 12 faisceaux, 70 Gy en 35 fractions	259
Patient n°3	VMAT	6MV, 2 arcs, 70 Gy en 35 fractions	420
	IMRT	6MV, 7 faisceaux, 70 Gy en 35 fractions	259
	RTC-3D	6MV, 8 faisceaux, 70 Gy en 35 fractions	243
Patient n°4	VMAT	6MV, 2 arcs, 50 Gy en 25 fractions	500
	IMRT	6MV, 7 faisceaux, 50 Gy en 25 fractions	528
	RTC-3D	6MV, 8 faisceaux, 50 Gy en 25 fractions	219

Nous avons ensuite associé le CT du fantôme anthropomorphique à chacun des patients, dans le but de nous permettre de transférer les plans de traitement des patients au fantôme, comme si le fantôme anthropomorphique était utilisé en contrôle qualité. Nous avons pu placer précisément les plans de chacun des patients dans le fantôme en nous servant comme points de référence des billes placées sur les contours du fantôme, visible sur les images CT. Disposant de ces 10 plans de traitements adaptés pour le fantôme anthropomorphique, nous avons calculé les doses dans le fantôme grâce au TPS.

Toutes les manipulations précédentes, ainsi que le calcul des cartes de doses ont été réalisés avec le TPS RayStation version 11B. L'accélérateur linéaire Versa HD de la société Elekta a été utilisé pour les simulations des cartes de dose avec le TPS car c'est avec cet accélérateur uniquement que nous avons réalisé tous nos tirs. Remarquons que pour des raisons de faisabilité et de simplicité, nous n'avons pas pris en compte les boost intégrés dans l'établissement des plans de traitements.

#### 4.3.3 . Protocole de tirs et mesures expérimentales associées

Disposant à présent des plans de traitements pour chacune des expériences, nous avons pu réaliser la campagne de mesures. Nous avons sélectionné 93 RPL définis comme possédant une réponse homogène dans la section 4.2 que nous avons utilisés pour tous les tirs. Pour réaliser les 10 tirs, nous avons suivi le même protocole :

1. Annihilation des 93 RPL
2. Lecture de la dose initiale des RPL
3. Positionnement des RPL dans le fantôme anthropomorphique dans les emplacements prévus.
4. Tir d'une fraction d'un plan de traitement sur le fantôme anthropomorphique avec l'accélérateur linéaire Versa HD.
5. Démontage du fantôme et récupération des RPL
6. Préchauffage des RPL
7. Lecture de la dose finale des RPL

Lors de la préparation des 93 RPL dans le fantôme anthropomorphique, nous avons identifié la localisation de chaque RPL dans le but de connaître une fois le tir et les mesures réalisées,

les valeurs des doses absorbées en fonction de l'emplacement dans le volume du patient. Lors d'un tir (figure 4.24), nous n'avons pas tiré les plans de traitement en entier, mais uniquement une fraction de chaque plan. Ceci est dû à la limitation de notre système de RPL qui ne permet pas la mesure de doses absorbées supérieures à 10 Gy. Ainsi, pour contourner ce problème, nous avons fait le choix de ne tirer qu'une seule fraction (de l'ordre de 2 Gy), et de multiplier les valeurs mesurées par le nombre de fractions dans le but de permettre la comparaison avec les cartes de doses corps entier qui, elles, sont estimées par le TPS pour le traitement dans sa globalité, pour l'ensemble des fractions (section 4.4.1).



Figure 4.24 – Mise en place du fantôme anthropomorphe avec les 93 RPL placés dans le volume sur la table de l'accélérateur linéaire Versa HD prêt pour le tir.

#### 4.3.4 . Correction de mesures réalisées

L'étalonnage des RPL que nous avons réalisé a permis de quantifier des coefficients de correction que nous n'avons pas tous appliqués pour l'exploitation des résultats. En effet, nous avons défini le coefficient de passage  $k_{KD}$  à 6 MV, et avons présenté logiquement des coefficients de corrections en énergie  $k_{\text{énergie}}$  relativement à 6 MV. Loin du champ, le spectre énergétique est inconnu [74]; il nous est donc difficile d'appliquer un de nos coefficients correctifs. Par contre, nous savons que les RPL peuvent sous-répondre jusqu'à  $12\% \pm 3\%$  (section 4.2). Ainsi, nous pouvons penser obtenir des variations de cet ordre là pour les mesures que nous avons réalisées. Également, il nous a été impossible d'extraire l'information du débit de dose utilisé par l'accélérateur Versa HD lors des tirs du TPS Raystation. Nous n'avons donc appliqué aucun coefficient correctif le concernant. Nos conclusions précédentes ont relevées que les RPL n'étaient que très peu influencés par le débit de dose. Également, nous avons relevé une très bonne linéarité de la réponse avec la dose. Nous pouvons donc écrire que :

$$D_{\text{corrigée}} = (\text{Lecture}_{\text{Dose finale}} - \text{Lecture}_{\text{Dose initiale}}) \times k_{KD} \times f_c \quad (4.12)$$

avec  $f_c$  le nombre de fractions pour le plan tiré. Tous les résultats sont analysés dans la sous-section 4.4.2.

## **4.4 . Comparaison des doses mesurées et estimées via l'approche Deep Learning**

### **4.4.1 . Estimation de la dose hors-champ par approche DL sur le fantôme anthropomorphique**

En parallèle de ces mesures expérimentales, nous avons utilisé le réseau de neurones développé dans le chapitre 3 pour estimer la dose hors-champ pour les 10 traitements sélectionnés. Pour réaliser ceci, nous avons dû adapter notre pipeline pour le rendre compatible avec des données cliniques. En effet, les données donc nous dispositions étaient fournies par le TPS uniquement en format DICOM. Nous avons pu récupérer pour chacun des 10 plans le fichier RT Struct et le fichier RT Dose en format DICOM. Comme expliqué dans la section 3.2, les seules informations nécessaires à l'estimation de la dose à distance par le réseau sont la dose estimée dans le champ et le masque binaire corps entier du patient. La stratégie mise en œuvre dans le chapitre 3 consistait à utiliser la carte de dose vérité terrain pour créer le masque binaire corps entier ainsi que la carte de dose dans le champ. Dans le cadre de notre étude expérimentale, nous ne disposons pas de cartes de doses vérités terrains. Ainsi, pour la création du masque binaire corps entier, nous avons utilisé le contour externe du patient présent dans chaque fichier RT Struct. Nous avons extrait ce contour externe, l'avons rééchantillonné, ajouté des marges, et recalé sur la carte de dose. La carte de dose dans le champ est quant à elle issue du RT Dose estimé par le TPS. Celle-ci a été seuillée à 5% de la dose maximale locale (la valeurs de dose maximale pour chaque carte de dose, de la même façon que nous l'avons fait dans le chapitre 3), puis rééchantillonnée et des marges ont été ajoutées pour correspondre aux dimensions d'images utilisées pour l'entraînement de réseau de neurones. La figure 4.26 résume les manipulations réalisées. Nous avons ainsi pu calculer la dose au corps entier pour les 10 plans de traitements. La figure 4.25 présente des exemples de ces cartes de dose.

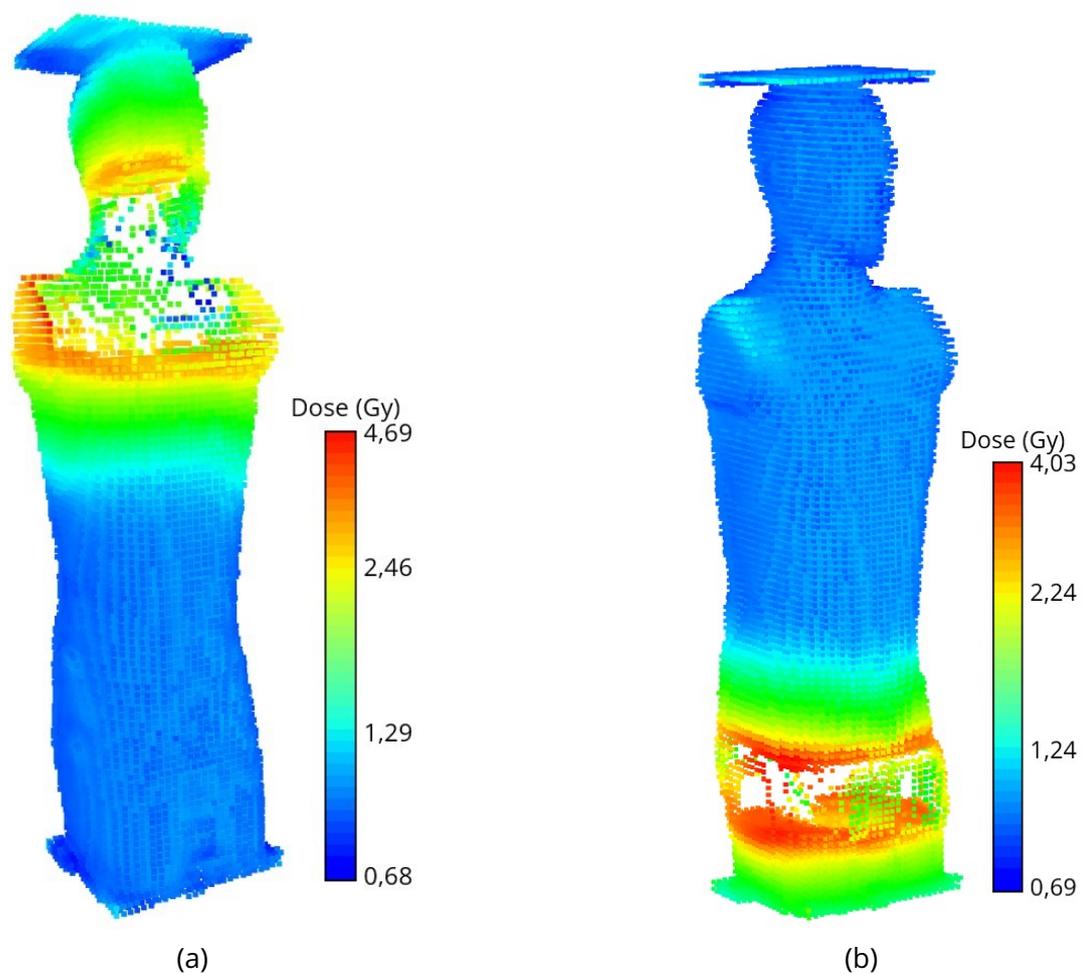


Figure 4.25 - Cartes de dose hors-champ prédites par le réseau de neurones pour le traitement VMAT du patient n°1 (a), et pour le traitement VMAT du patient n°3 (b), échelle logarithmique.

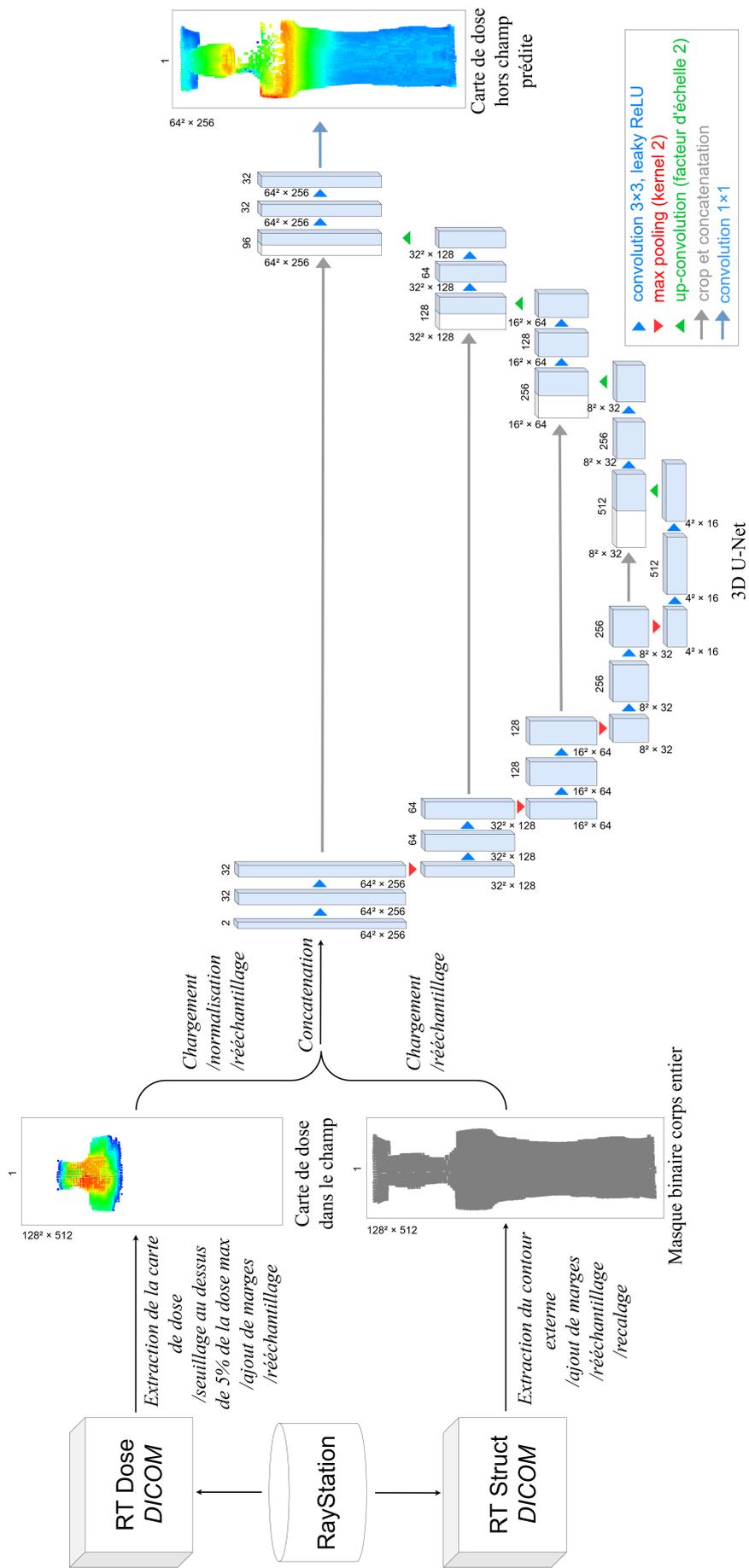


Figure 4.26 – Pipeline complet permettant l'utilisation de données cliniques directement issues du TPS pour l'estimation de la dose à distance avec notre réseau de neurones.

#### **4.4.2 . Comparaison entre les valeurs de doses mesurées avec les RPL et estimées par DL**

Une fois les mesures réalisées et transformées en doses absorbées, ainsi que les cartes de doses corps entier générées par DL, nous avons pu comparer ces résultats dans le but de statuer sur les performances de notre réseau de neurones sur des traitements modernes de patients adultes. Le fait d'avoir réalisé les mesures expérimentales avec un accélérateur linéaire Versa HD, pour des traitements notamment VMAT et IMRT, permet de tester le réseau de neurones d'une part sur un accélérateur inconnu moderne, mais également pour des traitements modernes à modulation d'intensité.

Pour étudier les différences entre les mesures expérimentales corrigées et les prédictions de doses par DL, nous avons identifié sur les carte de dose prédites par DL la position des 93 RPL, et extrait les valeurs de doses des voxels correspondant à ces positions. Parce que un RPL est plus petit qu'un voxel, nous avons uniquement récupéré la valeur unique du voxel positionné au même endroit. Ensuite, pour estimer quantitativement les différences entre les deux listes de valeurs de dose, nous avons sélectionné uniquement les RPL présents dans la zone hors-champ, dans le but de ne pas comparer les doses dans le champ, que le réseau n'a pas prédites et qui biaiseraient les résultats. En moyenne, 77 RPL étaient dans la zone hors-champ. Finalement, nous avons utilisé le RMSD (équation 3.3) comme première métrique pour comparer les résultats. Dans le but de rendre les résultats comparables avec les résultats fournis dans le chapitre 3, nous avons normalisé les valeurs de doses par 100 Gy pour calculer les RMSD. Nous avons estimé les RMSD pour les 10 plans tirés. Nous avons également estimé cette métrique en différenciant deux zones de mesures par plan. Dans le chapitre 3, nous avons défini une zone proche du champ (avec des valeurs de doses supérieures à l'isodose 1%) et une zone loin du champ (avec des valeurs de doses inférieures à l'isodose 1%). En procédant de cette manière, nous nous sommes rendus compte que la zone proche du champ était très restreinte, et n'incluait pas de RPL pour une majorité des plans tirés. Dans le cas présent, un seuil de 1 Gy a donc été préféré pour la réalisation de cette analyse. Le tableau 4.11 présente ces résultats. Le nombre de RPL considérés dans les calculs des RMSD est mentionné pour chacune des 10 irradiations dans le tableau 4.11.

Finalement, de la même façon que nous l'avions fait dans le chapitre 3 avec la figure 3.5, nous avons tracé les diagrammes de dispersion des doses prédites par le réseau de neurones en fonction de la dose mesurée par les RPL pour les 10 plans tirés. Nous avons différencié les RPL placés dans le champ, de ceux placés en dehors du champ mesurant des doses supérieures à 1 Gy, de ceux placés en dehors du champ mesurant des doses inférieures à 1 Gy.

