



HAL
open science

Dosimétrie cardiovasculaire à l'aide de fantômes numériques hybrides en radiothérapie externe

Alexandra Moignier

► **To cite this version:**

Alexandra Moignier. Dosimétrie cardiovasculaire à l'aide de fantômes numériques hybrides en radiothérapie externe. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA112309 . tel-01152140

HAL Id: tel-01152140

<https://theses.hal.science/tel-01152140>

Submitted on 15 May 2015

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.

UNIVERSITÉ PARIS SUD

ÉCOLE DOCTORALE 534

MODELISATION ET INSTRUMENTATION EN PHYSIQUE, ÉNERGIE, GEOSCIENCES ET ENVIRONNEMENT

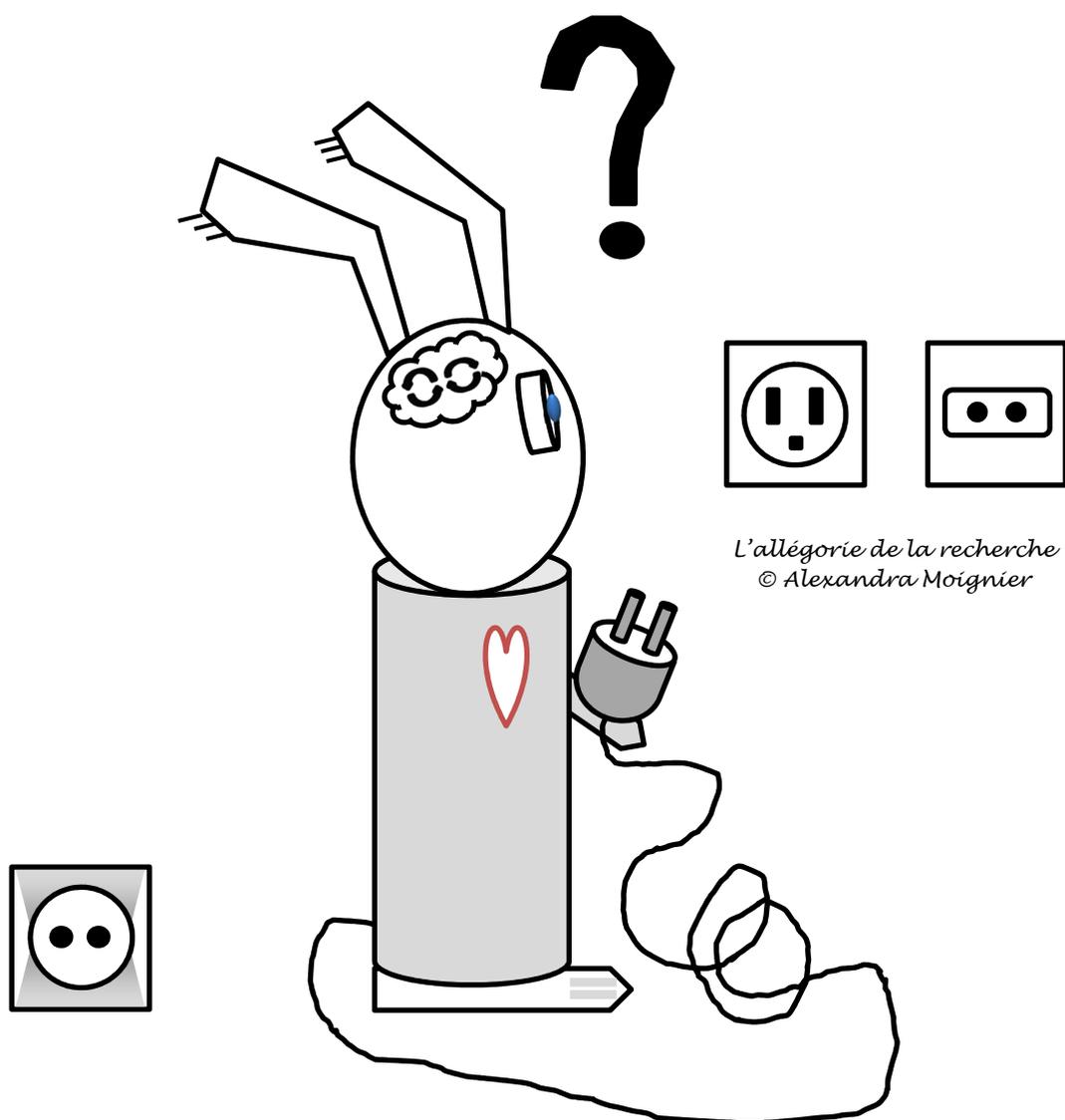
THÈSE DE DOCTORAT DE PHYSIQUE

DOSIMÉTRIE CARDIOVASCULAIRE
À L'AIDE DE FANTÔMES NUMÉRIQUES HYBRIDES
EN RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

Soutenue le 07/11/2014, par

Alexandra MOIGNIER

Bernard AUBERT	Professeur INSTN, Saclay	Directeur de thèse
Elias KHAN	Directeur de Recherche, IPN, Orsay	Président de jury
Pascal FRANÇOIS	Physicien médical, HDR, CHU Poitiers	Rapporteur
Renaud de CREVOISIER	PU-PH, Université Rennes 1 - CLCC Rennes	Rapporteur
Ibrahima DIALLO	Ingénieur de Recherche, INSERM, Villejuif	Examineur
David BROGGIO	Ingénieur-Chercheur, IRSN, Fontenay-aux-Roses	Encadrant
Sylvie DERREUMAUX	Ingénieur-Chercheur, IRSN, Fontenay-aux-Roses	Encadrante



*L'allégorie de la recherche
© Alexandra Moignier*

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	11
NOTATIONS.....	13
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	15