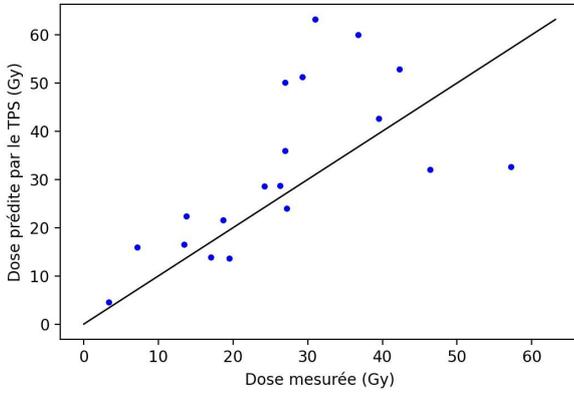
#### **4.4.3 . Résultats quantitatifs**

Tableau 4.11 – Résultats comparatifs entre les doses hors-champ mesurées et estimées par DL pour les 10 plans tirés.

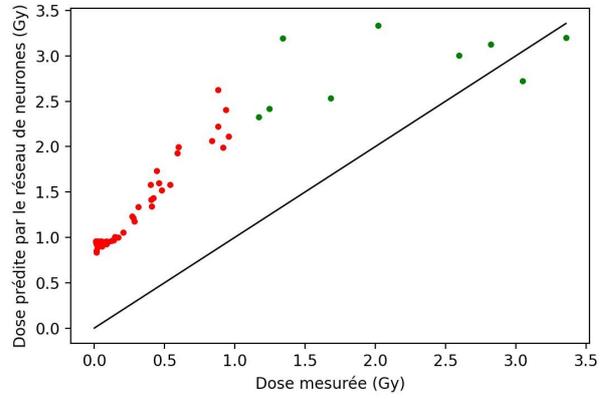
	Patient n°1		Patient n°2		Patient n°3			Patient n°4		
	VMAT	IMRT	VMAT	IMRT	VMAT	IMRT	RTC-3D	VMAT	IMRT	RTC-3D
Dose moyenne hors-champ mesurée (cGy)	45,0	39,5	244,5	232,3	33,7	46,8	33,8	23,9	24,3	26,4
1 <sup>er</sup> quartile (cGy)	2,0	1,5	0,9	0,6	2,7	2,6	2,2	2,5	2,8	2,4
3 <sup>ème</sup> quartile (cGy)	48,2	49,8	15,3	20,2	20,9	23,3	19,1	14,4	14,5	15,8
Dose moyenne hors-champ mesurée normalisée par la dose prescrite (cGy.Gy <sup>-1</sup> )	0,649	0,564	3,493	3,319	0,481	0,668	0,483	0,478	0,486	0,528
1 <sup>er</sup> quartile (cGy.Gy <sup>-1</sup> )	0,029	0,021	0,013	0,009	0,038	0,037	0,031	0,05	0,056	0,048
3 <sup>ème</sup> quartile (cGy.Gy <sup>-1</sup> )	0,689	0,711	0,219	0,289	0,299	0,333	0,273	0,288	0,29	0,316
Dose moyenne hors-champ prédite (cGy)	139,0	134,4	131,1	120,4	118,6	122,6	118,4	107,1	105,3	112,5
1 <sup>er</sup> quartile (cGy)	94,7	93,1	88,4	90,2	91,0	91,0	91,3	85,7	85,4	85,7
3 <sup>ème</sup> quartile (cGy)	159,4	162,8	120,3	130,4	98,6	100,1	97,2	89,5	89,2	90,5
Dose moyenne hors-champ prédite normalisée par la dose prescrite (cGy.Gy <sup>-1</sup> )	1,986	1,92	1,873	1,72	1,694	1,751	1,691	2,142	2,106	2,25
1 <sup>er</sup> quartile (cGy.Gy <sup>-1</sup> )	1,353	1,33	1,263	1,289	1,3	1,3	1,304	1,714	1,708	1,714
3 <sup>ème</sup> quartile (cGy.Gy <sup>-1</sup> )	2,277	2,326	1,719	1,863	1,409	1,43	1,389	1,79	1,784	1,81
RMSD ± écart type (cGy.Gy <sup>-1</sup> )	0,98 ± 0,25	1,00 ± 0,21	7,26 ± 6,62	7,53 ± 6,94	0,94 ± 0,25	1,01 ± 0,35	0,98 ± 0,33	0,84 ± 0,10	0,86 ± 0,17	0,89 ± 0,22
Nombre de RPL	74	73	77	73	83	84	82	73	72	72
RMSD <sub>D<sub>i</sub>&gt;1Gy</sub> ± écart type (cGy.Gy <sup>-1</sup> )	1,09 ± 0,36	1,14 ± 0,26	12,44 ± 10,14	11,89 ± 10,23	1,12 ± 0,50	1,36 ± 0,64	1,28 ± 0,64	0,94 ± 0,19	1,08 ± 0,31	1,15 ± 0,44
Nombre de RPL	32	31	26	31	20	21	19	14	13	13
RMSD <sub>D<sub>i</sub>&lt;1Gy</sub> ± écart type (cGy.Gy <sup>-1</sup> )	0,90 ± 0,04	0,89 ± 0,04	0,84 ± 0,20	0,85 ± 0,18	0,87 ± 0,04	0,87 ± 0,04	0,87 ± 0,04	0,81 ± 0,05	0,80 ± 0,05	0,82 ± 0,05
Nombre de RPL	42	42	51	42	63	63	63	59	59	59

#### 4.4.4 . Diagrammes de dispersion

##### Patient n°1, traitement VMAT

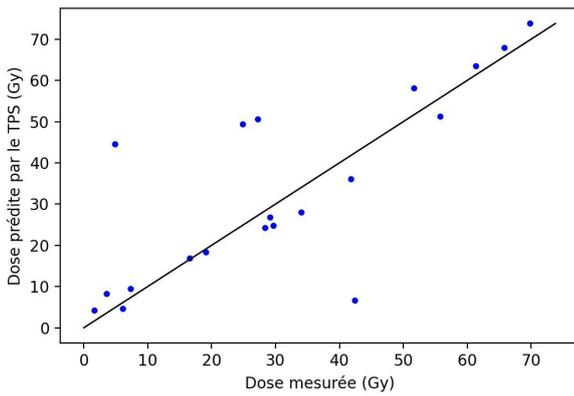


(a)

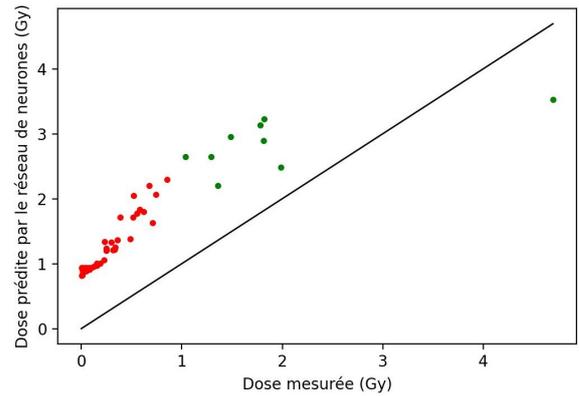


(b)

##### Patient n°1, traitement IMRT

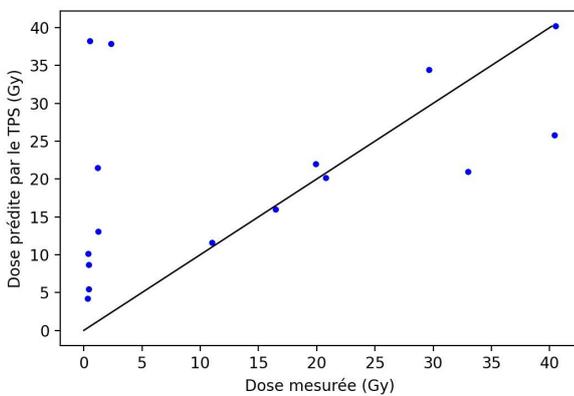


(a)

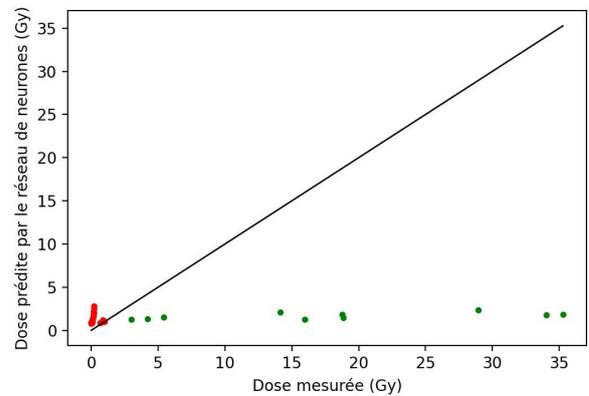


(b)

##### Patient n°2, traitement VMAT

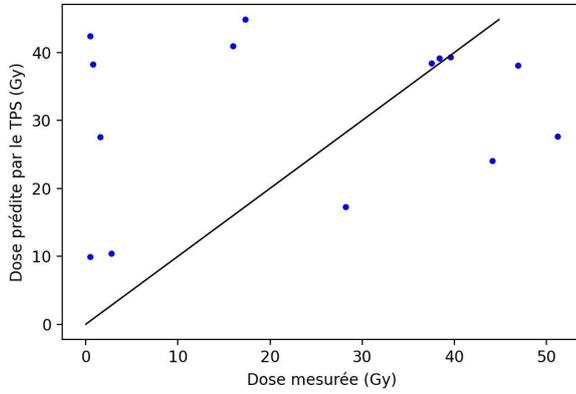


(a)

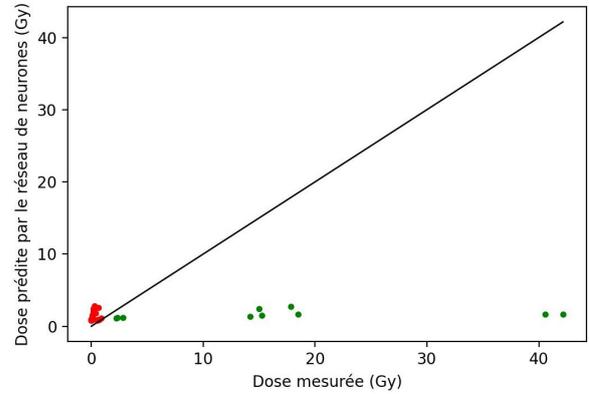


(b)

### Patient n°2, traitement IMRT

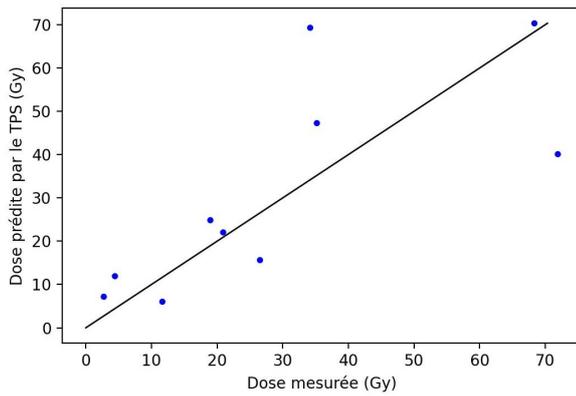


(a)

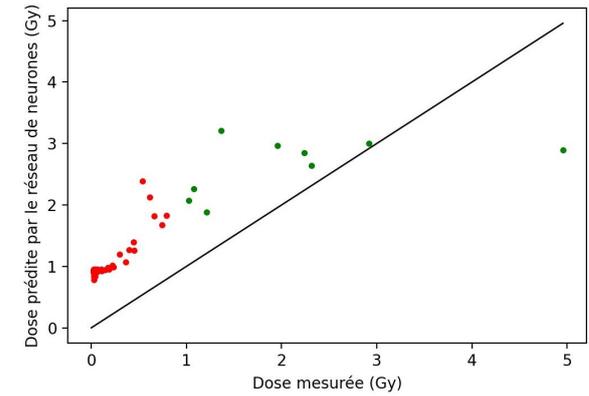


(b)

### Patient n°3, traitement VMAT

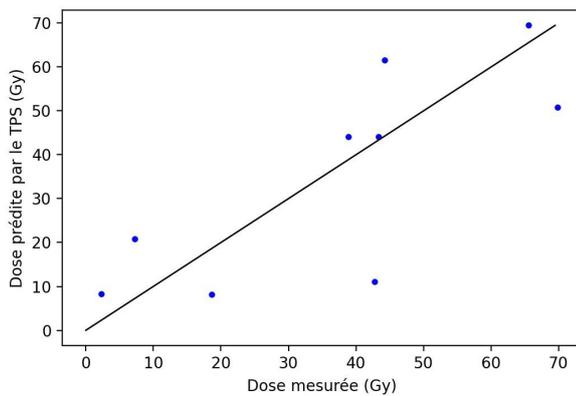


(a)

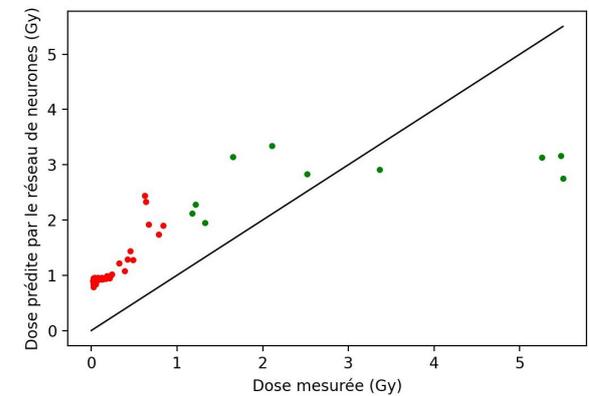


(b)

### Patient n°3, traitement IMRT

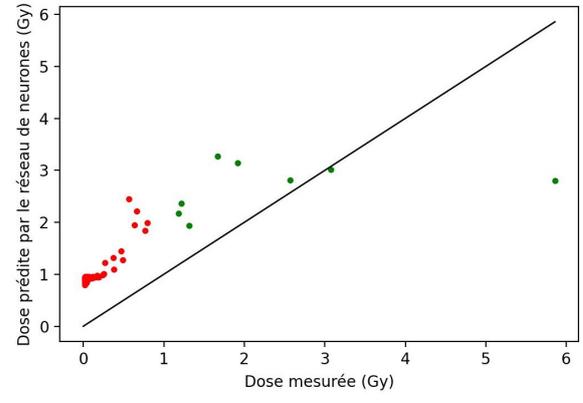
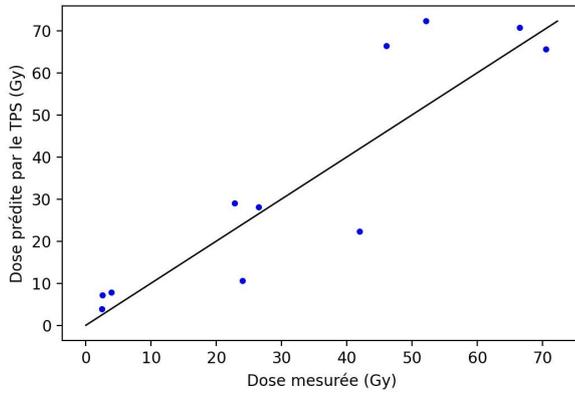


(a)

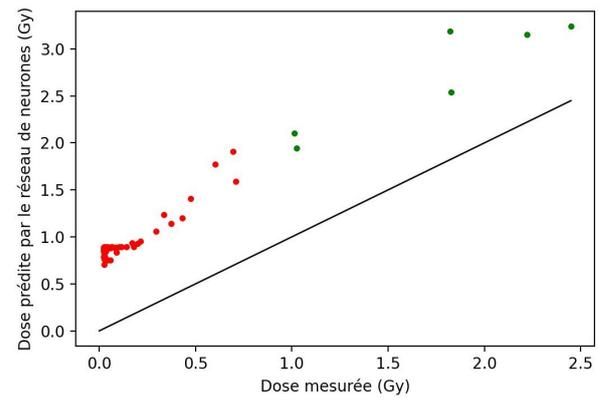
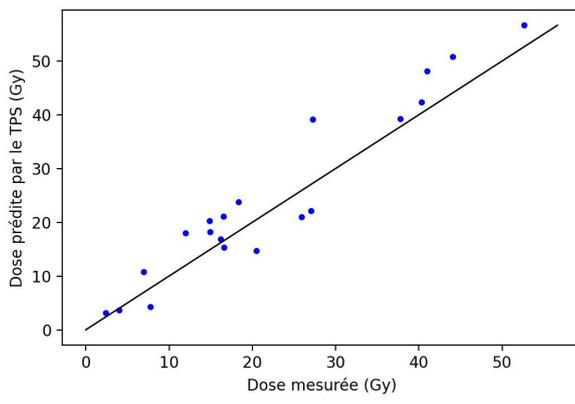


(b)

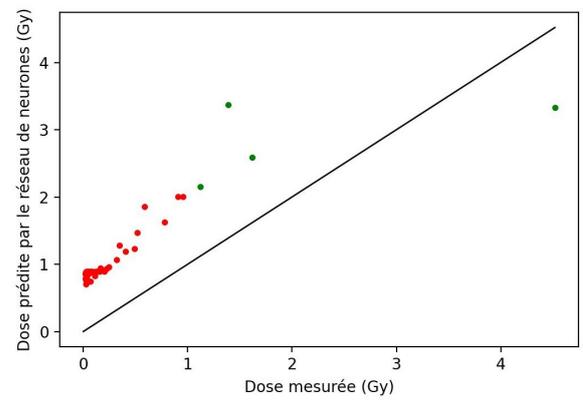
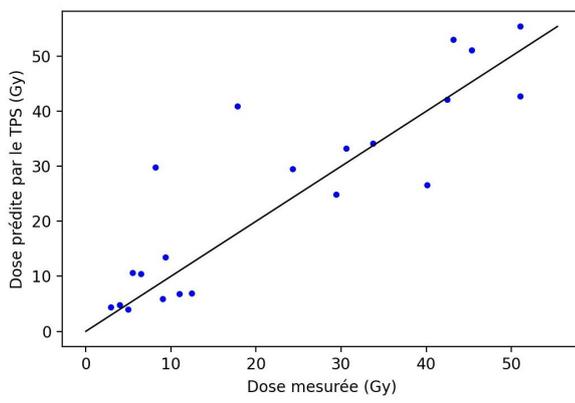
### Patient n°3, traitement RTC-3D



### Patient n°4, traitement VMAT



### Patient n°4, traitement IMRT



### Patient n°4, traitement RTC-3D

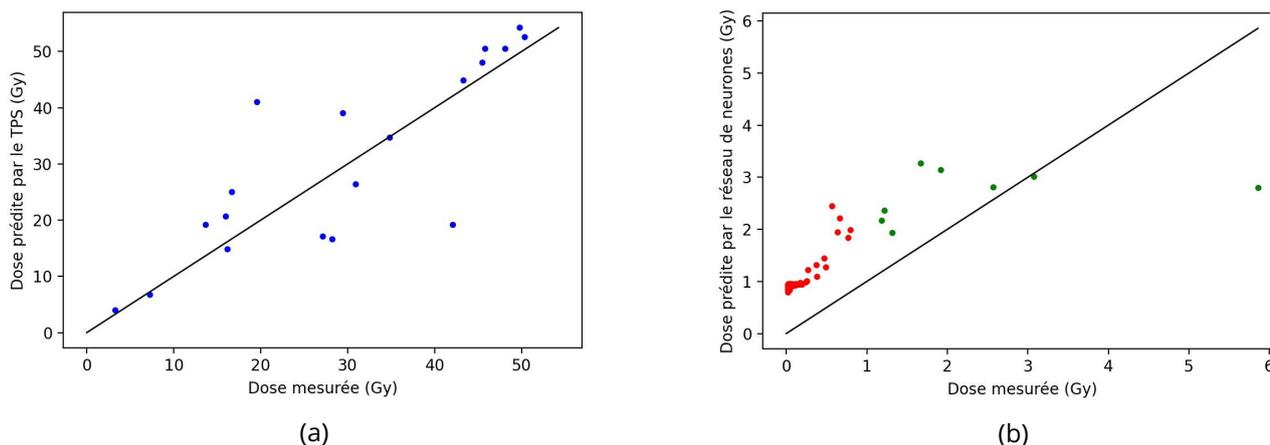


Figure 4.27 – Doses prédites par le TPS dans le champ (a), ou par le réseau 3D U-Net en dehors du champ (b), en fonction des doses mesurées par les RPL. Dans la zone hors-champ (b), les mesures inférieures à 1 Gy sont représentées en rouge et celles supérieures en vert. Chaque point correspond à une mesure de RPL

#### 4.4.5 . Analyse des résultats et discussion

La tableau 4.11 présente dans un premier temps la dose moyenne hors-champ mesurée par les RPL ainsi que la dose moyenne hors-champ estimée par le réseau de neurones. Ces résultats sont également présentés normalisés par rapport à la dose prescrite dans le but de permettre une comparaison facile des doses moyennes hors-champ entre les patients. Nous présentons la distribution associée à ces valeurs moyennes non pas avec l'écart type, mais avec les 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles, qui permettent une meilleure compréhension des distributions lorsqu'elles ne sont pas de forme gaussienne, ce qui est le cas ici. Concernant la dose moyenne mesurée, nous ne remarquons pas de différences très importantes entre les différentes modalités de traitements (VMAT VS IMRT vs RTC-3D), alors que la littérature semble montrer, notamment via des simulations MC, que les traitements IMRT sont associés à sensiblement plus de doses à distance que les traitements VMAT, eux-mêmes associées à plus de dose à distance que les traitements RTC-3D [190, 191, 67]. Hauri et al mentionnent que pour des énergies de traitements identiques, l'IMRT serait associé à en moyenne quatre fois plus de doses à distance que le RTC-3D, tandis que le VMAT, à deux fois plus de doses à distance que les traitements RTC-3D. Ils justifient la prépondérance des doses à distance des traitements IMRT par la quantité plus élevée d'UM nécessaire à cette technique [67].

Lorsque nous comparons les moyennes de dose à distance mesurées entre les localisations prostate et entre les localisations ORL (donc patient n°1 VS patient n°2 et patient n°3 VS patient n°4), nous ne remarquons pas de grosse différence, sauf pour le patient n°2, qui présente des valeurs bien plus élevées pour ses traitements VMAT et IMRT que les autres patients. Ceci s'explique par des RPL présentant des valeurs aberrantes. En effet, nous avons remarqué que 7 RPL hors-champ présentaient des valeurs anormalement élevées (en moyenne supérieures à 25 Gy), alors que ces RPL sont localisées dans une zone où des doses de l'ordre du Gy sont attendues. Puisque cette observation se répète à la fois pour les mesures effectuées avec le traitement VMAT et avec le traitement IMRT, nous sommes enclins à penser qu'elle n'est pas attribuable à un dysfonctionnement des RPL. De plus, compte tenu de la proximité spatiale de ces RPL, il serait très improbable que cela soit dû à des dysfonctionnements indépendants des RPL. Ceci pourrait être plutôt expliqué par une erreur systématique que nous aurions com-

mise pour ce patient lors des deux tirs sur le fantôme. Nous remarquons que ces RPL sont tous localisés très près du champ, juste au dessus (figure 4.28). On remarque sur le TPS un très fort gradient de dose au niveau de cette zone, et qu'en l'espace de 2cm, on passe d'une dose d'environ 2 Gy à plus de 24 Gy. Ainsi nous pouvons penser qu'une erreur de positionnement du fantôme sur la table de l'accélérateur selon l'axe tête-pied a potentiellement engendré ces mesures aberrantes. Ainsi, ces valeurs extrêmement élevées de dose mesurée rendent les métriques évaluées pour ce patient difficilement utilisables. Nous avons cependant décidé de ne pas exclure ces valeurs des mesures pour le calcul des métriques de comparaison, car elles reflètent une réalité de la répartition des doses pour ces patients et illustrent les conséquences d'un décalage, même minime, sur la distribution de doses. Nous remarquons finalement que le patient n°1, associé à un traitement ORL, présente une dose moyenne hors champ normalisée de 0,607 cGy.Gy<sup>-1</sup>, supérieure aux mêmes métriques pour les patients n°3 (0,544 cGy.Gy<sup>-1</sup>) et n°4 (0,497 cGy.Gy<sup>-1</sup>), associés à des traitements de la prostate. Nos mesures expérimentales laissent suggérer que, dans notre cas, les traitements prostate étaient donc associées à des doses à distance plus réduites par rapport à un traitement ORL, ce qui est cohérent avec les plus gros volumes irradiés moyens pour les localisations prostate. Le manque de données complémentaires nous empêche de conclure sur cette question.

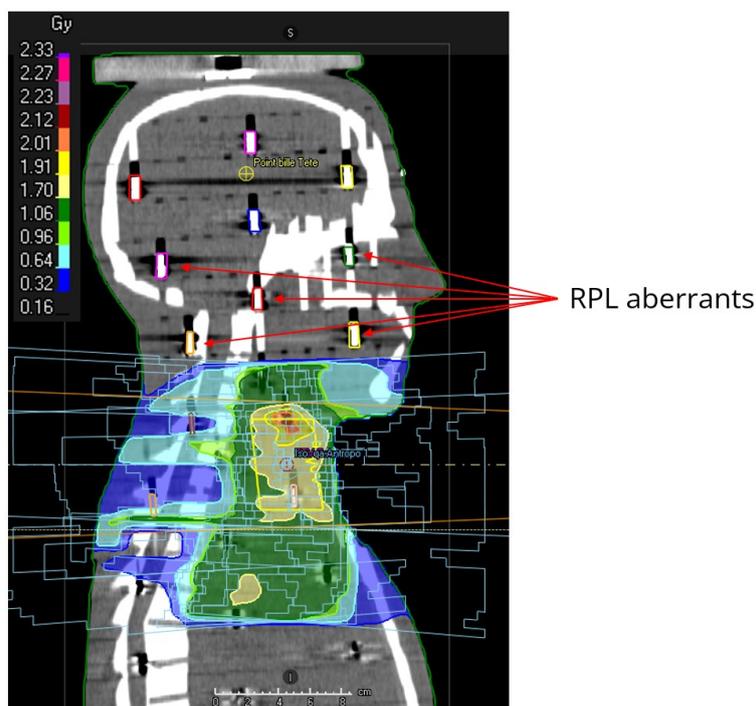


Figure 4.28 – Coupe sagittale du scanner du fantôme anthropomorphe indiquant les RPL présentant des valeurs aberrantes pour le traitement IMRT du patient n°2 (distribution de dose pour une seule fraction).

L'analyse de la dose moyenne prédite par DL révèle que nos prédictions affichent en moyenne une dose trois fois supérieure à ce que les mesures expérimentales relèvent. Cette observation est en cohérence avec les conclusions exposées dans le chapitre 3 ainsi qu'avec les résultats de l'étude des RMSD, dans le sens où nous observons déjà une sur-estimation des doses prédites par rapport aux doses estimées par la méthode analytique. Nous ne notons que de faibles différences dans la dose moyenne prédite en fonction des modalités de traitement pour chaque patient. En normalisant les doses moyennes obtenues par le réseau de neurones par les doses prescrites respectives, nous obtenons en moyenne pour les traitements VMAT 1,92 cGy.Gy<sup>-1</sup>, pour les traitements IMRT 1,87 cGy.Gy<sup>-1</sup>, et pour les traitements RTC-3D 1,97 cGy.Gy<sup>-1</sup>.

On remarque avec étonnement que c'est la moyenne des doses mesurées pour les traitements RTC-3D qui est la plus élevée. Cela s'explique par le fait que des traitements RTC-3D ont été réalisés uniquement pour les patients prostatites, dont le patient n°4, associée au plus gros volume irradié. C'est donc plutôt le volume traité, que la technique d'irradiation employée, qui va influencer majoritairement les doses moyennes à distance mesurées. De la même façon, on remarque que le patient n°4 possédant le plus gros PTV est associé à la dose moyenne normalisée prédite la plus élevée (2,166 cGy.Gy<sup>-1</sup> en moyenne). Cela laisse suggérer que le réseau de neurones, dans son apprentissage, a bien associé la notion de grand champ d'irradiation avec une dose à distance accrue. Néanmoins, nous n'observons pas ce phénomène pour le patient n°2, présentant le plus petit volume de PTV, ou encore avec nos mesures expérimentales, ce qui ternit cette appréciation. Comme évoqué dans le chapitre 2, nous avons noté une corrélation entre la dose à distance et la dose prescrite, ce qui est également observé ici. Finalement, bien que nous remarquons une corrélation entre quantité d'UM délivrés et dose moyenne hors-champ normalisée pour les patient n° 1 et 2 (des dose moyennes plus importantes associées aux traitements ayant le plus d'UM délivrés par fraction), ce n'est plus le cas pour les patients n°3 et 4, ce qui nous empêche de conclure sur les liens entre UM délivrés et doses moyennes estimées.

Les valeurs moyennes de RMSD sont présentées de manière similaire à celles du chapitre 3, dans le but de faciliter les comparaisons. Dans un premier temps, en excluant les résultats biaisés du patient n°2, aucune influence du type de traitement sur les performances du réseau de neurones n'est observée. Par conséquent, il semble que le réseau soit capable de prédire avec une précision similaire les doses hors-champ pour les différentes modalités de traitement étudiées ici. Alors que dans le chapitre 3, les performances moyennes sur les ensembles de test étaient de  $0,39 \pm 0,25$  cGy.Gy<sup>-1</sup>, en excluant le patient 2, nous obtenons ici une valeur moyenne de  $0,94 \pm 0,22$  cGy.Gy<sup>-1</sup>. Cette baisse de performances, bien que l'ordre de grandeur des résultats soit conservé, correspond à nos attentes et semble argumenter en faveur d'une application, à terme, de ce genre d'approche pour des traitements et accélérateurs linéaires plus modernes. Alors que dans le chapitre 3 nous argumentions que nous ne pouvions pas comparer nos RMSD avec ceux de la littérature, parce que nous comparions nos prédictions non pas à des mesures, mais à des estimations réalisées par méthode analytique, ce n'est plus le cas dans ce que nous étudions ici. Ainsi, nous pouvons comparer notre valeur moyenne de  $0,94 \pm 0,22$  cGy.Gy<sup>-1</sup> à ce que nous avons pu noter dans la littérature. Des résultats tels que 0,91 cGy.Gy<sup>-1</sup> et 1,67 cGy.Gy<sup>-1</sup> [61], 0,75 cGy.Gy<sup>-1</sup> [129], 4,1 cGy.Gy<sup>-1</sup>, 5,6 cGy.Gy<sup>-1</sup>, 4,6 cGy.Gy<sup>-1</sup> et 6,5 cGy.Gy<sup>-1</sup> [60], 1,04 cGy.Gy<sup>-1</sup> [127], 0,37 cGy.Gy<sup>-1</sup> [131] et 0,094 cGy.MU<sup>-1</sup>, 0,279 cGy.MU<sup>-1</sup>, et 0,410 cGy.MU<sup>-1</sup> [74]) sont rapportés. Comme mentionné dans le chapitre 2, la comparaison de nos résultats avec la littérature reste inévitablement biaisée par la normalisation que nous avons réalisée de nos valeurs (normalisation des doses par 100 Gy), différente entre tous les papiers cités. Nous pouvons néanmoins noter que nous présentons des performances en cohérence avec les résultats présentés dans la littérature. Ainsi, cela laisse suggérer que l'approche DL peut présenter des performances équivalentes à celles fournies par les méthodes analytiques, tout en présentant un caractère plus polyvalent.

L'étude des RMSD pour les valeurs mesurées supérieures ou inférieures à 1 Gy soulève les mêmes remarques que dans le chapitre 3 : des meilleurs résultats sont observés loin du champ. Cette observation résulte de différences absolues finalement plus faibles que celles proches du champ, où les valeurs à prédire sont plus élevées de plusieurs ordres de grandeurs.

Les diagrammes de dispersion permettent d'appréhender plus qualitativement les différences entre doses mesurées et doses prédites. Sur la figure 4.27, on remarque une grande dispersion des mesures dans le champ d'irradiation (figures a) entre les mesures et la dose es-

timée par le TPS. Cela semble s'expliquer par les très forts gradient de dose observés dans le champ. En effet, pour tous les patients, sur 1 cm, la dose estimée par le TPS peut varier de plus de 15 Gy. Nous pensons que quelques millimètres d'écart entre les positions estimées des RPL sur le scanner du fantôme, et les positions réelles des RPL pour chaque irradiation induit cette dispersion. Nous remarquons également que malgré ces dispersions, la tendance semble suivre la droite de pente 1, ce qui démontre une certaine cohérence. On remarque que les nuages de points correspondants au patient n°2 présentent les mêmes résultats aberrants que ceux identifiés plus tôt. L'étude du nuage de points dans le champ appuie notre hypothèse de décalage lors du positionnement. On remarque en effet que des RPL dans le champ mesurent des doses très faibles, alors que normalement positionnées là où de fortes valeurs de doses sont attendues. Également, des RPL en dehors du champ mesurent des fortes valeurs de dose dans une zone où normalement des faibles valeurs sont attendues. Un décalage selon l'axe tête-pied expliquerait ces observations.

L'étude de la zone hors-champ dans les diagrammes de dispersions (figures 4.27 b) met en évidence une claire surestimation de l'algorithme, systématiquement du moins pour les zones loin du champ, associées aux valeurs de doses en dessous du Gy. Cela est en cohérence avec ce que nous avons déjà observé dans le développement du réseau de neurones chapitre 3. Pour les zones plus proche du champ, où des valeurs de dose autour de 1 Gy sont attendues, on remarque une dispersion plus centrée autour de la droite de pente 1, ce qui est encore une fois en cohérence avec les conclusions obtenues dans le chapitre 3.