CHAPITRE 1.....19

Intérêt et défis de la dosimétrie cardiovasculaire en radiothérapie externe

INTRODUCTION	23
I. LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE	23
I.1. Généralités – Radiophysique et radiobiologie	23
I.2. L'évolution des appareils et de la planification de la radiothérapie	23
I.2.a. De la télécobalthérapie aux accélérateurs linéaires de particules	24
I.2.b. De la planification de traitement en 2D à celle en 3D	24
I.3. Évolution des algorithmes de calcul de dose dans les systèmes de planification de traitement	27
I.3.a. Algorithme basé sur des corrections : Clarkson	27
I.3.b. Algorithme basé sur des modèles physiques : point kernel <i>Collapsed Cone</i> (photons)	29
I.3.b. Algorithme Monte Carlo électrons	31
II. LES CANCERS DE LA SPHÈRE THORACIQUE	32
II.1. Le cancer du sein	32
II.1.a. Description physiopathologique	32
II.1.b. Stratégie thérapeutique et évolution des pratiques	33
II.1.c. Caractéristiques et survie de la population concernée	34
II.2. Le lymphome de Hodgkin	35
II.2.a. Description physiopathologique	35
II.2.b. Stratégie thérapeutique et évolution des pratiques	35
II.2.c. Caractéristiques et survie de la population concernée	37
III. LA TOXICITÉ CARDIOVASCULAIRE DES RADIOTHÉRAPIES THORACIQUES	37
III.1. Description du système cardiovasculaire	37
III.1.a. L'anatomie cardiovasculaire	37
III.1.b. La circulation sanguine et la vascularisation cardiaque	40
III.1.c. Les mouvements cardio-respiratoires du cœur	41
III.2. Les maladies cardiovasculaires radio-induites	41
III.2.a. Description des atteintes cardiovasculaires	41
III.2.b. L'évaluation des risques par les études épidémiologiques	43
IV. LA DOSIMÉTRIE CARDIOVASCULAIRE POUR L'ANALYSE DES RISQUES	46
IV.1. Les reconstructions dosimétriques cardiovasculaires	46
IV.1.a. À partir du volume de cœur dans le champ d'irradiation	47
IV.1.b. À partir d'un modèle de cœur paramétrique	47
IV.1.c. À partir de fantômes mathématiques anthropomorphes	48
IV.1.d. À partir d'un scanner de patiente représentative	49
IV.2. Les défis de la dosimétrie cardiovasculaire	49
IV.3. Les fantômes numériques hybrides anthropomorphes en dosimétrie	52
IV.3.a. Historique	52
IV.3.b. Leur intérêt pour la dosimétrie cardiovasculaire	54

CHAPITRE 2.....57

**Potentiel des fantômes numériques hybrides pour la dosimétrie
cardiovasculaire en radiothérapie : étude de faisabilité**

INTRODUCTION	61
I. COLLECTE DE DOSSIERS DE PATIENTES TRAITÉES POUR UN CANCER DU SEIN	61
I.1. Bases de données du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière	61
I.2. Sélection de dossiers patients pour cette étude de faisabilité	63
II. DE LA CRÉATION DES FANTÔMES NUMÉRIQUES HYBRIDES À L'INSERTION DES IMAGES PSEUDO-CT DANS LE SYSTÈME DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT	65
II.1. La norme DICOM	65
II.2. Logiciels et programmes	66
II.2.a. Système de planification de traitement ISOgray	66
II.2.b. Rhinoceros3D.....	66
II.2.c. Binvoy	67
II.2.d. <i>Interactive Data Language</i> noté IDL.....	68
II.2.e. <i>DICOM ToolKit</i> noté DCMTK.....	68
II.3. Processus de création des fantômes numériques hybrides avec un cœur détaillé.....	68
II.3.a. Modèle de cœur générique d'Anatomium	68
II.3.b. Modélisation à partir d'images scanner CT	69
II.3.c. Modélisation à partir de radiographies	70
II.4. Processus de création d'images pseudo-CT au format DICOM à partir de fantômes numériques	70
III. RECONSTRUCTIONS DOSIMÉTRIQUES.....	75
III.1. Positionnement des faisceaux.....	75
III.2. Algorithmes de calcul de dose dans le TPS ISOgray	75
IV. VALIDATION DE LA MODÉLISATION.....	76
IV.1. Comparaison morphologique	76
IV.2. Comparaison dosimétrique.....	78
V. DOSIMÉTRIE CARDIOVASCULAIRE À L'AIDE DU MODÈLE DE CŒUR DÉTAILLÉ.....	83
VI. DISCUSSION.....	84
CONCLUSION.....	86

CHAPITRE 3.....89

**Personnalisation de la dosimétrie cardiovasculaire suite à une
radiothérapie du lymphome de Hodgkin : étude de cas après
diagnostic de sténoses coronariennes**

INTRODUCTION	93
I. DESCRIPTION DE LA COHORTE DE PATIENTS TRAITÉS PAR RADIOTHÉRAPIE POUR UN LYMPHOME DE HODGKIN.....	93
I.1. Description de l'étude.....	93
I.2. Caractéristiques de la population.....	94
I.3. Résultats de l'étude.....	94
II. SÉLECTION DE DOSSIERS POUR UNE ÉTUDE CAS-TÉMOINS.....	95
II.1. Données requises.....	95
II.2. Sélection des cas.....	95
II.3. Sélection des témoins.....	95
III. CRÉATION D'UNE ANATOMIE CARDIOVASCULAIRE PERSONNALISÉE À L'AIDE DE FANTÔMES NUMÉRIQUES HYBRIDES.....	96
III.1. Segmentation et création des surfaces <i>mesh</i>.....	97
III.2. Fusion et recalage de l'anatomie thoracique avec l'anatomie cardiovasculaire	97
III.3. Création des images pseudo-CT à partir des fantômes numériques	98
IV. DOSIMÉTRIE CARDIOVASCULAIRE À L'AIDE DU SYSTÈME DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT	99
V. MÉTHODE D'ANALYSE.....	100
V.1. Cartographie 3D des doses aux coronaires	100
V.1.a. Méthode	100
V.1.b. Résultats	100
V.2. Dosimétrie aux segments de coronaires	105
V.2.a. Définition.....	105
V.2.b. Méthode	106
V.2.c. Résultats.....	106
V.3. Régression logistique conditionnelle	109
V.3.a. Définition	109
V.3.b. Méthode	109
V.3.c. Résultats.....	110
VI. DISCUSSION.....	111
CONCLUSION	113

CHAPITRE 4.....115

**Étude de sensibilité de la dose aux artères coronaires en fonction
de la topologie des artères coronaires suite à une radiothérapie
du sein gauche**