#### **4.4.6 . Conclusion**

Dans ce travail, nous voulions statuer sur les performances du réseau de neurones que nous avons développé dans le chapitre 3 permettant la prédiction de la dose à distance, uniquement à partir de données facilement accessibles en routine clinique. Dans un premier temps, notons qu'avec le développement d'un pipeline adapté, nous avons été capables d'estimer la dose à distance pour des patients traités avec des techniques de radiothérapie variées uniquement avec des données issues du TPS et systématiquement disponibles pour les patients bénéficiant d'une radiothérapie. De cette façon, nous avons démontré factuellement que notre approche peut être compatible avec la routine clinique.

En présentant des performances, bien qu'amointries, en cohérence à ce que nous obtenions pendant la validation et le test de notre modèle dans le chapitre 3, nous argumentons, à terme, en faveur d'une généralisabilité des modèles de DL sur des traitements plus modernes et réalisés à l'aide de machines plus récentes. Néanmoins, les limites déjà connues de notre approche ont été également à nouveau observées dans cette étude expérimentale. Nous avons une fois de plus mis en évidence les difficultés du réseau de neurones à prédire les très faibles valeurs de doses. Statuer finalement sur les performances du réseau de neurones dépend principalement de ce qui va cliniquement importer. La pertinence de l'utilisation de cet outil pour des questions cliniques dépendra principalement de l'objet d'étude.

Ce travail présente d'évidentes limites. D'une part, nous n'avons pas testé la variabilité des performances du réseau de neurones sur différents accélérateurs linéaires modernes. En effet, nous n'avons réalisé nos expériences que sur un accélérateur unique, un Versa HD. Également, nous n'avons pas pu évaluer l'impact de l'anatomie du patient sur les performances. Ne disposant que d'un seul fantôme corps entier adulte, il n'était pas possible par exemple de réaliser ce même genre d'expériences sur un fantôme de corpulence différente. De plus, notre système RPL nous limitant à des doses maximales de 10 Gy, nous n'avons pas pu tirer les plans complets,

mais uniquement une fraction par plan. Nous n'avons pas pu vérifier la linéarité de la réponse de RPL aux faibles doses, et cela permettrait de réduire l'erreur statistique de la mesure de chaque RPL. Les données aberrantes associées au patient n°2 difficilement explicables autrement que par un décalage lors du positionnement du fantôme sur la table de l'accélérateur linéaire sont un véritable frein pour une analyse pertinente des résultats issus de ces expériences. Elles révèlent les difficultés liées aux mesures expérimentales que nous avons pu rencontrer. Une confrontation avec des simulations MC serait finalement à envisager pour vérifier la cohérence des mesures expérimentales. Finalement, de nouveaux montages expérimentaux en plaçant cette fois-ci des RPL de façon plus localisée dans le fantôme anthropomorphique, typiquement proches du champ là où sont observables les forts gradients de doses, permettraient de cartographier plus finement des zones d'intérêt.

# Chapitre 5

## Conclusion générale et perspectives

### 5.1 . Résumé

Les doses déposées en dehors du champ d'irradiation, inévitable constat pour tout traitement de radiothérapie, semblent favoriser le développement de seconds cancers et des toxicités hématologiques, telles que la lymphopénie radio-induite. Comprendre les facteurs pronostiques de ces effets iatrogènes est essentiel pour envisager une prise en charge plus personnalisée du patient. Cela prend une importance encore accrue à présent que l'association de l'immunothérapie aux traitements de radiothérapie se profile comme une voie très prometteuse pour certaines pathologies cancéreuses. Le travail présenté dans cette thèse a eu pour objectif la création d'un outil permettant le calcul des doses à distance de façon systématique pour tous les patients pris en charge pour un traitement de radiothérapie.

Dans l'étude bibliographique réalisée au début de cette thèse, nous avons identifié que les principales méthodes développées actuellement dans la littérature pour l'estimation de la dose à distance – les simulations MC et les méthodes analytiques – sont incompatibles avec les exigences d'une application en routine clinique, étant soit trop exigeantes en ressources de calcul, soit confinées à des configurations spécifiques de traitement. Toutefois, une approche par Deep Learning totalement inédite a semblé être une solution appropriée.

Nous avons donc entrepris le développement d'une méthode d'estimation de la dose à distance rapide par apprentissage profond utilisant uniquement des données facilement et systématiquement accessibles en radiothérapie. Nous avons développé une architecture de pré-traitement des données et utilisé un réseau de neurones 3D U-Net sous apprentissage supervisé pour démontrer la faisabilité d'une telle approche. Dans notre algorithme, seuls la carte de dose dans le champ et le masque binaire du corps entier du patient sont nécessaires pour étendre la dose aux zones hors-champ. Notre hypothèse était que ces données incluent les informations nécessaires pour le calcul de la dose à distance. La base de données pédiatrique FCCSS, constituée de 3204 cartes de dose corps entier obtenues par méthode analytique, a été utilisée pour l'entraînement et l'évaluation des performances du modèle. La disponibilité aisée des données nécessaires pour l'estimation de la dose à distance, couplée à un temps d'inférence moyen de 2,6 secondes ainsi qu'à une bonne capacité à prédire la dose aussi bien sur des configurations inconnues que connues (RMSD moyen obtenu de  $0,39 \pm 0,25$  cGy.Gy<sup>-1</sup>), nonobstant réduite pour les configurations de traitement les plus atypiques, démontrent la pertinence de cette approche pour l'estimation de la dose au corps entier en routine clinique.

Finalement, nous avons mis en place un montage expérimental permettant la réalisation de mesures de doses à distance, en vue d'une comparaison avec les prédictions du réseau de neurones. Pour ce faire, un étalonnage de dosimètres radiophotoluminescents a été réalisé, au cours duquel nous avons étudié l'homogénéité de réponse des RPL en termes de bruit de fond et de signal en cas d'irradiations uniformes large champ, le passage du signal mesuré à une dose absorbée, la dépendance énergétique et au débit de dose, et la linéarité de la ré-

ponse avec la dose. Nous en avons déduit les coefficients de correction appropriés, ainsi que les propriétés de notre système de RPL. Nous avons identifié un lot de RPL homogènes, mis en évidence une sur-réponse attendue aux énergies d'irradiations les plus faibles, une quasi-absence de dépendance au débit de dose, et une excellente linéarité de la réponse avec la dose absorbée. Ensuite, nous avons réalisé 10 irradiations, lors desquelles des RPL ont été placés dans un fantôme anthropomorphique. Des fractions de plans de traitement cliniques ont été délivrées sur le fantôme, en parallèle de l'estimation de la dose à distance par notre modèle. Un RMSD moyen de  $0,94 \pm 0,22$  cGy.Gy<sup>-1</sup> en bonne cohérence avec la littérature et les résultats précédemment obtenus par le réseau, suggère que l'algorithme pourrait être à terme généralisé à des accélérateurs et des traitements modernes, notamment à modulation d'intensité, encourageant cette approche inédite. Les mêmes limites ont également été observées, principalement une difficulté pour l'algorithme à prédire les très faibles doses loin du champ.

## 5.2 . Conclusion et Perspectives

Dans ce travail, nous avons démontré la pertinence du Deep Learning pour une estimation de la dose à distance compatible avec la routine clinique, ouvrant ainsi la possibilité d'étudier l'impact de doses à certains organes en dehors du champ d'irradiation. L'application de notre solution sur de grandes cohortes de patients, ainsi que son utilisation prospective en routine clinique, pourrait permettre d'identifier des causes de toxicités radio-induites, afin de les prévenir. L'adaptation de notre pipeline maintenant directement compatible avec les données DICOM issues des TPS rend l'utilisation de notre outil facile et rapide, ouvrant la voie à des études à plus grande échelle. Dans l'annexe C, nous présentons un projet de recherche dans lequel l'outil développé pendant cette thèse est utilisé concrètement pour des patients atteints de pathologies cancéreuses cérébrales. Néanmoins, les limites soulevées dans les chapitres 3 et 4 de notre preuve de concept nécessitent des réponses appropriées, et des axes d'améliorations sont possibles.

La principale limite associée aux prédictions de doses du réseau de neurones est sa difficulté à prédire les très faibles doses. En effet, la très large gamme de valeurs de doses à prédire, associée à la fonction coût qui favorise la réduction des écarts absolus, aboutit à ce que le réseau prédise pour un accélérateur linéaire moderne, au minimum des valeurs de dose autour de 0,6 Gy. Pour s'affranchir de cela, nous avons testé l'utilisation d'une fonction coût relative, mais la surreprésentation des voxels de très faibles valeurs avait guidé le réseau à prédire sur toute la carte de dose les mêmes valeurs. Une première solution serait d'utiliser une fonction coût constituée à la fois d'une approche relative et d'une approche absolue, pondérée, en définissant le facteur de pondération comme un nouvel hyperparamètre. Une autre solution discutée serait de pénaliser plus sévèrement les erreurs lorsque le voxel est associé à des plus faibles valeurs loin du champ. Nous avons pensé à par exemple définir une zone loin du champ, et une zone proche du champ, et à appliquer des facteurs de pondérations différents. Un facteur de pondération calculé par voxel à partir de la distance de ces derniers au voxel avec la valeur de dose maximale pourrait être une solution. Afin d'éviter d'avoir à calculer à chaque itération pour chaque voxel sa distance avec le voxel correspondant à la dose maximum, nous pourrions calculer au préalable de l'entraînement des cartes de distances euclidiennes, puis adapter le pipeline de chargement des données pour y intégrer ces nouvelles cartes de distances, que nous appliquerions sur les cartes de coûts estimées par voxel pour pondérer et favoriser l'apprentissage des zones situées loin du champ. La valeur de cette pondération continue serait un nouvel hyperparamètre également. Finalement, pour remédier à ce problème, nous pourrions utiliser l'idée que nous avons adoptée pour visualiser plus facilement les cartes de doses, c'est-

à-dire une visualisation en échelle logarithmique. Nous pourrions essayer de non plus prédire les cartes de dose, mais les logarithmes des cartes de dose. Ceci aurait pour effet de réduire la gamme de valeurs à prédire du réseau de neurones, et de potentiellement favoriser l'apprentissage des plus faibles valeurs seulement.

Finalement, de meilleures performances globales pourraient également être obtenues par l'utilisation de réseaux de neurones plus complexes et plus performants. Par exemple, les structures basées sur les réseaux antagonistes génératifs (ou GAN pour Generative Adversarial Networks en anglais) ont déjà été utilisées avec succès pour réaliser des extensions d'images sur des images anatomopathologiques [192], problématique similaire à la nôtre. De plus, compléter notre base de données avec plus de cartes de dose corps entiers issues de traitements et d'accélérateurs encore différents, notamment plus récents, permettrait indubitablement une amélioration de la robustesse du réseau de neurones. Nous pouvons envisager d'utiliser notamment des cartes de dose issues non pas de modèles analytiques, mais de simulations MC. Ceci permettrait de fournir au réseau de neurones des cartes de dose où les hétérogénéités locales sont prises en compte dans la distribution de la dose pour son entraînement, ce qui n'est pas le cas avec la base de données actuellement utilisée. Aussi, nous pourrions penser non plus à fournir au réseau de neurones le masque binaire corps entier du patient, mais un masque représentant les densités électroniques du patient pour que le réseau ait accès à cette information et puisse en tenir compte pour ses prédictions. Enfin, une meilleure définition des cartes de dose (c'est-à-dire avec des tailles de voxels plus petits) permettrait une prédiction locale plus fine, et pourrait s'avérer nécessaire pour l'étude de la dose à certains organes particulièrement petits en dehors du champ de traitement, comme typiquement des ganglions lymphatiques. Ceci passerait nécessairement par une augmentation des moyens de calculs et surtout de la VRAM disponible, en utilisant par exemple des serveurs de calculs à distance.



# Annexe A

## Liste des publications

*En premier auteur :*

- **Analytical models for external photon beam radiotherapy out-of-field dose calculation : a scoping review** [19]

**Nathan Benzazon**, Julie Colnot, François de Kermenguy, Samir Achkar, Florent de Vathaire, Eric Deutsch, Charlotte Robert, Ibrahima Diallo

Publié en mai 2023 dans *Frontiers in Oncology*

- **Deep-learning for instantaneous estimation of the out-of-field dose in external beam photon radiotherapy – A proof of concept**

**Nathan Benzazon**, Alexandre Carré, François de Kermenguy, Stéphane Niyoteka, Pauline Maury, Julie Colnot, Meissane M'hamdi, Cristina Veres, Rodrigue Allodji, Florent de Vathaire, David Sarrut, Neige Journy, Claire Alapetite, Vincent Grégoire, Eric Deutsch, Ibrahima Diallo, Charlotte Robert

Soumis en Juillet 2023 dans *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*

*En co-auteur :*

- **Dosimetry-driven quality measure of brain pseudo Computed Tomography generated from deep learning for MRI-only radiotherapy treatment planning.** [193]

Émilie Alvarez Andres, Lucas Fidon, Maria Vakalopoulou, Marvin Lerousseau, Alexandre Carré, Roger Sun, Guillaume Klausner, Samy Ammari, **Nathan Benzazon**, Sylvain Reuze, Théo Estienne, Stéphane Niyoteka, Enzo Battistella, Angéla Rouyar, Georges Noël, Anne Beaudre, Frédéric Dhermain, Eric Deutsch, Nikos Paragios, and Charlotte Robert

Publié en mai 2020 dans *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*

- **Intelligence artificielle en radiothérapie : radiomique, pathomique, et prédiction de la survie et de la réponse aux traitements** [194]

Roger Sun, Marvin Lerousseau, Théophraste Henry, Alexandre Carré, Amaury Leroy, Théo Estienne, Stéphane Niyoteka, Sophie Bockel, Angela Rouyar, Émilie Alvarez Andres, **Nathan Benzazon**, Enzo Battistella, Marion Classe, Charlotte Robert Jean-Yves Scoazec, Eric Deutsch

Publié en octobre 2021 dans *Cancer/Radiothérapie*

- **Low-dose radiotherapy enhances the efficacy of PD-L1 blockade in irradiated and distant tumors.**

Pierre-Antoine Laurent, **Nathan Benzazon**, Marine Gerbé de Thoré, Winchygn Liu, Marine Aglave, Céline Clémenson, Michele Mondini, Lydia Meziani, Eric Deutsch

Soumis en octobre 2023 dans *Journal of Clinical Investigation*

- **Experimental values of energy correction factors for out-of-field dosimetry in 6 MV and 20 MV photon beams using radiophotoluminescent glass dosimeters.**

Meissane M'hamdi, Pauline Maury, **Nathan Benzazon**, Mesut Aydin, Marc André Boivin, Eric Deutsch, Charlotte Robert, Ibrahima Diallo

En cours de soumission dans *Physics in Medicine & Biology*

- **Ultra-High dose rate irradiation spares a large quantity of circulating lymphocytes in brain tumours**

François de Kermenguy, **Nathan Benzazon**, Pauline Maury, Vjona Cifliku, Elaine Limkin, Candice Milewski, Michele Mondini, Eric Deutsch, Charlotte Robert

En cours de soumission dans *Radiotherapy and Oncology*

# Annexe B

## Communications

- Communication orale : **journée jeunes chercheurs de la société française de physique médicale** à Ecully (France) en Septembre 2021.  
*A scoping review of analytical out-of-field dose calculation methods for external photon beam radiotherapy.*
- Communication orale : **iNanoTheRad** international meeting à Orsay (France) en Novembre 2021.  
*A scoping review of analytical out-of-field dose calculation methods for external photon beam radiotherapy.*
- Communication affichée : **ImmunoRad** à New York (États-unis) en septembre 2022.  
*An innovative deep learning approach to estimate the out-of-field dose - a first step towards the evaluation of doses received by the immune system.*
- Communication orale : **Symposium d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique annuel** en mars 2023 de l'Institut Roi Albert II à Bruxelles (Belgique).  
*L'IA pour l'estimation de la dose intégrale en radiothérapie pédiatrique : un exemple de synergie entre recherche et clinique.*
- Communication affichée avec brève introduction orale : **ESTRO** en mai 2023 à Vienne (Autriche).  
*An innovative and versatile deep learning approach to estimate the out-of-field dose.*
- Communication orale : **ISORED** à Sitges (Espagne) en mai 2023.  
*An innovative and versatile deep learning approach to estimate the out-of-field dose.*

# Annexe C

## Projets annexes

Le travail, les outils développés et l'expertise acquise pendant cette thèse ont été utilisés pour des projets annexes.

Premièrement, le système de RPL a été utilisé pour permettre la mesure de doses absorbées sur des souris. Ces mesures avaient lieu dans le cadre d'une étude des faibles doses en association avec des médicaments anti-PD-L1 utilisés en immunothérapie, dans le contexte de tumeurs colorectales murines sous-cutanées. Pour cette étude, le modèle murin se caractérisait par deux tumeurs sous-cutanées localisées sur chaque flanc des souris. Lors de l'irradiation d'une seule de ces tumeurs, une diminution du volume de la tumeur non-irradiée était également observée. Ainsi, il nous a été demandé de réaliser des mesures des faibles doses à distance de la première tumeur, pour estimer les doses absorbées reçues par la tumeur non-irradiée, afin de conjecturer si ces faibles doses déposées pouvaient être à l'origine de la réponse observée à la tumeur non-irradiée, a contrario d'un effet abscopal purement systémique. Par ailleurs, les relations qui lient lymphopénie radio-induites des souris et doses diffusées ont également été investiguées. Nous avons pu réaliser avec succès ces mesures, et les résultats ont été pertinents pour la compréhension des phénomènes investigués.

Deuxièmement, le réseau de neurones d'estimation de la dose à distance a été utilisé dans le cadre d'un projet visant à mieux comprendre les mécanismes de la lymphopénie radio induite. Une simulation numérique basée sur des modèles à compartiments a permis d'évaluer la dose reçue par les lymphocytes recirculant dans le sang lors d'irradiations cérébrales sur une cohorte de 33 patients. Or, dans cette situation, la région ORL riche en aires ganglionnaires se situe dans les zones hors-champ où le TPS sous-estime systématiquement les doses absorbées, s'il n'indique pas simplement des voxels nuls. Associé au pipeline rendant compatibles les données DICOM cliniques au format d'entrée de notre réseau, le réseau de neurones a permis de calculer des doses absorbées aux aires ganglionnaires atteignant 1 Gy ou plus, c'est-à-dire dans les zones où le réseau prédit avec la plus faible erreur relative. Les doses estimées ont été une information précieuse pour la suite de l'étude, permettant d'obtenir une valeur bien plus proche de la réalité que ce que le TPS a fourni.

# Bibliographie

- [1] Louis-Joseph-Marie Robert. *L'Art de prévenir le cancer au sein, chez les femmes. Art qui pourra également prévenir la formation de certains ulcères à la matrice, avec un appendice sur la fièvre puerpérale*. Hachette BnF. Médecine. 1812. 470 p. isbn : 978-2-329-13598-4.
- [2] Laurent Degos. "La recherche sur le cancer, «une histoire de pionniers et de tâtonnements»". In : *Le Figaro* (24 nov. 2019). Section : Médecine. url : <https://sante.lefigaro.fr/article/la-recherche-sur-le-cancer-une-histoire-de-pionniers-et-de-tatonnements/> (visité le 18/05/2023).
- [3] Fiona C. Malcomson et al. "Socioeconomic differences in adherence to the World Cancer Research Fund Cancer Prevention Recommendations in the UK Biobank cohort". In : *Lancet (London, England)* 400 Suppl 1 (nov. 2022), S60. issn : 1474-547X. doi : [10.1016/S0140-6736\(22\)02270-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02270-X).
- [4] Krystaëlle Derette et al. "Evolution of socioeconomic inequalities in cancer incidence between 2006 and 2016 in France : a population-based study". In : *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 31.5 (1<sup>er</sup> sept. 2022), p. 473-481. issn : 1473-5709. doi : [10.1097/CEJ.0000000000000732](https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000732).
- [5] Caroline Alleaume et al. "Inequality in income change among cancer survivors five years after diagnosis : Evidence from a French national survey". In : *PloS One* 14.10 (2019), e0222832. issn : 1932-6203. doi : [10.1371/journal.pone.0222832](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222832).
- [6] Erwan Goy et al. "The out-of-field dose in radiation therapy induces delayed tumorigenesis by senescence evasion". In : *eLife* 11 (18 mars 2022), e67190. issn : 2050-084X. doi : [10.7554/eLife.67190](https://doi.org/10.7554/eLife.67190).
- [7] Katalin Lumniczky et al. "Low dose ionizing radiation effects on the immune system". In : *Environment International* 149 (avr. 2021), p. 106212. issn : 1873-6750. doi : [10.1016/j.envint.2020.106212](https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106212).
- [8] Shang Cai et al. "Impact of Radiation Dose to Circulating Immune Cells on Tumor Control and Survival in Esophageal Cancer". In : *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* (9 déc. 2021). Publisher : Mary Ann Liebert, Inc., publishers. issn : 1084-9785. doi : [10.1089/cbr.2021.0250](https://doi.org/10.1089/cbr.2021.0250). url : <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cbr.2021.0250> (visité le 26/04/2023).
- [9] Rebecca M. Howell et al. "Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system". In : *Physics in Medicine and Biology* 55.23 (7 déc. 2010), p. 6999-7008. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/0031-9155/55/23/S03](https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/23/S03).
- [10] Uwe Schneider et al. "Accuracy of out-of-field dose calculation of tomotherapy and cyberknife treatment planning systems : a dosimetric study". In : *Zeitschrift Fur Medizinische Physik* 24.3 (sept. 2014), p. 211-215. issn : 1876-4436. doi : [10.1016/j.zemedi.2013.10.008](https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2013.10.008).
- [11] N. S. Shine et al. "Out-of-Field Dose Calculation by a Commercial Treatment Planning System and Comparison by Monte Carlo Simulation for Varian TrueBeam®". In : *Journal of Medical Physics* 44.3 (sept. 2019), p. 156-175. issn : 0971-6203. doi : [10.4103/jmp.JMP\\_82\\_18](https://doi.org/10.4103/jmp.JMP_82_18).

- [12] Julie Colnot et al. "Out-of-field doses from radiotherapy using photon beams : A comparative study for a pediatric renal treatment". In : *Journal of Applied Clinical Medical Physics* (5 fév. 2021). issn : 1526-9914. doi : [10.1002/acm2.13182](https://doi.org/10.1002/acm2.13182).
- [13] Jessie Y. Huang et al. "Accuracy and sources of error of out-of field dose calculations by a commercial treatment planning system for intensity-modulated radiation therapy treatments". In : *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 14.2 (4 mars 2013), p. 4139. issn : 1526-9914. doi : [10.1120/jacmp.v14i2.4139](https://doi.org/10.1120/jacmp.v14i2.4139).
- [14] Andreas Joosten et al. "Evaluation of organ-specific peripheral doses after 2-dimensional, 3-dimensional and hybrid intensity modulated radiation therapy for breast cancer based on Monte Carlo and convolution/superposition algorithms : implications for secondary cancer risk assessment". In : *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 106.1 (jan. 2013), p. 33-41. issn : 1879-0887. doi : [10.1016/j.radonc.2012.11.012](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.11.012).
- [15] B. Sánchez-Nieto et al. "Study of out-of-field dose in photon radiotherapy : A commercial treatment planning system versus measurements and Monte Carlo simulations". In : *Medical Physics* 47.9 (sept. 2020), p. 4616-4625. issn : 2473-4209. doi : [10.1002/mp.14356](https://doi.org/10.1002/mp.14356).
- [16] Lilie Wang et George X. Ding. "The accuracy of the out-of-field dose calculations using a model based algorithm in a commercial treatment planning system". In : *Physics in Medicine and Biology* 59.13 (7 juill. 2014), N113-128. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/0031-9155/59/13/N113](https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/13/N113).
- [17] Jihyung Yoon et al. "Measurement and modeling of out-of-field doses from various advanced post-mastectomy radiotherapy techniques". In : *Physics in Medicine and Biology* 62.23 (13 nov. 2017), p. 9039-9053. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/1361-6560/aa94b5](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa94b5).
- [18] J. Colnot et al. "A new Monte Carlo model of a Cyberknife® system for the precise determination of out-of-field doses". In : *Physics in Medicine and Biology* 64.19 (4 oct. 2019), p. 195008. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/1361-6560/ab38e5](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab38e5).
- [19] Nathan Benzazon et al. "Analytical models for external photon beam radiotherapy out-of-field dose calculation : a scoping review". In : *Frontiers in Oncology* 13 (2023). issn : 2234-943X. url : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1197079> (visité le 29/05/2023).
- [20] Alberto Ciccia et Stephen J Elledge. "The DNA Damage Response : Making It Safe to Play with Knives". In : *Molecular Cell* 40.2 (22 oct. 2010), p. 179-204. issn : 1097-2765. doi : [10.1016/j.molcel.2010.09.019](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.019). url : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276510007471> (visité le 02/09/2023).
- [21] Ö F. Özpolat et al. "Phy-X/ZeXTRa : a software for robust calculation of effective atomic numbers for photon, electron, proton, alpha particle, and carbon ion interactions". In : *Radiation and Environmental Biophysics* 59.2 (mai 2020), p. 321-329. issn : 1432-2099. doi : [10.1007/s00411-019-00829-7](https://doi.org/10.1007/s00411-019-00829-7).
- [22] Robley D. Evans. "Compton Effect". In : *Corpuscles and Radiation in Matter II / Korpuskeln und Strahlung in Materie II*. Sous la dir. de S. Flügge. Encyclopedia of Physics / Handbuch der Physik. Berlin, Heidelberg : Springer, 1958, p. 218-298. isbn : 978-3-642-45898-9. doi : [10.1007/978-3-642-45898-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-45898-9_6). url : [https://doi.org/10.1007/978-3-642-45898-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-45898-9_6) (visité le 18/08/2023).

- [23] María E. Rodríguez-Ruiz et al. "Immunological mechanisms responsible for radiation-induced abscopal effect". In : *Trends in immunology* 39.8 (août 2018), p. 644-655. issn : 1471-4906. doi : [10.1016/j.it.2018.06.001](https://doi.org/10.1016/j.it.2018.06.001). url : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326574/> (visité le 02/09/2023).
- [24] Zhe Chen et al. "Proton versus photon radiation therapy : A clinical review". In : *Frontiers in Oncology* 13 (2023). issn : 2234-943X. url : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1133909> (visité le 14/04/2023).
- [25] M. Raben et al. "The effect of radiation therapy on lymphocyte subpopulations in cancer patients". In : *Cancer* 37.3 (mars 1976), p. 1417-1421. issn : 0008-543X. doi : [10.1002/1097-0142\(197603\)37:3<1417::aid-cncr2820370324>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197603)37:3<1417::aid-cncr2820370324>3.0.co;2-n).
- [26] Silvia C. Formenti et Sandra Demaria. "Systemic effects of local radiotherapy". In : *The Lancet. Oncology* 10.7 (juill. 2009), p. 718-726. issn : 1474-5488. doi : [10.1016/S1470-2045\(09\)70082-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70082-8).
- [27] William H. McBride et al. "A sense of danger from radiation". In : *Radiation Research* 162.1 (juill. 2004), p. 1-19. issn : 0033-7587. doi : [10.1667/rr3196](https://doi.org/10.1667/rr3196).
- [28] Heloisa de Andrade Carvalho et Rosangela Correa Villar. "Radiotherapy and immune response : the systemic effects of a local treatment". In : *Clinics* 73 (Suppl 1 2018), e557s. issn : 1807-5932. doi : [10.6061/clinics/2018/e557s](https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e557s). url : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6257057/> (visité le 18/08/2023).
- [29] Satoko Matsumura et al. "Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells". In : *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 181.5 (1<sup>er</sup> sept. 2008), p. 3099-3107. issn : 1550-6606. doi : [10.4049/jimmunol.181.5.3099](https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.5.3099).
- [30] François de Kermenguy et al. "Radio-induced lymphopenia in the era of anti-cancer immunotherapy". In : *International Review of Cell and Molecular Biology*. Academic Press, 3 avr. 2023. doi : [10.1016/bs.ircmb.2023.03.002](https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2023.03.002). url : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1937644823000229> (visité le 30/06/2023).
- [31] Bill Sacks, Gregory Meyerson et Jeffrey A. Siegel. "Epidemiology Without Biology : False Paradigms, Unfounded Assumptions, and Specious Statistics in Radiation Science (with Commentaries by Inge Schmitz-Feuerhake and Christopher Busby and a Reply by the Authors)". In : *Biological Theory* 11 (2016), p. 69-101. issn : 1555-5542. doi : [10.1007/s13752-016-0244-4](https://doi.org/10.1007/s13752-016-0244-4). url : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4917595/> (visité le 02/09/2023).
- [32] David B. Richardson et al. "Cancer mortality after low dose exposure to ionising radiation in workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS) : cohort study". In : *BMJ* 382 (16 août 2023). Publisher : British Medical Journal Publishing Group Section : Research, e074520. issn : 1756-1833. doi : [10.1136/bmj-2022-074520](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074520). url : <https://www.bmj.com/content/382/bmj-2022-074520> (visité le 02/09/2023).
- [33] Dominique Laurier et al. "The scientific basis for the use of the linear no-threshold (LNT) model at low doses and dose rates in radiological protection". In : *Journal of Radiological Protection : Official Journal of the Society for Radiological Protection* 43.2 (29 juin 2023). issn : 1361-6498. doi : [10.1088/1361-6498/acdfd7](https://doi.org/10.1088/1361-6498/acdfd7).

- [34] M. Zahidunnabi Dewan et al. "Fractionated but Not Single-Dose Radiotherapy Induces an Immune-Mediated Abscopal Effect when Combined with Anti-CTLA-4 Antibody". In : *Clinical Cancer Research* 15.17 (31 août 2009), p. 5379-5388. issn : 1078-0432. doi : [10.1158/1078-0432.CCR-09-0265](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0265). url : <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0265> (visité le 02/09/2023).
- [35] Jean-Philippe Dillenseger, Elisabeth Moerschel et Claudine Zorn. *Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie* | Livre | 9782294752018. Elsevier Masson, 2016. 465 p. isbn : 978-2-294-75201-8. url : <https://www.elsevier-masson.fr/guide-des-technologies-de-limagerie-medicale-et-de-la-radiotherapie-9782294752018.html> (visité le 29/06/2023).
- [36] Peter M. L. Teo, Brigette B. Y. Ma et Anthony T. C. Chan. "Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma—transition from two-dimensional to three-dimensional methods". In : *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 73.2 (nov. 2004), p. 163-172. issn : 0167-8140. doi : [10.1016/j.radonc.2004.06.005](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.06.005).
- [37] "Photon-Beam Forward Planning Techniques". In : *Handbook of Radiotherapy Physics : Theory and Practice, Second Edition, Two Volume Set*. Sous la dir. de J. C. Rosenwald. 2<sup>e</sup> éd. Boca Raton : CRC Press, 31 déc. 2021. isbn : 978-0-429-20149-3. doi : [10.1201/9780429201493](https://doi.org/10.1201/9780429201493).
- [38] "Intensity-Modulated Radiation Therapy and Inverse Planning". In : *Handbook of Radiotherapy Physics : Theory and Practice, Second Edition, Two Volume Set*. Sous la dir. de J. C. Rosenwald. 2<sup>e</sup> éd. Boca Raton : CRC Press, 31 déc. 2021. isbn : 978-0-429-20149-3. doi : [10.1201/9780429201493](https://doi.org/10.1201/9780429201493).
- [39] Ivan Toledano et al. "Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer : results of the prospective study GORTEC 2004-03". In : *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 103.1 (avr. 2012), p. 57-62. issn : 1879-0887. doi : [10.1016/j.radonc.2011.12.010](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.12.010).
- [40] C. Chargari, J.-C. Soria et E. Deutsch. "Controversies and challenges regarding the impact of radiation therapy on survival". In : *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 24.1 (jan. 2013), p. 38-46. issn : 1569-8041. doi : [10.1093/annonc/mds217](https://doi.org/10.1093/annonc/mds217).
- [41] Mukesh B. Mukesh et al. "Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer : 5-year results confirm superior overall cosmesis". In : *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31.36 (20 déc. 2013), p. 4488-4495. issn : 1527-7755. doi : [10.1200/JCO.2013.49.7842](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.7842).
- [42] Melina Arnold et al. "Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995-2014 (ICBP SURVMARK-2) : a population-based study". In : *The Lancet. Oncology* 20.11 (nov. 2019), p. 1493-1505. issn : 1474-5488. doi : [10.1016/S1470-2045\(19\)30456-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30456-5).
- [43] International Atomic Energy Agency. *Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy*. Text. ISBN : 9789201022004 Publication Title : Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy. International Atomic Energy Agency, 2000, p. 1-229. url : <https://www.iaea.org/publications/5954/absorbed-dose-determination-in-external-beam-radiotherapy> (visité le 03/09/2023).