INTRODUCTION	119
I. MODÉLISATION DE DIFFÉRENTES TOPOLOGIES DE CORONAIRES DANS UN THORAX FÉMININ REPRÉSENTATIF	120
I.1. Thorax féminin représentatif.....	120
I.2. Modèles de topologies de coronaire	120
I.2.a. Origine des cœurs	120
I.2.b. Segmentation et création des <i>mesh</i>	120
I.2.c. Mise à l'échelle des cœurs.....	121
II. PROTOCOLES DE RADIOTHÉRAPIE DU SEIN GAUCHE.....	122
II.1. Traitement de la glande mammaire et du lit tumoral	122
II.2. Traitement de la glande mammaire, du lit tumoral et de la chaîne mammaire interne 	122
II.3. Dosimétrie.....	123
III. RÉSULTATS.....	124
III.1. Validation de la modélisation.....	124
III.2. Comparaison inter-topologie des dosimétries aux coronaires	128
III.2.a. Dose moyenne et D _{2%}	128
III.2.b. Histogrammes dose-volume	128
III.2.c. Cartographie de dose.....	131
IV. DISCUSSION.....	134
CONCLUSION	136

CHAPITRE 5.....139

**Comparaison entre des mesures et des calculs de dose en
bordure de champ et hors du champ par le système de
planification de traitement ISOgray**

INTRODUCTION	143
I. LES DÉFIS DE LA DOSIMÉTRIE EN BORDURE DE CHAMP ET HORS CHAMP	143
II. MATÉRIEL.....	146
II.1. Fantômes physiques.....	146
II.1.a. Cuve à eau	146
II.1.b. Fantôme <i>PlasticWater</i>	146
II.1.c. Fantôme anthropomorphe ATOM	147
II.2. Détecteurs et chaînes de mesure	149
II.2.a. Chambres d'ionisation et détecteur diamant	149
II.2.b. Films radiochromiques EBT2 et EBT3	150
III. ÉTUDE DE LA RÉPONSE DES FILMS RADIOCHROMIQUES	155
III.1. Dépendance en énergie de la réponse	155
III.1.a. Méthode.....	156
III.1.b. Résultats	156
III.1.c. Discussion.....	157
III.2. Mesure de la dose en profondeur lors d'une irradiation par la tranche	160
III.2.a. Méthode.....	161
III.2.b. Résultats	162
III.2.c. Discussion.....	162
IV. CONFIGURATION SIMPLE : DOSIMÉTRIE DANS UN FANTÔME PHYSIQUE SIMPLE SANS HÉTÉROGÉNÉITÉS.....	163
IV.1. Méthode	163
IV.2. Résultats	164
IV.2.a. Profondeur de 5 cm.....	164
IV.2.b. Profondeur de 10 cm.....	165
IV.3. Discussion	168
V. CONFIGURATION COMPLEXE : DOSIMÉTRIE DANS UN FANTÔME PHYSIQUE ANTHROPOMORPHE AVEC HÉTÉROGÉNÉITÉS.....	171
V.1. Méthode.....	171
V.2. Résultats.....	173
V.2.a. Dans le champ et dans la pénombre.....	173
V.2.b. Hors champ "proche"	174
VI. 3. Discussion	178
CONCLUSION	179

CONCLUSION GÉNÉRALE.....	181
ANNEXES.....	187
ANNEXE 1A – ACTION DES RAYONNEMENTS IONISANTS SUR LES TISSUS HUMAINS.....	189
ANNEXE 1B – DESCRIPTION DES ACCÉLÉRATEURS LINÉAIRES MÉDICAUX	191
ANNEXE 1C – ÉVOLUTION ET PROCÉDURES DE SIMULATION DE TRAITEMENT EN RADIOTHÉRAPIE.....	192
ANNEXE 1D – ALGORITHMES DANS LES SYSTÈMES DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT....	193
ANNEXE 1E – RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	197
ANNEXE 1F – GÉNÉRALITÉS SUR LES TYPES D'ÉTUDE EN ÉPIDÉMIOLOGIE ET LES INDICATEURS DE RISQUES.....	198
ANNEXE 5A – ÉTUDE DE LA RÉPONSE DU SCANNER EPSON 10000XL.....	200
ANNEXE 5B – SPECTRE DU RQR9 [PERICHON 2012]	204
ANNEXE 5C – CONFIGURATION D'IRRADIATION POUR L'ÉTUDE DE LA RÉPONSE EN ÉNERGIE DES FILMS RADIOCHROMIQUES EBT2 ET EBT3.....	205
ANNEXE 5D – COMPARAISON DES CALCULS DE LA DOSE DANS L'EAU ET DANS LE <i>PLASTICWATER</i>	209
ANNEXE 5E – CONFIGURATION COMPLEXE – SEINS <i>SMALL</i> , TRANCHE 17-18.....	211
RÉFÉRENCES.....	213
COMMUNICATIONS.....	234

REMERCIEMENTS

Une thèse sur le cœur serait incomplète sans laisser libre cours à l'expression de toute la gratitude qui emplit mon cœur.

Un cœur à la dérive...

À l'heure du choix d'orientation, mon jeune esprit indécis décida de s'en remettre au choix d'un petit être innocent : Snoopy. En reniflant de sa truffe humide un bout de papier avec l'inscription « physique » plutôt que « biologie », Snoopy ne mesurait pas l'importance de son flair, n'espérant que du jambon ou une clémentine en récompense.

D'une volonté d'enseigner à la recherche de la multidisciplinarité, c'est dans la ville éternelle que j'ai fait mes premiers pas dans la recherche en physique appliquée. Découvrant tout un univers, je me suis passionnée pour la physique médicale. Une thèse m'est apparue envisageable grâce aux discussions avec ma tutrice de Master 1 à l'Institut Gustave Roussy, Charlotte Pichenot, sans qui je n'aurais jamais tenté l'aventure. Alors que la thématique de la radiothérapie du sein attirée toute mon attention, un seul sujet de Master 2 apparut comme une évidence. Nous arrivons donc au cœur du sujet : le stage qui devint une thèse.

Au cœur de la thèse !

Tout d'abord, je tiens à remercier l'IRSN et notamment la directrice du pôle de la Radioprotection de l'Homme, Jocelyne Aigueperse, pour m'avoir offert l'opportunité d'être en thèse au sein d'un institut riche en transversalités et en compétences.