- [44] John McCarthy et al. "A Proposal for the Dartmouth Summer Research Project on Artificial Intelligence, August 31, 1955". In : *AI Magazine* 27.4 (15 déc. 2006). Number : 4, p. 12-12. issn : 2371-9621. doi : [10.1609/aimag.v27i4.1904](https://ojs.aaai.org/aimagazine/index.php/aimagazine/article/view/1904). url : <https://ojs.aaai.org/aimagazine/index.php/aimagazine/article/view/1904> (visité le 26/06/2023).
- [45] OpenAI. *GPT-4 Technical Report*. 27 mars 2023. doi : [10.48550/arXiv.2303.08774](https://arxiv.org/abs/2303.08774). arXiv : [2303.08774\[cs\]](https://arxiv.org/abs/2303.08774). url : <http://arxiv.org/abs/2303.08774> (visité le 26/06/2023).
- [46] Niall O' Mahony et al. *Deep Learning vs. Traditional Computer Vision*. T. 943. 2020. doi : [10.1007/978-3-030-17795-9](https://arxiv.org/abs/1910.13796). arXiv : [1910.13796\[cs\]](https://arxiv.org/abs/1910.13796). url : <http://arxiv.org/abs/1910.13796> (visité le 26/06/2023).
- [47] Giulio Francolini et al. "Artificial Intelligence in radiotherapy : state of the art and future directions". In : *Medical Oncology (Northwood, London, England)* 37.6 (22 avr. 2020), p. 50. issn : 1559-131X. doi : [10.1007/s12032-020-01374-w](https://doi.org/10.1007/s12032-020-01374-w).
- [48] Ana Barragán-Montero et al. "Artificial intelligence and machine learning for medical imaging : A technology review". In : *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)* 83 (mars 2021), p. 242-256. issn : 1724-191X. doi : [10.1016/j.ejmp.2021.04.016](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.04.016).
- [49] Ge Wang, Jong Chul Ye et Bruno De Man. "Deep learning for tomographic image reconstruction". In : *Nature Machine Intelligence* 2.12 (déc. 2020). Number : 12 Publisher : Nature Publishing Group, p. 737-748. issn : 2522-5839. doi : [10.1038/s42256-020-00273-z](https://www.nature.com/articles/s42256-020-00273-z). url : <https://www.nature.com/articles/s42256-020-00273-z> (visité le 20/08/2023).
- [50] Philippe Lambin et al. "Radiomics : extracting more information from medical images using advanced feature analysis". In : *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)* 48.4 (mars 2012), p. 441-446. issn : 1879-0852. doi : [10.1016/j.ejca.2011.11.036](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036).
- [51] Roger Sun et al. "A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy : an imaging biomarker, retrospective multicohort study". In : *The Lancet. Oncology* 19.9 (sept. 2018), p. 1180-1191. issn : 1474-5488. doi : [10.1016/S1470-2045\(18\)30413-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30413-3).
- [52] Feng Shi et al. "Deep learning empowered volume delineation of whole-body organs-at-risk for accelerated radiotherapy". In : *Nature Communications* 13.1 (2 nov. 2022). Number : 1 Publisher : Nature Publishing Group, p. 6566. issn : 2041-1723. doi : [10.1038/s41467-022-34257-x](https://www.nature.com/articles/s41467-022-34257-x). url : <https://www.nature.com/articles/s41467-022-34257-x> (visité le 02/02/2023).
- [53] Chris McIntosh et al. "Clinical integration of machine learning for curative-intent radiation treatment of patients with prostate cancer". In : *Nature Medicine* 27.6 (juin 2021), p. 999-1005. issn : 1546-170X. doi : [10.1038/s41591-021-01359-w](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01359-w).
- [54] Minna Lerner et al. "Prospective Clinical Feasibility Study for MRI-Only Brain Radiotherapy". In : *Frontiers in Oncology* 11 (2021), p. 812643. issn : 2234-943X. doi : [10.3389/fonc.2021.812643](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.812643).
- [55] Tyler J. Loftus et al. "Uncertainty-aware deep learning in healthcare : A scoping review". In : *PLOS Digital Health* 1.8 (10 août 2022), e0000085. issn : 2767-3170. doi : [10.1371/journal.pdig.0000085](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9802673/). url : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9802673/> (visité le 02/09/2023).

- [56] S. S. Almberg, J. Frengen et T. Lindmo. "Monte Carlo study of in-field and out-of-field dose distributions from a linear accelerator operating with and without a flattening-filter". In : *Medical Physics* 39.8 (août 2012), p. 5194-5203. issn : 0094-2405. doi : [10.1118/1.4738963](https://doi.org/10.1118/1.4738963).
- [57] Rebecca M. Howell et al. "Methodology for determining doses to in-field, out-of-field and partially in-field organs for late effects studies in photon radiotherapy". In : *Physics in Medicine and Biology* 55.23 (7 déc. 2010), p. 7009-7023. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/0031-9155/55/23/S04](https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/23/S04).
- [58] Beatriz Sánchez-Nieto et al. "A simple analytical model for a fast 3D assessment of peripheral photon dose during coplanar isocentric photon radiotherapy". In : *Frontiers in Oncology* 12 (2022). issn : 2234-943X. url : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.872752> (visité le 12/10/2022).
- [59] Christopher W. Schneider et al. "A physics-based analytical model of absorbed dose from primary, leakage, and scattered photons from megavoltage radiotherapy with MLCs". In : *Physics in Medicine and Biology* 64.18 (19 sept. 2019), p. 185017. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/1361-6560/ab303a](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab303a).
- [60] Marijke De Saint-Hubert et al. "Out-of-field doses from pediatric craniospinal irradiations using 3D-CRT, IMRT, helical tomotherapy and electron-based therapy". In : *Physics in Medicine and Biology* 62.13 (7 juill. 2017), p. 5293-5311. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/1361-6560/aa6c9e](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa6c9e).
- [61] Phillip J. Taddei et al. "Analytical model for out-of-field dose in photon craniospinal irradiation". In : *Physics in Medicine and Biology* 58.21 (7 nov. 2013), p. 7463-7479. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/0031-9155/58/21/7463](https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/21/7463).
- [62] J. R. Clarkson. "A Note on Depth Doses in Fields of Irregular Shape". In : *The British Journal of Radiology* 14.164 (1<sup>er</sup> août 1941). Publisher : The British Institute of Radiology, p. 265-268. issn : 0007-1285. doi : [10.1259/0007-1285-14-164-265](https://doi.org/10.1259/0007-1285-14-164-265). url : <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/0007-1285-14-164-265> (visité le 27/10/2020).
- [63] K. R. Kase et al. "Measurements of dose from secondary radiation outside a treatment field". In : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 9.8 (août 1983), p. 1177-1183. issn : 0360-3016. doi : [10.1016/0360-3016\(83\)90177-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(83)90177-3).
- [64] P. Lonski et al. "Assessment of leakage doses around the treatment heads of different linear accelerators". In : *Radiation Protection Dosimetry* 152.4 (1<sup>er</sup> déc. 2012), p. 304-312. issn : 0144-8420. doi : [10.1093/rpd/ncs049](https://doi.org/10.1093/rpd/ncs049). url : <https://doi.org/10.1093/rpd/ncs049> (visité le 03/07/2023).
- [65] P. H. van der Giessen et C. W. Hurkmans. "Calculation and measurement of the dose to points outside the primary beam for CO-60 gamma radiation". In : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 27.3 (20 oct. 1993), p. 717-724. issn : 0360-3016. doi : [10.1016/0360-3016\(93\)90401-g](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90401-g).
- [66] B. J. McParland et H. I. Fair. "A method of calculating peripheral dose distributions of photon beams below 10 MV". In : *Medical Physics* 19.2 (avr. 1992), p. 283-293. issn : 0094-2405. doi : [10.1118/1.596858](https://doi.org/10.1118/1.596858).
- [67] Pascal Hauri et Uwe Schneider. "Whole-body dose equivalent including neutrons is similar for 6 MV and 15 MV IMRT, VMAT, and 3D conformal radiotherapy". In : *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 20.3 (2019), p. 56-70. issn : 1526-9914. doi : <https://doi.org/10.1002/acm2.12543>. url : <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acm2.12543> (visité le 01/12/2020).

- [68] H. R. Vega C et al. "Photon and photoneutron spectra produced in radiotherapy Linacs". In : (1<sup>er</sup> oct. 2011). url : [http://inis.iaea.org/Search/search.aspx?orig\\_q=RN:43009454](http://inis.iaea.org/Search/search.aspx?orig_q=RN:43009454) (visité le 23/07/2021).
- [69] P. H. van der Giessen. "Calculation and measurement of the dose at points outside the primary beam for photon energies of 6, 10, and 23 MV". In : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 30.5 (1<sup>er</sup> déc. 1994), p. 1239-1246. issn : 0360-3016. doi : [10.1016/0360-3016\(94\)90335-2](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90335-2).
- [70] Mohamed Amine Benadjaoud et al. "A multi-plane source model for out-of-field head scatter dose calculations in external beam photon therapy". In : *Physics in Medicine and Biology* 57.22 (21 nov. 2012), p. 7725-7739. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/0031-9155/57/22/7725](https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/22/7725).
- [71] X. George Xu, Bryan Bednarz et Harald Paganetti. "A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction". In : *Physics in Medicine and Biology* 53.13 (7 juill. 2008), R193-241. issn : 0031-9155. doi : [10.1088/0031-9155/53/13/R01](https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/13/R01).
- [72] P. H. Van der Giessen. "A simple and generally applicable method to estimate the peripheral dose in radiation teletherapy with high energy x-rays or gamma radiation". In : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 35.5 (15 juill. 1996), p. 1059-1068. issn : 0360-3016. doi : [10.1016/0360-3016\(96\)00254-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(96)00254-4).
- [73] J. M. Bordy et al. "Radiotherapy out-of-field dosimetry : Experimental and computational results for photons in a water tank". In : *Radiation Measurements*. Proceedings of the Workshop : Dosimetry for Second Cancer Risk Estimation EUR-ADOS Annual Meeting Vienna 2012 57 (1<sup>er</sup> oct. 2013), p. 29-34. issn : 1350-4487. doi : [10.1016/j.radmeas.2013.06.010](https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2013.06.010). url : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448713002710> (visité le 29/03/2022).
- [74] Beatriz Sanchez et al. "Analytical model for photon peripheral dose estimation in radiotherapy treatments Analytical model for photon peripheral dose estimation in radiotherapy treatments". In : *Biomedical Physics & Engineering Express* 1 (6 nov. 2015), p. 045205.
- [75] Ndimofor Chofor et al. "Internal scatter, the unavoidable major component of the peripheral dose in photon-beam radiotherapy". In : *Physics in Medicine and Biology* 57.6 (21 mars 2012), p. 1733-1743. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/0031-9155/57/6/1733](https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/6/1733).
- [76] Wayne D. Newhauser et al. "A Review of Radiotherapy-Induced Late Effects Research after Advanced Technology Treatments". In : *Frontiers in Oncology* 6 (2016), p. 13. issn : 2234-943X. doi : [10.3389/fonc.2016.00013](https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00013).
- [77] Yoichiro Kusunoki et Tomonori Hayashi. "Long-lasting alterations of the immune system by ionizing radiation exposure : implications for disease development among atomic bomb survivors". In : *International Journal of Radiation Biology* 84.1 (jan. 2008), p. 1-14. issn : 0955-3002. doi : [10.1080/09553000701616106](https://doi.org/10.1080/09553000701616106).
- [78] Seishi Kyoizumi et al. "Memory CD4 T-cell subsets discriminated by CD43 expression level in A-bomb survivors". In : *International Journal of Radiation Biology* 86.1 (jan. 2010), p. 56-62. issn : 1362-3095. doi : [10.3109/09553000903272641](https://doi.org/10.3109/09553000903272641).

- [79] Ana Lustig et al. "Long term effects of radiation exposure on telomere lengths of leukocytes and its associated biomarkers among atomic-bomb survivors". In : *Oncotarget* 7.26 (28 juin 2016), p. 38988-38998. issn : 1949-2553. doi : [10.18632/oncotarget.8801](https://doi.org/10.18632/oncotarget.8801).
- [80] F. Pacini et al. "Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents : comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France". In : *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82.11 (nov. 1997), p. 3563-3569. issn : 0021-972X. doi : [10.1210/jcem.82.11.4367](https://doi.org/10.1210/jcem.82.11.4367).
- [81] Cynthia Terrones-Campos et al. "Hematological toxicity in patients with solid malignant tumors treated with radiation - Temporal analysis, dose response and impact on survival". In : *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 158 (mai 2021), p. 175-183. issn : 1879-0887. doi : [10.1016/j.radonc.2021.02.029](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.029).
- [82] Azadeh Abravan et al. "Radiotherapy-related lymphopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving palliative radiotherapy". In : *Clinical and Translational Radiation Oncology* 22 (mai 2020), p. 15-21. issn : 2405-6308. doi : [10.1016/j.ctro.2020.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.02.005).
- [83] Pim J. J. Damen et al. "The Influence of Severe Radiation-Induced Lymphopenia on Overall Survival in Solid Tumors : A Systematic Review and Meta-Analysis". In : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 111.4 (15 nov. 2021), p. 936-948. issn : 1879-355X. doi : [10.1016/j.ijrobp.2021.07.1695](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.1695).
- [84] Rajayogesh Davuluri et al. "Lymphocyte Nadir and Esophageal Cancer Survival Outcomes After Chemoradiation Therapy". In : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 99.1 (1<sup>er</sup> sept. 2017), p. 128-135. issn : 1879-355X. doi : [10.1016/j.ijrobp.2017.05.037](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.05.037).
- [85] Bhanu Prasad Venkatesulu et al. "A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors". In : *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 123 (mars 2018), p. 42-51. issn : 1879-0461. doi : [10.1016/j.critrevonc.2018.01.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.01.003).
- [86] Jonathan Khalifa et al. "Radiotherapy in the Era of Immunotherapy With a Focus on Non-Small-Cell Lung Cancer : Time to Revisit Ancient Dogmas?" In : *Frontiers in Oncology* 11 (2021), p. 662236. issn : 2234-943X. doi : [10.3389/fonc.2021.662236](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.662236).
- [87] Mathieu Cesaire et al. "[Mechanisms of radiation-induced lymphopenia and therapeutic impact]". In : *Bulletin Du Cancer* 107.7 (août 2020), p. 813-822. issn : 1769-6917. doi : [10.1016/j.bulcan.2020.04.009](https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.04.009).
- [88] Annum Dawood, Carmel Mothersill et Colin Seymour. "Low dose ionizing radiation and the immune response : what is the role of non-targeted effects?" In : *International Journal of Radiation Biology* 97.10 (2021), p. 1368-1382. issn : 1362-3095. doi : [10.1080/09553002.2021.1962572](https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1962572).
- [89] N. Nakamura, Y. Kusunoki et M. Akiyama. "Radiosensitivity of CD4 or CD8 positive human T-lymphocytes by an in vitro colony formation assay". In : *Radiation Research* 123.2 (août 1990), p. 224-227. issn : 0033-7587.
- [90] Daniel Heylmann et al. "Comparison of DNA repair and radiosensitivity of different blood cell populations". In : *Scientific Reports* 11.1 (28 jan. 2021), p. 2478. issn : 2045-2322. doi : [10.1038/s41598-021-81058-1](https://doi.org/10.1038/s41598-021-81058-1).

- [91] Ainhoa Arina et al. "Tumor-reprogrammed resident T cells resist radiation to control tumors". In : *Nature Communications* 10.1 (2 sept. 2019), p. 3959. issn : 2041-1723. doi : [10.1038/s41467-019-11906-2](https://doi.org/10.1038/s41467-019-11906-2).
- [92] Wolf H. Fridman et al. "The immune contexture in cancer prognosis and treatment". In : *Nature Reviews. Clinical Oncology* 14.12 (déc. 2017), p. 717-734. issn : 1759-4782. doi : [10.1038/nrclinonc.2017.101](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.101).
- [93] Padmanee Sharma et al. "Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy". In : *Cell* 168.4 (9 fév. 2017). Publisher : Elsevier, p. 707-723. issn : 0092-8674, 1097-4172. doi : [10.1016/j.cell.2017.01.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.017). url : [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(17\)30065-X](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(17)30065-X) (visité le 09/07/2023).
- [94] Amy Berrington de Gonzalez et al. "Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults : a cohort study in the US SEER cancer registries". In : *The Lancet Oncology* 12.4 (1<sup>er</sup> avr. 2011). Publisher : Elsevier, p. 353-360. issn : 1470-2045, 1474-5488. doi : [10.1016/S1470-2045\(11\)70061-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70061-4). url : [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(11\)70061-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(11)70061-4/fulltext) (visité le 09/07/2023).
- [95] Michael Hauptmann et al. "Brain cancer after radiation exposure from CT examinations of children and young adults : results from the EPI-CT cohort study". In : *The Lancet Oncology* 24.1 (1<sup>er</sup> jan. 2023). Publisher : Elsevier, p. 45-53. issn : 1470-2045, 1474-5488. doi : [10.1016/S1470-2045\(22\)00655-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00655-6). url : [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(22\)00655-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(22)00655-6/fulltext) (visité le 08/03/2023).
- [96] J. P. Geraci, K. L. Jackson et M. S. Mariano. "An estimate of the radiation-induced cancer risk from the whole-body stray radiation exposure in neutron radiotherapy". In : *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 18.11 (1<sup>er</sup> nov. 1982), p. 1187-1195. issn : 0277-5379. doi : [10.1016/0277-5379\(82\)90101-8](https://doi.org/10.1016/0277-5379(82)90101-8). url : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0277537982901018> (visité le 26/01/2023).
- [97] N. Hodapp. "[The ICRU Report 83 : prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]". In : *Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]* 188.1 (jan. 2012), p. 97-99. issn : 1439-099X. doi : [10.1007/s00066-011-0015-x](https://doi.org/10.1007/s00066-011-0015-x).
- [98] S. Mutic et D. A. Low. "Whole-body dose from tomotherapy delivery". In : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 42.1 (1<sup>er</sup> août 1998), p. 229-232. issn : 0360-3016. doi : [10.1016/s0360-3016\(98\)00199-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00199-0).
- [99] Yungan Tao et al. "Comparison of dose contribution to normal pelvic tissues among conventional, conformal and intensity-modulated radiotherapy techniques in prostate cancer". In : *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* 47.3 (2008), p. 442-450. issn : 1651-226X. doi : [10.1080/02841860701666055](https://doi.org/10.1080/02841860701666055).
- [100] Kimberly D. Miller et al. "Cancer treatment and survivorship statistics, 2019". In : *CA : a cancer journal for clinicians* 69.5 (sept. 2019), p. 363-385. issn : 1542-4863. doi : [10.3322/caac.21565](https://doi.org/10.3322/caac.21565).
- [101] Siobhan M. Phillips et al. "Survivors of childhood cancer in the United States : prevalence and burden of morbidity". In : *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 24.4 (avr. 2015), p. 653-663. issn : 1538-7755. doi : [10.1158/1055-9965.EPI-14-1418](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1418).