Ensuite, je tiens à cordialement remercier les deux unités de l'IRSN au sein desquelles j'ai grandi : l'UEM et le LEDI. En particulier, je remercie Éric Vial, Yann Billarand et Michèle Agarande pour l'accueil au sein de leurs services. Merci également à Bernard Aubert et Didier Franck pour l'accueil au sein de leurs unités, pour leur bienveillance et la dynamique de groupe qu'ils ont instaurée au sein de leurs unités faisant de l'UEM et du LEDI des lieux privilégiés pour un travail efficace dans une ambiance joviale.

Bernard, je tiens à vous exprimer doublement ma gratitude : d'une part, pour votre rôle de directeur de thèse mais aussi pour votre casquette d'enseignant. Votre investissement pour la physique médicale, et en particulier pour les étudiants de cette filière, en compagnie d'André Bridier me laisse admirative et a su raviver en moi l'envie d'enseigner. Didier, je n'oublierai jamais la richesse de la formation par la recherche prodiguée dans ton laboratoire et les opportunités que tu offres aux doctorants de s'épanouir dans le milieu du travail. Ton rire tant reconnaissable et ton souci quotidien du bien-être de tes troupes mériteraient la palme d'or de natation... euh, je veux dire de la bonne humeur et de l'écoute. Un grand merci à Cécile, David, Isabelle, Jean-Luc, Patrice et Sylvie de l'UEM qui m'ont beaucoup aidé à outrepasser ma timidité. Un grand merci également à Aurélie, Cécile, David, Éric, Estelle, Françoise, Juliette, Laura, Norah et Raphaël du LEDI pour avoir créé une ambiance très animée et chaleureuse bien souvent empreinte de rires grâce à la diversité de vos humours.

À présent, il est temps d'évoquer plus en détails mes deux encadrants, Sylvie Derreumaux et David Broggio. Conventionnellement, il me faudrait vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée et pour la richesse de vos enseignements. Cependant, je ne vais pas me limiter à cela... Je vais aussi vous remercier pour vos sacrés caractères, vos discussions philosophiques ainsi que la profondeur de vos esprits et de votre humanisme.

Sylvie, dès mes premiers jours à l'IRSN, tu as insisté pour que nous soyons des têtes pensantes d'égale à égale. Cela m'a très vite permis de me sentir à l'aise pour prendre des initiatives et pour oser formuler mes idées et mes interrogations, bien que parfois banales, aboutissant fréquemment à de riches discussions tant scientifiques que philosophiques. En me poussant parfois dans les retranchements de mes réflexions, tu m'as inconsciemment incité à prendre confiance en moi. Ton souci du détail m'a également grandement appris sur la façon de penser un problème.

David, bien que d'apparence un peu grognon et bourru, probablement en partie exagérée, ton travail de chercheur m'est apparu comme étant des plus élégants et inspirants. Il n'y a pas de plus bel enseignement que celui qui se fait par l'exemple et je dois admettre que le savant pédagogue que tu es me laisse envieuse et rêveuse d'une aussi grande richesse. Par ailleurs, je te suis reconnaissante pour ta capacité à élever la voix pour montrer la voie. Cela m'a incité à sortir de ma timidité et à avoir du répondant dans les situations où mon avis discordait avec celui de mon interlocuteur.

Je tiens également à remercier les divers étudiants qui ont évolué au sein de l'UEM et du LEDI. En particulier, je tiens à adresser toute ma reconnaissance à mes deux étudiantes, Fida et Mathilde, qui ont participé d'un cœur vaillant à mon projet de recherche avec un investissement infaillible. Merci également à Sarah et Sophie,

thésardes du LRC, pour leur soutien et leur enthousiasme dans cette aventure de la thèse ainsi qu'à Damien du LEPID pour son aide précieuse dans les analyses de risque.

Enfin, tout ce travail de thèse n'aurait été possible sans la contribution dynamique de nos multiples collaborateurs hospitaliers. Merci à Michel Chea, Anne-Marie Mandin et Françoise Coulot du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, à Théodore Girinsky et Anne Beaudré de l'institut Gustave Roussy et à Jean-François Paul du centre chirurgical Marie Lannelongue pour les nombreuses heures investies à mes côtés et pour la richesse des connaissances que vous m'avez transmises.

À cœur ouvert !

Les études supérieures furent pour moi un long et agréable parcours, où la volonté d'en apprendre toujours plus m'a permis de surmonter les difficultés inhérentes à ces études. Cependant, mon parcours ne saurait m'emplir de joie si je n'avais pas fait certaines rencontres inestimables.

Alice, je ne saurais te dire suffisamment merci !!! Merci pour absolument tout ! Merci pour ton soutien incondicional, pour la balconothérapie l'été se transformant en sofathérapie l'hiver, pour être un grand plexus solaire faisant passer aux oubliettes la grisaille de Paris ! Merci pour être une amie avant d'avoir été une collègue ! Merci pour tous les moments passés ensemble en vacances, en espérant que la fin de la thèse ne sonnera pas le glas de ces aventures !

Tatiana, en apprenant à te connaître, je suis retombée en enfance ! Cette enfance où chaque découverte, bien que parfois minime, est une merveille ; cette enfance où l'on se sent bercé par la tendresse ; cette enfance insouciant où l'on a continuellement des projets merveilleux. Tu m'inspires sagesse, tolérance et amour. Bien que je n'aie pas de sœur biologique, tu représentes pour moi une sœur spirituelle. Merci à ton mari et à toi d'être un si joli couple sur qui l'on peut toujours compter et avec qui j'ai tant de plaisir à partager des instants de vie.

Cyril, un jour, tu as exprimé aux parents ô combien ils avaient réussi à construire une famille unie. Je pense qu'ils n'avaient jamais estimé à quel point avant cette thèse. Cette colocation et le vécu simultané de la thèse m'ont apporté bien plus que ce que je ne pourrais en dire ou en écrire. Tu as été pour moi un pilier tout au long de mes études. J'ai mûri grâce à nos multiples échanges tant scientifiques que philosophiques. Je t'admire tant d'un point de vue intellectuel que personnel. Ta pédagogie, ton humanisme, ta bienveillance, ton humilité, ta droiture et ton intelligence au sens large font de toi une personne précieuse. Ton exemple me permet de rechercher le meilleur, dans un monde où il est si facile de se laisser à la dérive dans les eaux de la vie. Merci pour être un grand frère si génial !

Mamie, Pépère, Papa, Maman, Michaël, Cyril, Jérémy, ainsi que Snoopy, je vous remercie du plus profond de mon cœur ! Je suis tellement fière de notre famille, malgré mon incapacité à le dire à haute voix. Bien que certains d'entre vous ce soient envolés vers des cieux meilleurs, vos esprits continuent de m'inspirer chaque jour dans mes choix. Mamie, tu m'as toujours exprimé ton regret d'avoir arrêté l'école trop tôt ; tu peux voir que j'ai pris à cœur d'aller jusqu'au bout de « l'école ». Pépère, merci pour ton esprit créatif et pour ta philosophie de vie ne rendant que plus grand le champ du possible. Papa et Maman, merci d'être ce vieux couple aux caractères et avis parfois aux antipodes mais toujours régis par les mêmes valeurs. Vos appréhensions et mon esprit de contradiction m'ont toujours incité à prendre le choix qui vous paraissait le plus risqué ou compliqué, pour votre plus grand bonheur. Une fois sur les rails, vous avez été d'un soutien incondicional et respectueux de ma volonté d'indépendance. Michaël, merci pour ton humour particulier, faisant que tu es tombé du nid le jour de l'anniversaire de Mamie pour ensuite reprendre ton envol le jour de l'anniversaire de Maman. Cyril, merci d'être l'une des soudures essentielles de notre noyau familial. Jérémy, merci d'être un rebelle estimant que l'école est pour les idiots incapables d'apprendre par eux-mêmes. Snoopy, merci d'avoir respecté ta promesse d'être présent jusque la fin de mes études bien que celles-ci ce soient rallongées par rapport aux ambitions initiales.

Matthieu, tu es la cerise sur le gâteau ! Merci d'avoir sublimé cette fin de thèse en ouvrant un chapitre bonus que j'intitulerais « l'expérimentation personnelle des mouvements cardiovasculaires à hystérésis ». La finalité de ces travaux est pour le moment empreinte d'une forte incertitude ne permettant pas encore de présumer du journal dans lequel cela paraîtra mais il est d'ores et déjà certain que ces travaux marqueront une page importante.

Pour finir, un grand grand grand merci aux amis qui m'ont accompagnée de plus ou moins près dans toutes mes études : Adélaïde, Adrianna, Alix, Axelle, Bruno, Camille, David, Elsa, Jad, Jérémie, Lucie, Ludivine, Marion, Michaël, Nikolay, Yoann, les familles Kusseling et Mourier, merci !

Alors que je clos le bilan de mon premier quart de siècle grandement chargé en études, je dois également admettre que mes remerciements vont bien au-delà des personnes m'entourant lors de cette thèse. Certaines rencontres ont fait de ce travail à l'interface physique-médecine une vocation, un combat brodé d'apparences bisounours, alimentant des ambitions altruistes. Je pense notamment à la grande sœur d'une de mes amies les plus chères, décédée bien trop tôt d'un cancer du sein.

NOTATIONS

AIEA	Agence Internationale de l'Énergie Atomique
BEV	<i>Beam's Eye View</i>
CI	Chambre d'Ionisation
CMI	Chaîne Mammaire Interne
CT	<i>Computed Tomography</i>
CX	Artère coronaire Circonflexe
D	Artère coronaire Droite
DI	<i>Dice Index</i>
DICOM	<i>Digital Imaging and COmmunications in Medicine</i>
DRRs	<i>Digitally Reconstructed Radiographs</i>
ECG	ÉlectroCardioGramme
HDV	Histogramme Dose-Volume
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95%
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i>
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IQ	Inter-Quartile (3 ^{ème} quartile Q3 – 1 ^{er} quartile Q1)
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
IVA	Artère coronaire Inter-Ventriculaire Antérieure
LitT	Lit Tumoral
LNHB	Laboratoire National Henri Becquerel
n.d.	non déterminé, remplace la date pour des articles en cours de publication
NTCP	<i>Normal Tissue Complication Probability</i>
pCT	pseudo-CT, images DICOM générées à partir d'un fantôme numérique
ROI	<i>Region Of Interest</i>
RT	Radiothérapie externe
RX	Rayons X
TC	Tronc Commun
TG, TGE, TGI	TanGentiel, TanGentiel Externe, TanGentiel Interne
TLD	<i>ThermoLuminescent Dosimeter</i>
TPS	<i>Treatment Planning System</i>
UH	Unité Hounsfield
UM	Unité Moniteur
Z_{eff}	Numéro atomique effectif

INTRODUCTION

GENERALE

Intérêt de la dosimétrie cardiovasculaire, en particulier au niveau des artères coronaires

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde. En 2012, l'Organisation Mondiale de la Santé dénombrait 8,2 millions de décès des suites d'un cancer. La radiothérapie externe tient une place importante dans la stratégie thérapeutique des cancers. L'Institut National du Cancer indique que plus de la moitié des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin. Les différentes évolutions des techniques de radiothérapie, de l'imagerie et de l'informatique ont contribué à un meilleur contrôle de la progression tumorale se traduisant par une augmentation de la survie des patients. Cependant, le suivi à long terme des patients a mis en évidence que cette survie est en partie contrebalancée par la mortalité attribuée aux effets secondaires de la radiothérapie sur les tissus sains.

Les atteintes cardiovasculaires, au même titre que les cancers radio-induits, font partie des effets secondaires majeurs de la radiothérapie. Ces atteintes peuvent être diverses étant donné les différentes structures composant le système cardiovasculaire (muscle, vaisseaux, nerfs, valves). Cependant, les atteintes des vaisseaux irriguant le muscle cardiaque, les artères coronaires, sous forme de rétrécissements appelés sténoses font partie des plus graves : elles sont progressives et irréversibles et peuvent être asymptomatiques pendant des années avant qu'un événement fatal ne survienne brutalement. La prévention de celles-ci ainsi que le suivi cardiovasculaire des patients traités par radiothérapie dans la sphère thoracique sont donc des enjeux fondamentaux pour leur survie.