- [102] Lene H. S. Veiga et al. "Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation : An Updated Pooled Analysis of 12 Studies". In : *Radiation Research* 185.5 (mai 2016), p. 473-484. issn : 1938-5404. doi : [10.1667/RR14213.1](https://doi.org/10.1667/RR14213.1).
- [103] Ibrahima Diallo et al. "Frequency distribution of second solid cancer locations in relation to the irradiated volume among 115 patients treated for childhood cancer". In : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 74.3 (1<sup>er</sup> juill. 2009), p. 876-883. issn : 1879-355X. doi : [10.1016/j.ijrobp.2009.01.040](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.01.040).
- [104] Eric J. Hall. "Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers". In : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 65.1 (1<sup>er</sup> mai 2006). Publisher : Elsevier, p. 1-7. issn : 0360-3016. doi : [10.1016/j.ijrobp.2006.01.027](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.027). url : [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(06\)00176-3/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(06)00176-3/fulltext) (visité le 31/05/2023).
- [105] Eric J. Hall et Cheng-Shie Wu. "Radiation-induced second cancers : the impact of 3D-CRT and IMRT". In : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 56.1 (1<sup>er</sup> mai 2003). Publisher : Elsevier, p. 83-88. issn : 0360-3016. doi : [10.1016/S0360-3016\(03\)00073-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00073-7). url : [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(03\)00073-7/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(03)00073-7/fulltext) (visité le 26/01/2023).
- [106] Marie L. De Bruin et al. "Breast Cancer Risk in Female Survivors of Hodgkin's Lymphoma : Lower Risk After Smaller Radiation Volumes". In : *Journal of Clinical Oncology* 27.26 (10 sept. 2009). Publisher : Wolters Kluwer, p. 4239-4246. issn : 0732-183X. doi : [10.1200/JCO.2008.19.9174](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.9174). url : <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.19.9174> (visité le 01/06/2023).
- [107] Marie-Christina Jahreis et al. "The Risk of Second Primary Cancers in Prostate Cancer Survivors Treated in the Modern Radiotherapy Era". In : *Frontiers in Oncology* 10 (2020). issn : 2234-943X. url : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.605119> (visité le 31/05/2023).
- [108] Michael Xiang, Daniel T. Chang et Erqi L. Pollom. "Second cancer risk after primary cancer treatment with three-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiation therapy". In : *Cancer* 126.15 (1<sup>er</sup> août 2020), p. 3560-3568. issn : 1097-0142. doi : [10.1002/cncr.32938](https://doi.org/10.1002/cncr.32938).
- [109] F. de Vathaire et al. "Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood : temporal pattern of risk according to type of treatment". In : *British Journal of Cancer* 79.11 (avr. 1999), p. 1884-1893. issn : 0007-0920. doi : [10.1038/sj.bjc.6690300](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690300).
- [110] I. Diallo et al. "Estimation of the radiation dose delivered to any point outside the target volume per patient treated with external beam radiotherapy". In : *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 38.3 (mars 1996), p. 269-271. issn : 0167-8140. doi : [10.1016/0167-8140\(96\)01713-6](https://doi.org/10.1016/0167-8140(96)01713-6).
- [111] P. Francois et al. "A mathematical child phantom for the calculation of dose to the organs at risk". In : *Medical Physics* 15.3 (juin 1988), p. 328-333. issn : 0094-2405. doi : [10.1118/1.596226](https://doi.org/10.1118/1.596226).
- [112] M. Stovall, S. A. Smith et M. Rosenstein. "Tissue doses from radiotherapy of cancer of the uterine cervix". In : *Medical Physics* 16.5 (oct. 1989), p. 726-733. issn : 0094-2405. doi : [10.1118/1.596331](https://doi.org/10.1118/1.596331).

- [113] M. Stovall et al. "Fetal dose from radiotherapy with photon beams : report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36". In : *Medical Physics* 22.1 (jan. 1995), p. 63-82. issn : 0094-2405. doi : [10.1118/1.597525](https://doi.org/10.1118/1.597525).
- [114] Marijke De Saint-Hubert et al. "Experimental Validation of an Analytical Program and a Monte Carlo Simulation for the Computation of the Far Out-of-Field Dose in External Beam Photon Therapy Applied to Pediatric Patients". In : *Frontiers in Oncology* 12 (7 juill. 2022), p. 882506. issn : 2234-943X. doi : [10.3389/fonc.2022.882506](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.882506). url : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9300838/> (visité le 14/11/2022).
- [115] Stephen F. Kry et al. "A Monte Carlo model for out-of-field dose calculation from high-energy photon therapy". In : *Medical Physics* 34.9 (sept. 2007), p. 3489-3499. issn : 0094-2405. doi : [10.1118/1.2756940](https://doi.org/10.1118/1.2756940).
- [116] Ana Cravo Sá et al. "Assessment of out-of-field doses in radiotherapy treatments of paediatric patients using Monte Carlo methods and measurements". In : *Physica Medica* 71 (1<sup>er</sup> mars 2020), p. 53-61. issn : 1120-1797. doi : [10.1016/j.ejmp.2020.02.008](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.02.008). url : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1120179720300399> (visité le 16/04/2023).
- [117] Pascal Hauri et al. "A general model for stray dose calculation of static and intensity-modulated photon radiation". In : *Medical Physics* 43.4 (avr. 2016), p. 1955. issn : 2473-4209. doi : [10.1118/1.4944421](https://doi.org/10.1118/1.4944421).
- [118] W. D. Newhauser et al. "A review of analytical models of stray radiation exposures from photon and proton beam radiotherapies". In : *Radiation Protection Dosimetry* 180.1 (1<sup>er</sup> août 2018), p. 245-251. issn : 1742-3406. doi : [10.1093/rpd/ncx245](https://doi.org/10.1093/rpd/ncx245).
- [119] Marilyn Stovall et al. "Dose reconstruction for therapeutic and diagnostic radiation exposures : use in epidemiological studies". In : *Radiation Research* 166.1 (juill. 2006), p. 141-157. issn : 0033-7587. doi : [10.1667/RR3525.1](https://doi.org/10.1667/RR3525.1).
- [120] Michael L. Taylor et Tomas Kron. "Consideration of the radiation dose delivered away from the treatment field to patients in radiotherapy". In : *Journal of Medical Physics* 36.2 (avr. 2011), p. 59-71. issn : 1998-3913. doi : [10.4103/0971-6203.79686](https://doi.org/10.4103/0971-6203.79686).
- [121] Marijke De Saint-Hubert et al. "Validation of a Monte Carlo Framework for Out-of-Field Dose Calculations in Proton Therapy". In : *Frontiers in Oncology* 12 (2022), p. 882489. issn : 2234-943X. doi : [10.3389/fonc.2022.882489](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.882489).
- [122] Saveta Miljanić et al. "Out-of-field dose measurements in radiotherapy – An overview of activity of EURADOS Working Group 9 : Radiation protection in medicine". In : *Radiation Measurements*. Proceedings of the 17th Solid State Dosimetry Conference (SSD17) 71 (1<sup>er</sup> déc. 2014), p. 270-275. issn : 1350-4487. doi : [10.1016/j.radmeas.2014.04.026](https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2014.04.026). url : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448714001632> (visité le 16/04/2023).
- [123] P. Francois, C. Beurtheret et A. Dutreix. "Calculation of the dose delivered to organs outside the radiation beams". In : *Medical Physics* 15.6 (déc. 1988), p. 879-883. issn : 0094-2405. doi : [10.1118/1.596170](https://doi.org/10.1118/1.596170).
- [124] P. H. van der Giessen. "Peridose, a software program to calculate the dose outside the primary beam in radiation therapy". In : *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 58.2 (fév. 2001), p. 209-213. issn : 0167-8140. doi : [10.1016/s0167-8140\(00\)00326-1](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00326-1).

- [125] Cristina Veres et al. "Retrospective reconstructions of active bone marrow dose-volume histograms". In : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 90.5 (1<sup>er</sup> déc. 2014), p. 1216-1224. issn : 1879-355X. doi : [10.1016/j.ijrobp.2014.08.335](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.08.335).
- [126] Jérémie Vű Bezin et al. "Field size dependent mapping of medical linear accelerator radiation leakage". In : *Physics in Medicine and Biology* 60.5 (7 mars 2015), p. 2103-2106. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/0031-9155/60/5/2103](https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/5/2103).
- [127] Lydia J. Jagetic et Wayne D. Newhauser. "A simple and fast physics-based analytical method to calculate therapeutic and stray doses from external beam, megavoltage x-ray therapy". In : *Physics in Medicine and Biology* 60.12 (21 juin 2015), p. 4753-4775. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/0031-9155/60/12/4753](https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/12/4753).
- [128] Christopher W. Schneider et al. "A descriptive and broadly applicable model of therapeutic and stray absorbed dose from 6 to 25 MV photon beams". In : *Medical Physics* 44.7 (juill. 2017), p. 3805-3814. issn : 2473-4209. doi : [10.1002/mp.12286](https://doi.org/10.1002/mp.12286).
- [129] Kyle J. Gallagher et al. "Supplemental computational phantoms to estimate out-of-field absorbed dose in photon radiotherapy". In : *Physics in Medicine and Biology* 63.2 (2018), p. 025021. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/1361-6560/aa9838](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa9838).
- [130] Pascal Hauri et Uwe Schneider. "Whole-body dose and energy measurements in radiotherapy by a combination of LiF :Mg,Cu,P and LiF :Mg,Ti". In : *Zeitschrift Fur Medizinische Physik* 28.2 (avr. 2018), p. 96-109. issn : 1876-4436. doi : [10.1016/j.zemedi.2017.07.002](https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2017.07.002).
- [131] Lydia J. Wilson et al. "Method to quickly and accurately calculate absorbed dose from therapeutic and stray photon exposures throughout the entire body in individual patients". In : *Medical Physics* 47.5 (juin 2020), p. 2254-2266. issn : 2473-4209. doi : [10.1002/mp.14018](https://doi.org/10.1002/mp.14018).
- [132] Roger A. Hälgl, Jürgen Besserer et Uwe Schneider. "Systematic measurements of whole-body imaging dose distributions in image-guided radiation therapy". In : *Medical Physics* 39.12 (2012), p. 7650-7661. issn : 2473-4209. doi : <https://doi.org/10.1118/1.4758065>. url : <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.4758065> (visité le 01/12/2020).
- [133] Stephen F. Kry et al. "The use of LiF (TLD-100) as an out-of-field dosimeter". In : *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 8.4 (24 sept. 2007), p. 169-175. issn : 1526-9914. doi : [10.1120/jacmp.v8i4.2679](https://doi.org/10.1120/jacmp.v8i4.2679).
- [134] Stephen F. Kry et al. "AAPM TG 191 : Clinical use of luminescent dosimeters : TLDs and OSLDs". In : *Medical Physics* 47.2 (2020), e19-e51. issn : 2473-4209. doi : [10.1002/mp.13839](https://doi.org/10.1002/mp.13839). (Visité le 24/06/2021).
- [135] J. R. Cunningham. "Scatter-air ratios". In : *Physics in Medicine and Biology* 17.1 (jan. 1972). Publisher : IOP Publishing, p. 42-51. issn : 0031-9155. doi : [10.1088/0031-9155/17/1/005](https://doi.org/10.1088/0031-9155/17/1/005). url : <https://doi.org/10.1088/0031-9155/17/1/005> (visité le 23/03/2021).
- [136] Zhang Zhang et al. *An analytic model of neutron ambient dose equivalent and equivalent dose for proton radiotherapy*. *Physics in medicine and biology*. ISSN : 1361-6560 Issue : 23 Publisher : Phys Med Biol Volume : 55. 12 juill. 2010. doi : [10.1088/0031-9155/55/23/S01](https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/23/S01). url : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21076197/> (visité le 02/12/2020).

- [137] L. G. Henyey et J. L. Greenstein. "Diffuse radiation in the Galaxy." In : *The Astrophysical Journal* 93 (1<sup>er</sup> jan. 1941). ADS Bibcode : 1941ApJ...93...70H, p. 70-83. issn : 0004-637X. doi : [10.1086/144246](https://doi.org/10.1086/144246). url : <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1941ApJ...93...70H> (visité le 14/03/2023).
- [138] Arthur H. Compton. "A Quantum Theory of the Scattering of X-rays by Light Elements". In : *Physical Review* 21.5 (1<sup>er</sup> mai 1923). Publisher : American Physical Society, p. 483-502. doi : [10.1103/PhysRev.21.483](https://doi.org/10.1103/PhysRev.21.483). url : <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.21.483> (visité le 14/03/2023).
- [139] O. Klein et Y. Nishina. "Über die Streuung von Strahlung durch freie Elektronen nach der neuen relativistischen Quantendynamik von Dirac". In : *Zeitschrift für Physik* 52.11 (1<sup>er</sup> nov. 1929), p. 853-868. issn : 0044-3328. doi : [10.1007/BF01366453](https://doi.org/10.1007/BF01366453). url : <https://doi.org/10.1007/BF01366453> (visité le 27/03/2023).
- [140] S. Sherazi et K. R. Kase. "Measurements of dose from secondary radiation outside a treatment field : effects of wedges and blocks". In : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 11.12 (déc. 1985), p. 2171-2176. issn : 0360-3016. doi : [10.1016/0360-3016\(85\)90100-2](https://doi.org/10.1016/0360-3016(85)90100-2).
- [141] Maite R. Expósito et al. "Neutron contamination in radiotherapy : estimation of second cancers based on measurements in 1377 patients". In : *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 107.2 (mai 2013), p. 234-241. issn : 1879-0887. doi : [10.1016/j.radonc.2013.03.011](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.03.011).
- [142] R. Nath et al. "Neutrons from high-energy x-ray medical accelerators : an estimate of risk to the radiotherapy patient". In : *Medical Physics* 11.3 (juin 1984), p. 231-241. issn : 0094-2405. doi : [10.1118/1.595497](https://doi.org/10.1118/1.595497).
- [143] Fatih Biltekin, Mete Yeginer et Gokhan Ozyigit. "Investigating in-field and out-of-field neutron contamination in high-energy medical linear accelerators based on the treatment factors of field size, depth, beam modifiers, and beam type". In : *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)* 31.5 (juill. 2015), p. 517-523. issn : 1724-191X. doi : [10.1016/j.ejmp.2015.03.015](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.03.015).
- [144] R. Kaderka et al. "Out-of-field dose measurements in a water phantom using different radiotherapy modalities". In : *Physics in Medicine and Biology* 57.16 (21 août 2012), p. 5059-5074. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/0031-9155/57/16/5059](https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/16/5059).
- [145] B.R.L. Siebert et H. Schuhmacher. "Quality Factors, Ambient and Personal Dose Equivalent for Neutrons, Based on the New ICRU Stopping Power Data for Protons and Alpha Particles". In : *Radiation Protection Dosimetry* 58.3 (1<sup>er</sup> fév. 1995), p. 177-183. issn : 0144-8420. doi : [10.1093/oxfordjournals.rpd.a082612](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a082612). url : <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a082612> (visité le 14/03/2023).
- [146] A. D. Wrixon. "New ICRP recommendations". In : *Journal of Radiological Protection : Official Journal of the Society for Radiological Protection* 28.2 (juin 2008), p. 161-168. issn : 0952-4746. doi : [10.1088/0952-4746/28/2/R02](https://doi.org/10.1088/0952-4746/28/2/R02).