De multiples facteurs peuvent influencer sur le risque de sténoses coronariennes. L'athérosclérose coronarienne se développe naturellement en vieillissant. Cependant son développement peut être accéléré par des facteurs tels que la dose délivrée par la radiothérapie, la dose de chimiothérapie (certaines molécules étant cardiotoxiques), l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète ou encore divers facteurs génétiques. Dans ce travail, nous nous focalisons sur la dose délivrée par la radiothérapie et sur le risque associé.

Défis de la dosimétrie aux artères coronaires

Bien que la dose aux artères coronaires fasse l'objet d'une grande attention de la communauté scientifique, peu d'études à ce jour ont pu rapporter des doses précises et encore moins corrélées à des manifestations cliniques. La raison principale est l'aspect tardif du diagnostic des atteintes coronariennes : les dossiers d'intérêt de patients traités il y a plus de 10 ans environ, ne contiennent pas d'imagerie 3D nécessaires à la précision des reconstructions dosimétriques. Dans les planifications de traitement actuelles, l'imagerie scanographique est un prérequis permettant l'optimisation des doses de rayonnement délivrées. Cependant, bien que le cœur global soit visible, la résolution et le contraste ne sont généralement pas suffisants pour la visualisation des artères coronaires. Ainsi, en l'état actuel, les données nécessaires pour établir une relation dose-effet au niveau des artères coronaires sont insuffisantes. De plus, dans la pratique clinique quotidienne, seule une approche de segmentation des artères coronaires par *a priori* anatomique permet d'évaluer de façon approximative la dose reçue par ces vaisseaux. De manière générale, la dosimétrie aux sous-structures cardiaques constitue donc un défi majeur (**chapitre 1**).

Des fantômes numériques hybrides pour la dosimétrie cardiovasculaire en radiothérapie

Ce travail sur la dosimétrie cardiovasculaire en radiothérapie a été mené à l'*Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN)* à partir de l'idée originale d'utiliser des modèles de cœur avec un réseau d'artères coronaires dans des fantômes numériques hybrides anthropomorphes pour les insérer dans les logiciels utilisés en clinique pour la planification des traitements et le calcul des doses (**chapitre 2**). En collaboration avec le *Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière*, la méthode a été validée sur des dossiers de patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie du sein gauche.

Corrélations entre la dose aux artères coronaires et la localisation des sténoses

Une collaboration avec l'*Institut Gustave Roussy* a également été menée, afin de préciser la dose aux artères coronaires de patients traités par radiothérapie pour un lymphome de Hodgkin médiastinal. Ces patients ont bénéficié d'un coroscanner à la *Clinique Chirurgicale Marie-Lannelongue* et 25% d'entre eux ont été diagnostiqués avec des sténoses coronariennes. Une analyse de risque avec une estimation approximative de la dose dans la région de l'ostium des artères coronaires a indiqué que cette dose accroît de façon significative le risque de sténoses coronariennes. Par conséquent, l'établissement d'une cartographie 3D détaillée des doses aux artères coronaires a été proposé, en combinant l'anatomie thoracique du patient issu du scanner de radiothérapie et l'anatomie cardiovasculaire du patient issu du coroscanner (**chapitre 3**). Une analyse de risque basée sur un découpage en segments du réseau d'artères coronaires a ensuite été réalisée.

Sensibilité de la dose aux artères coronaires en fonction de leur topologie

Lors de la planification d'une radiothérapie du sein gauche, les artères coronaires sont très rarement segmentées, excepté parfois par *a priori* anatomique. Afin de préciser l'incertitude due à une segmentation par *a priori*, la variabilité inter-topologie de la dose aux artères coronaires pour des protocoles modernes de radiothérapie du sein gauche avec et sans traitement de la chaîne mammaire interne a été évaluée. Après avoir modélisé différentes topologies d'artères coronaires issues de coroscanners dans une anatomie thoracique unique, des balistiques ont été simulées avec l'aide du service de radiothérapie du *Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière* puis la dispersion des doses aux artères coronaires ont été quantifiées (**chapitre 4**).

Écarts entre des mesures et des calculs de doses hors du champ avec le système de planification de traitement

Enfin, une analyse des limites associées aux évaluations des doses aux organes à risque en bordure de champ et dans le hors champ proche a été réalisée. Ce travail a été conduit en collaboration avec le service de radiothérapie du *Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière* en utilisant le système de planification de traitement ISOgray. Une comparaison entre des mesures par films radiochromiques dans un fantôme physique anthropomorphe et des calculs de dose du système de planification de traitement pour une irradiation du sein gauche, a été réalisée pour tenter de mettre en évidence les ordres de grandeur des incertitudes associées au calcul de dose du système de planification de traitement (**chapitre 5**).

CHAPITRE 1

Chapitre 1

INTÉRÊTS ET DÉFIS DE LA DOSIMÉTRIE CARDIOVASCULAIRE EN RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

INTRODUCTION	23
I. LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE	23
I.1. Généralités – Radiophysique et radiobiologie	23
I.2. L'évolution des appareils et de la planification de la radiothérapie	23
I.2.a. De la télécobalthérapie aux accélérateurs linéaires de particules	24
I.2.b. De la planification de traitement en 2D à celle en 3D	24
I.3. Évolution des algorithmes de calcul de dose dans les systèmes de planification de traitement	27
I.3.a. Algorithme basé sur des corrections : Clarkson	27
I.3.b. Algorithme basé sur des modèles physiques : point kernel <i>Collapsed Cone</i> (photons) ...	29
I.3.b. Algorithme Monte Carlo électrons	31
II. LES CANCERS DE LA SPHÈRE THORACIQUE	32
II.1. Le cancer du sein	32
II.1.a. Description physiopathologique	32
II.1.b. Stratégie thérapeutique et évolution des pratiques	33
II.1.c. Caractéristiques et survie de la population concernée	34
II.2. Le lymphome de Hodgkin	35
II.2.a. Description physiopathologique	35
II.2.b. Stratégie thérapeutique et évolution des pratiques	35
II.2.c. Caractéristiques et survie de la population concernée	37
III. LA TOXICITÉ CARDIOVASCULAIRE DES RADIOTHÉRAPIES THORACIQUES	37
III.1. Description du système cardiovasculaire	37
III.1.a. L'anatomie cardiovasculaire	37
III.1.b. La circulation sanguine et la vascularisation cardiaque	40
III.1.c. Les mouvements cardio-respiratoires du cœur	41
III.2. Les maladies cardiovasculaires radio-induites	41
III.2.a. Description des atteintes cardiovasculaires	41
III.2.b. L'évaluation des risques par les études épidémiologiques	43
IV. LA DOSIMÉTRIE CARDIOVASCULAIRE POUR L'ANALYSE DES RISQUES	46
IV.1. Les reconstructions dosimétriques cardiovasculaires	46
IV.1.a. À partir du volume de cœur dans le champ d'irradiation	47
IV.1.b. À partir d'un modèle de cœur paramétrique	47
IV.1.c. À partir de fantômes mathématiques anthropomorphes	48
IV.1.d. À partir d'un scanner de patiente représentative	49
IV.2. Les défis de la dosimétrie cardiovasculaire	49
IV.3. Les fantômes numériques hybrides anthropomorphes en dosimétrie	52
IV.3.a. Historique	52
IV.3.b. Leur intérêt pour la dosimétrie cardiovasculaire	54