- [147] Frank Van den Heuvel et al. "Out-of-field contributions for IMRT and volumetric modulated arc therapy measured using gafchromic films and compared to calculations using a superposition/convolution based treatment planning system". In : *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 105.1 (oct. 2012), p. 127-132. issn : 1879-0887. doi : [10.1016/j.radonc.2011.12.030](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.12.030).
- [148] P. H. Van der Giessen et H. W. Bierhuizen. "Comparison of measured and calculated peripheral doses in patients undergoing radiation therapy". In : *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 42.3 (mars 1997), p. 265-270. issn : 0167-8140. doi : [10.1016/s0167-8140\(96\)01885-3](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(96)01885-3).
- [149] Lydia J. Wilson, Wayne D. Newhauser et Christopher W. Schneider. "An objective method to evaluate radiation dose distributions varying by three orders of magnitude". In : *Medical Physics* 46.4 (avr. 2019), p. 1888-1895. issn : 2473-4209. doi : [10.1002/mp.13420](https://doi.org/10.1002/mp.13420).
- [150] R. L. Stern. "Peripheral dose from a linear accelerator equipped with multileaf collimation". In : *Medical Physics* 26.4 (avr. 1999), p. 559-563. issn : 0094-2405. doi : [10.1118/1.598557](https://doi.org/10.1118/1.598557).
- [151] Marijke De Saint-Hubert et al. "OUT-OF-FIELD DOSES IN CHILDREN TREATED FOR LARGE ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS USING HYPOFRACTIONATED GAMMA KNIFE RADIOSURGERY AND INTENSITY-MODULATED RADIATION THERAPY". In : *Radiation Protection Dosimetry* 181.2 (1<sup>er</sup> oct. 2018), p. 100-110. issn : 1742-3406. doi : [10.1093/rpd/ncx301](https://doi.org/10.1093/rpd/ncx301).
- [152] Jérémi Vū Bezin et al. "A review of uncertainties in radiotherapy dose reconstruction and their impacts on dose-response relationships". In : *Journal of Radiological Protection : Official Journal of the Society for Radiological Protection* 37.1 (20 mars 2017), R1-R18. issn : 1361-6498. doi : [10.1088/1361-6498/aa575d](https://doi.org/10.1088/1361-6498/aa575d).
- [153] Mainak Biswas et al. "State-of-the-art review on deep learning in medical imaging". In : *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)* 24.3 (1<sup>er</sup> jan. 2019), p. 392-426. issn : 2768-6698. doi : [10.2741/4725](https://doi.org/10.2741/4725).
- [154] Luca Boldrini et al. "Deep Learning : A Review for the Radiation Oncologist". In : *Frontiers in Oncology* 9 (2019), p. 977. issn : 2234-943X. doi : [10.3389/fonc.2019.00977](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00977).
- [155] Vasant Kearney et al. "DoseNet : a volumetric dose prediction algorithm using 3D fully-convolutional neural networks". In : *Physics in Medicine and Biology* 63.23 (2018), p. 235022. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/1361-6560/aaef74](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaef74).
- [156] Azadeh Akhavanallaf et al. "Whole-body voxel-based internal dosimetry using deep learning". In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (1<sup>er</sup> sept. 2020). issn : 1619-7089. doi : [10.1007/s00259-020-05013-4](https://doi.org/10.1007/s00259-020-05013-4).
- [157] Xinyuan Chen et al. "A feasibility study on an automated method to generate patient-specific dose distributions for radiotherapy using deep learning". In : *Medical Physics* 46.1 (jan. 2019), p. 56-64. issn : 2473-4209. doi : [10.1002/mp.13262](https://doi.org/10.1002/mp.13262).
- [158] C. Kontaxis et al. "DeepDose : Towards a fast dose calculation engine for radiation therapy using deep learning". In : *Physics in Medicine and Biology* 65.7 (8 avr. 2020), p. 075013. issn : 1361-6560. doi : [10.1088/1361-6560/ab7630](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab7630).

- [159] Ming Ma et al. "Dose distribution prediction in isodose feature-preserving voxelization domain using deep convolutional neural network". In : *Medical Physics* 46.7 (juill. 2019), p. 2978-2987. issn : 2473-4209. doi : [10.1002/mp.13618](https://doi.org/10.1002/mp.13618).
- [160] Georgios Tsekas et al. "DeepDose : a robust deep learning-based dose engine for abdominal tumours in a 1.5 T MRI radiotherapy system". In : *Physics in Medicine and Biology* (5 fév. 2021). issn : 1361-6560. doi : [10.1088/1361-6560/abe3d1](https://doi.org/10.1088/1361-6560/abe3d1).
- [161] Elizabeth Huynh et al. "Artificial intelligence in radiation oncology". In : *Nature Reviews Clinical Oncology* 17.12 (déc. 2020). Number : 12 Publisher : Nature Publishing Group, p. 771-781. issn : 1759-4782. doi : [10.1038/s41571-020-0417-8](https://doi.org/10.1038/s41571-020-0417-8). url : <https://www.nature.com/articles/s41571-020-0417-8> (visité le 21/06/2023).
- [162] DK Bewley, AL Bradshaw et JE Burns. "Central axis depth dose data for use in radiotherapy." In : *Br J Radiol* 4 (1983). issn : 6600113. url : <https://cir.nii.ac.jp/crid/1573668924167933824> (visité le 10/07/2023).
- [163] *Radiation Dose in Radiotherapy from Prescription to Delivery*. TECDOC Series 896. Vienna : INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 1996. url : <https://www.iaea.org/publications/5545/radiation-dose-in-radiotherapy-from-prescription-to-delivery>.
- [164] M. Jorge Cardoso et al. *MONAI : An open-source framework for deep learning in healthcare*. 4 nov. 2022. doi : [10.48550/arXiv.2211.02701](https://doi.org/10.48550/arXiv.2211.02701). arXiv : [2211.02701](https://arxiv.org/abs/2211.02701) [cs]. url : <http://arxiv.org/abs/2211.02701> (visité le 18/04/2023).
- [165] Özgün Çiçek et al. *3D U-Net : Learning Dense Volumetric Segmentation from Sparse Annotation*. 21 juin 2016. doi : [10.48550/arXiv.1606.06650](https://doi.org/10.48550/arXiv.1606.06650). arXiv : [1606.06650](https://arxiv.org/abs/1606.06650) [cs]. url : <http://arxiv.org/abs/1606.06650> (visité le 05/01/2023).
- [166] Thorsten Falk et al. "U-Net : deep learning for cell counting, detection, and morphometry". In : *Nature Methods* 16.1 (jan. 2019). Number : 1 Publisher : Nature Publishing Group, p. 67-70. issn : 1548-7105. doi : [10.1038/s41592-018-0261-2](https://doi.org/10.1038/s41592-018-0261-2). url : <https://www.nature.com/articles/s41592-018-0261-2> (visité le 18/01/2023).
- [167] Olaf Ronneberger, Philipp Fischer et Thomas Brox. "U-Net : Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation". In : (18 mai 2015). url : <https://arxiv.org/abs/1505.04597v1> (visité le 11/08/2020).
- [168] Moloud Abdar et al. "A review of uncertainty quantification in deep learning : Techniques, applications and challenges". In : *Information Fusion* 76 (1<sup>er</sup> déc. 2021), p. 243-297. issn : 1566-2535. doi : [10.1016/j.inffus.2021.05.008](https://doi.org/10.1016/j.inffus.2021.05.008). url : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1566253521001081> (visité le 22/06/2023).
- [169] Kevin Bourhis. "Photostructuration par laser infrarouge femtoseconde de verres photosensibles de phosphates de zinc, d'argent et de gallium". Thèse de doct. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I, 25 nov. 2011. url : <https://theses.hal.science/tel-00661392> (visité le 24/07/2023).
- [170] James H. Schulman et al. "Dosimetry of X-Rays and Gamma-Rays by Radiophotoluminescence". In : *Journal of Applied Physics* 22 (1<sup>er</sup> déc. 1951). ADS Bibcode : 1951JAP....22.1479S, p. 1479-1487. issn : 0021-8979. doi : [10.1063/1.1699896](https://doi.org/10.1063/1.1699896). url : <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1951JAP...22.1479S> (visité le 24/07/2023).

- [171] Ryosuke Yokota et Hiroshi Imagawa. "Radiophotoluminescent Centers in Silver-Activated Phosphate Glass". In : *Journal of the Physical Society of Japan* 23 (1<sup>er</sup> nov. 1967). ADS Bibcode : 1967JPSJ...23.1038Y, p. 1038-1048. issn : 0031-9015. doi : [10.1143/JPSJ.23.1038](https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1967JPSJ...23.1038Y). url : <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1967JPSJ...23.1038Y> (visité le 24/07/2023).
- [172] V.M. Syutkin, A.B. Astashkin et A.V. Dmitryuk. "Paramagnetic electron centers of silver in phosphate glasses". In : *Fizika i Khimiya Stekla*. Paramagnitnye ehlektronnye tsenstry serebra v fosfatnykh steklakh 18.1 (1992). Place : Russian Federation INIS Reference Number : 24048846, p. 139-148. issn : 0132-6651.
- [173] A. V. Dmitryuk et al. "The influence of glass composition on the properties of silver-doped radiophotoluminescent phosphate glasses". In : *Journal of Non-Crystalline Solids* 202.1 (1<sup>er</sup> juill. 1996), p. 173-177. issn : 0022-3093. doi : [10.1016/0022-3093\(96\)00175-5](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022309396001755). url : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022309396001755> (visité le 24/07/2023).
- [174] R. Espiau de Lamaestre et al. "Irradiation-induced Ag nanocluster nucleation in silicate glasses : Analogy with photography". In : *Physical Review B* 76.20 (26 nov. 2007). Publisher : American Physical Society, p. 205431. doi : [10.1103/PhysRevB.76.205431](https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.76.205431). url : <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.76.205431> (visité le 24/07/2023).
- [175] Sarawut Tongkum et al. "Determination of radiation dose and low-dose protocol for digital chest tomosynthesis using radiophotoluminescent (RPL) glass dosimeters". In : *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)* 73 (mai 2020), p. 13-21. issn : 1724-191X. doi : [10.1016/j.ejmp.2020.03.024](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.03.024).
- [176] Ž Knežević et al. "COMPARISON OF RESPONSE OF PASSIVE DOSIMETRY SYSTEMS IN SCANNING PROTON RADIOTHERAPY-A STUDY USING PAEDIATRIC ANTHROPOMORPHIC PHANTOMS". In : *Radiation Protection Dosimetry* 180.1 (1<sup>er</sup> août 2018), p. 256-260. issn : 1742-3406. doi : [10.1093/rpd/ncx254](https://doi.org/10.1093/rpd/ncx254).
- [177] Paulina Elzbieta Wesolowska et al. "Characterization of three solid state dosimetry systems for use in high energy photon dosimetry audits in radiotherapy". In : *Radiation Measurements*. Proceedings of the 18th International Conference on Solid State Dosimetry (SSD18), Munich, Germany, 3 – 8 July 2016 106 (1<sup>er</sup> nov. 2017), p. 556-562. issn : 1350-4487. doi : [10.1016/j.radmeas.2017.04.017](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448717303037). url : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448717303037> (visité le 25/07/2023).
- [178] *Clinical Dosimetry System - Dose Ace*. url : <https://www.c-technol.co.jp/en/dosimetryequipment/clinicaldosimetry/> (visité le 25/07/2023).
- [179] Nikhilesh S. Bajaj et Chetan B. Palan. "Chapter 5 - Understanding OSL radiation dosimetry and its application". In : *Radiation Dosimetry Phosphors*. Sous la dir. de Sanjay Dhoble et al. Woodhead Publishing Series in Electronic and Optical Materials. Woodhead Publishing, 1<sup>er</sup> jan. 2022, p. 99-128. isbn : 978-0-323-85471-9. doi : [10.1016/B978-0-323-85471-9.00007-5](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323854719000075). url : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323854719000075> (visité le 26/07/2023).
- [180] J. C. Polf et al. "A real-time, fibre optic dosimetry system using Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> fibres". In : *Radiation Protection Dosimetry* 100.1 (2002), p. 301-304. issn : 0144-8420. doi : [10.1093/oxfordjournals.rpd.a005873](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a005873).

- [181] Jae Seok Kim et al. "Measurement uncertainty analysis of radiophotoluminescent glass dosimeter reader system based on GD-352M for estimation of protection quantity". In : *Nuclear Engineering and Technology* 54.2 (1<sup>er</sup> fév. 2022), p. 479-485. issn : 1738-5733. doi : [10 . 1016 / j . net . 2021 . 08 . 016](https://doi.org/10.1016/j.net.2021.08.016). url : [https : / / www . sciencedirect . com / science / article / pii / S1738573321005040](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1738573321005040) (visité le 30/03/2022).
- [182] A.-L Manninen, Antero Koivula et Miika Nieminen. "The applicability of radiophotoluminescence dosimeter (RPLD) for measuring medical radiation (MR) doses". In : *Radiation protection dosimetry* 151 (9 jan. 2012), p. 1-9. doi : [10 . 1093 / rpd / ncr463](https://doi.org/10.1093/rpd/ncr463).
- [183] David Y. C. Huang et al. "Radio-Photoluminescence Glass Dosimeter (RPLGD)". In : *Advances in Cancer Therapy*. IntechOpen, 21 nov. 2011. isbn : 978-953-307-703-1. doi : [10 . 5772 / 23710](https://doi.org/10.5772/23710). url : [https : / / www . intechopen . com / chapters / 23935](https://www.intechopen.com/chapters/23935) (visité le 24/07/2023).
- [184] Jeong-Eun Rah et al. "A comparison of the dosimetric characteristics of a glass rod dosimeter and a thermoluminescent dosimeter for mailed dosimeter". In : *Radiation Measurements* 44.1 (1<sup>er</sup> jan. 2009), p. 18-22. issn : 1350-4487. doi : [10 . 1016 / j . radmeas . 2008 . 10 . 010](https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2008.10.010). url : [https : / / www . sciencedirect . com / science / article / pii / S1350448708003715](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448708003715) (visité le 25/07/2023).
- [185] Takayoshi Yamamoto. "RPL Dosimetry : Principles and Applications". In : *AIP Conference Proceedings* 1345.1 (5 mai 2011), p. 217-230. issn : 0094-243X. doi : [10 . 1063 / 1 . 3576169](https://doi.org/10.1063/1.3576169). url : [https : / / doi . org / 10 . 1063 / 1 . 3576169](https://doi.org/10.1063/1.3576169) (visité le 27/07/2023).
- [186] Y. Miyamoto et al. "Radiophotoluminescence from silver-doped phosphate glass". In : *Radiation Measurements*. Proceedings of the 16th Solid State Dosimetry Conference , September 19-24 , Sydney , Australia 46.12 (1<sup>er</sup> déc. 2011), p. 1480-1483. issn : 1350-4487. doi : [10 . 1016 / j . radmeas . 2011 . 05 . 048](https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2011.05.048). url : [https : / / www . sciencedirect . com / science / article / pii / S1350448711002150](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448711002150) (visité le 25/07/2023).
- [187] *Décision du 27 juillet 2007 fixant les modalités du contrôle de qualité interne des installations de radiothérapie externe*. (Visité le 01/08/2023).
- [188] Student. "The Probable Error of a Mean". In : *Biometrika* 6.1 (1908). Publisher : [Oxford University Press, Biometrika Trust], p. 1-25. issn : 0006-3444. doi : [10 . 2307 / 2331554](https://doi.org/10.2307/2331554). url : [https : / / www . jstor . org / stable / 2331554](https://www.jstor.org/stable/2331554) (visité le 30/08/2023).
- [189] *Exposition de la population française aux rayonnements ionisants (EXPOP) - data.gouv.fr*. url : [https : / / www . data . gouv . fr / fr / datasets / exposition-de-la-population-francaise-aux-rayonnements-ionisants /](https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/exposition-de-la-population-francaise-aux-rayonnements-ionisants/) (visité le 03/08/2023).
- [190] Beatriz Sánchez-Nieto et al. "Intensity-modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy versus conventional conformal techniques at high energy : Dose assessment and impact on second primary cancer in the out-of-field region". In : *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 23.4 (1<sup>er</sup> juill. 2018), p. 251-259. issn : 1507-1367. doi : [10 . 1016 / j . rpor . 2018 . 04 . 008](https://doi.org/10.1016/j.rpor.2018.04.008). url : [https : / / www . sciencedirect . com / science / article / pii / S1507136718300452](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1507136718300452) (visité le 01/09/2023).

- [191] Ana Cravo Sá et al. "Comparison of 3DCRT and IMRT out-of-field doses in pediatric patients using Monte Carlo simulations with treatment planning system calculations and measurements". In : *Frontiers in Oncology* 12 (5 août 2022), p. 879167. issn : 2234-943X. doi : [10.3389/fonc.2022.879167](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.879167). url : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9388939/> (visité le 01/09/2023).
- [192] Joseph Boyd et al. "Self-Supervised Representation Learning using Visual Field Expansion on Digital Pathology". In : *2021 IEEE/CVF International Conference on Computer Vision Workshops (ICCVW)*. 2021 IEEE/CVF International Conference on Computer Vision Workshops (ICCVW). ISSN : 2473-9944. Oct. 2021, p. 639-647. doi : [10.1109/ICCVW54120.2021.00077](https://doi.org/10.1109/ICCVW54120.2021.00077).
- [193] Emilie Alvarez Andres et al. "Dosimetry-Driven Quality Measure of Brain Pseudo Computed Tomography Generated From Deep Learning for MRI-Only Radiation Therapy Treatment Planning". In : *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 108.3 (1<sup>er</sup> nov. 2020). Publisher : Elsevier, p. 813-823. issn : 0360-3016. doi : [10.1016/j.ijrobp.2020.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.05.006). url : [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(20\)31130-5/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(20)31130-5/abstract) (visité le 14/08/2023).
- [194] R. Sun et al. "Intelligence artificielle en radiothérapie : radiomique, pathomique, et prédiction de la survie et de la réponse aux traitements". In : *Cancer/Radiothérapie*. 32e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique 25.6 (1<sup>er</sup> oct. 2021), p. 630-637. issn : 1278-3218. doi : [10.1016/j.canrad.2021.06.027](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.06.027). url : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321821001268> (visité le 14/08/2023).