ANNEXE 1A - ACTION DES RAYONNEMENTS IONISANTS SUR LES TISSUS HUMAINS.....	189
ANNEXE 1B - DESCRIPTION DES ACCÉLÉRATEURS LINÉAIRES MÉDICAUX	191
ANNEXE 1C - ÉVOLUTION ET PROCÉDURES DE SIMULATION DE TRAITEMENT EN RADIOTHÉRAPIE	192
ANNEXE 1D - ALGORITHMES DANS LES SYSTÈMES DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT....	193
ANNEXE 1E - RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	197
ANNEXE 1F - GÉNÉRALITÉS SUR LES TYPES D'ÉTUDE EN ÉPIDÉMIOLOGIE ET LES INDICATEURS DE RISQUES.....	198

INTRODUCTION

La radiothérapie externe (RT) tient une place importante dans la stratégie thérapeutique adoptée face au cancer puisque 19% des patients pris en charge pour un cancer en France ont été traités par RT en 2010 [INCa 2012], soit environ 174 000 patients. Parmi les effets non cancérogènes à long terme des rayonnements ionisants, les maladies cardiovasculaires sont les plus fréquentes. La communauté scientifique requiert un effort particulier des multiples acteurs de la recherche et de la clinique pour une meilleure compréhension de l'induction de telles atteintes, que ce soit à travers des études épidémiologiques, mécanistiques ou dosimétriques.

Ce chapitre introduit le principe de la radiothérapie externe ainsi que son évolution avant d'aborder les risques cardiovasculaires associés au traitement des cancers de la sphère thoracique comme le cancer du sein et le lymphome de Hodgkin. Enfin, l'état de l'art en matière de dosimétrie cardiovasculaire pour l'analyse des risques sera décrit avant d'évoquer les défis associés à une dosimétrie précise notamment aux sous-structures cardiaques et de présenter le potentiel d'outils numériques tels que les fantômes numériques hybrides.

I. LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

I.1. Généralités – Radiophysique et radiobiologie

La radiothérapie externe est une technique médicale exploitant l'interaction des rayonnements ionisants avec la matière vivante à des fins thérapeutiques, l'objectif étant de tuer les cellules cancéreuses tout en épargnant au mieux les tissus sains. Ces rayonnements ont un mécanisme d'action en 4 phases successives (Annexe 1A) : une phase physique, une phase physico-chimique, une phase cellulaire et une phase tissulaire. Ils sont délivrés de sorte à déposer une certaine dose dans un volume cible, la dose en Gray étant une énergie par unité de masse de matière ($J.kg^{-1}$). Les tissus sains à proximité du volume cible ne sont pas épargnés par les rayonnements ionisants et présentent une radiosensibilité différente selon qu'ils fonctionnent « en parallèle » ou « en série » (Annexe 1A).

I.2. L'évolution des appareils et de la planification de la radiothérapie

Suite à un diagnostic de cancer, le médecin procède à un bilan d'extension afin de localiser les régions atteintes par les cellules tumorales (tumeur primaire, éventuelle invasion lymphatique, éventuelles métastases). En fonction des résultats, la stratégie thérapeutique est adaptée et peut combiner des traitements locorégionaux (chirurgie, RT) et des traitements systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie). Lorsque la RT est justifiée, le radiothérapeute prescrit une dose (dose totale, fractionnement, étalement) en fonction des cibles tumorales à irradier et des organes à risque à protéger. C'est alors qu'entrent en jeu les radiophysiciens (ou personnes spécialisées en radio-physique médicale, PSRPM) dont le rôle est de garantir la bonne correspondance entre dose prescrite et dose délivrée tout en optimisant la dose reçue par les

tissus sains de manière à obtenir le meilleur rapport bénéfice-risque. La radioprotection des patients fait partie des obligations légales depuis 2001 [EURATOM].

I.2.a. De la télécobalthérapie aux accélérateurs linéaires de particules

Les rayonnements utilisés en RT peuvent être produits par des sources radioactives ou par des accélérateurs de particules.

De 1950 à 1980, les RT ont largement fait usage d'appareils de télécobalthérapie. Au bout du bras mécanique de ces appareils, une source de ^{60}Co scellée était placée à l'intérieur d'un coffrage en plomb ou en tungstène. Cet isotope radioactif artificiel émettant des rayonnements gamma de 1,17 MeV et 1,33 MeV lors de sa désintégration, permettait de délivrer en quelques minutes des doses élevées. Le bras mécanique permettait une rotation de la source autour de la table de traitement et un système de collimation permettait de dimensionner le faisceau de sorte à cibler la région tumorale.

Au cours de la deuxième moitié du XX^{ième} siècle, la vente des sources de ^{60}Co à des prix bas freine l'essor des accélérateurs linéaires (décrits en Annexe 1B) au sein des services de RT [Laugier 1996]. Cependant, les accélérateurs finissent par s'imposer (Tableau 1) grâce à leurs divers avantages et malgré une maintenance lourde et coûteuse. En effet, ils donnent le choix du type de particules (photons, électrons) et de l'énergie, la pénombre des faisceaux est plus étroite que celle en télécobalthérapie et ils évitent les contraintes liées aux sources radioactives (décroissance de l'activité, gestion de déchets radioactifs). Des développements considérables ont été faits depuis leur apparition, tant au niveau de l'équipement et des technologies embarquées de la machine qu'au niveau des systèmes informatiques impliqués dans la planification de traitement.

I.2.b. De la planification de traitement en 2D à celle en 3D

La planification du traitement débute par une étape de simulation physique du traitement. Les procédures de simulation de traitement en fonction des installations d'imageries sont présentées dans l'Annexe 1C. Le patient est convoqué afin d'établir la position qu'il aura durant sa RT dans une salle destinée à simuler les conditions d'irradiation. Cette position devant être reproductible d'une séance à une autre des systèmes d'immobilisation et de contention sont utilisés. Au cours de cette simulation, des données anatomiques propres au patient sont acquises afin d'établir les caractéristiques des faisceaux de traitement (« balistique ») nécessaires à la délivrance de la dose. Dans le but de pouvoir vérifier le bon positionnement du patient lors des séances de RT, des repères sont tatoués sur la peau du patient et des images 2D sont sauvegardées afin de les comparer à celles générées au moment du placement du patient dans la salle de traitement, sous forme de radiographies classique ou digitales.

Avant l'essor de la planification 3D, l'équipe médicale effectuait une planification 2D à l'aide d'un simulateur radiographique classique. Ce simulateur correspondait à un tube à rayons X placé dans un bras mécanique simulant des géométries identiques à celles des appareils de traitement. Cependant, cet appareil ne présentait pas de mâchoires contrairement aux appareils de traitement, ceci afin de pouvoir visualiser l'ensemble des organes dans la région environnant le volume cible.

Par conséquent, des fils métalliques placés dans le champ du tube à rayons X permettaient de visualiser le champ de traitement carré ou rectangulaire envisagé. Ce simulateur était généralement utilisé en mode radiographique pour l'acquisition de radiographies planaires et/ou en mode fluoroscopique pour la visualisation d'images dynamiques. Ainsi, le centrage des faisceaux, leur géométrie et leur conformation en fonction de la position du volume cible et des tissus sains environnants étaient déterminés par l'acquisition de radiographies orthogonales (antéro-postérieures et latérales) et en vue de faisceaux afin d'identifier la position de certains organes internes par rapport au champ d'irradiation (Figure 1).

Avec l'apparition de la tomodesitométrie à rayons X, plus communément appelée « scanographie CT », des simulateurs CT apparurent et permirent l'acquisition de quelques coupes CT transverses du patient montrant à la fois le contour externe et les organes internes. Le principe de la scanographie repose sur l'atténuation des rayons X par les tissus, atténuation variable selon leur densité électronique. Cette imagerie permet une visualisation 3D de l'anatomie du patient. À chaque voxel, i.e. volume parallélépipédique élémentaire de l'imagerie, est associée une Unité Hounsfield (UH) reliée à la densité électronique par une courbe de conversion et définie par la formule suivante :

$$UH = 1000 \times \frac{\mu_{\text{matériau}} - \mu_{\text{eau}}}{\mu_{\text{eau}}}$$

Où μ_x le coefficient d'atténuation linéaire du matériau dans le voxel d'intérêt (en cm^{-1}).

Avec l'avènement de la planification 3D assistée par ordinateur suite au développement de l'informatique, à l'émergence de systèmes de planification de traitement (TPS) et au perfectionnement des accélérateurs médicaux, la scanographie est devenue une imagerie incontournable dans la planification des traitements [INCa 2011], au point que les services de RT s'équipent souvent d'un scanner CT dédié. Des données anatomiques 3D sont à présent obtenues par la reconstruction d'un nombre important de coupes scanographiques. Leur importation dans le TPS, avec parfois la fusion d'images issues d'autres modalités, permet une meilleure définition des volumes cibles et des organes à risques dont la segmentation est une étape préalable à la définition de la balistique. Les faisceaux sont simulés numériquement et adaptés en fonction de la dosimétrie résultante et des contraintes de dose établies de sorte à garantir un contrôle local de la tumeur tout en épargnant au mieux les tissus sains. Les Histogrammes Dose-Volume (HDV) sont un outil privilégié pour l'évaluation dosimétrique de la planification. Ces histogrammes utilisés généralement en « cumulés » permettent de quantifier le volume (en % ou en cm^3) recevant au minimum une certaine dose (en Gy). L'objectif est d'avoir la dose la plus homogène possible sur le volume à traiter, appelée *Planning Target Volume* (PTV) et défini par [ICRU 50], tout en minimisant les doses aux organes à risque, ce qui se traduit par des HDV ressemblant schématiquement à ceux représentés Figure 2. Des recommandations en termes de contraintes de dose sur les organes à risques sont définies dans [SFRO 2007]. Les équipes médicales font au mieux pour respecter les doses de tolérance aux organes à risque tout en priorisant une bonne « couverture » dosimétrique du PTV pour assurer le contrôle tumoral. Certains centres hospitaliers définissent leurs propres contraintes dosimétriques en fonction de la localisation du cancer tout en tenant compte de ce guide et des études publiées dans la littérature. Une fois la planification validée, des radiographies sont numériquement simulées (*Digitally Reconstructed Radiographs* notés DRRs) à l'aide du TPS, notamment en vue de faisceaux (*Beam's Eye View* noté BeV), afin de fournir des repères de

Tableau 1. Évolution des installations et du personnel de la radiothérapie en France (données retranscrites de [Laugier 1996, SFRO 2013, INCa 2013b]).

	1955	1965	1975	1985	1995	2011-2012
Centres de radiothérapie	5	89	200	204	185	172
Unités de télécobalthérapie	4	102	220	223	133	0
Accélérateurs linéaires	2	3	39	94	223	446
Protonthérapie, Neutronthérapie	-	-	-	1	3	2
Total des appareils	6	105	259	318	359	449
Radiothérapeutes	(100)	(180)	270	330	480	653
Radiophysiciens	(1)	(20)	50	250	280	525



Figure 1. Exemple de dosimétrie 2D s'appuyant sur le contour externe acquis au conformateur (gauche) et de radiographies acquises lors de la simulation du traitement du sein droit (centre) avec irradiation de la chaîne mammaire interne (droite).

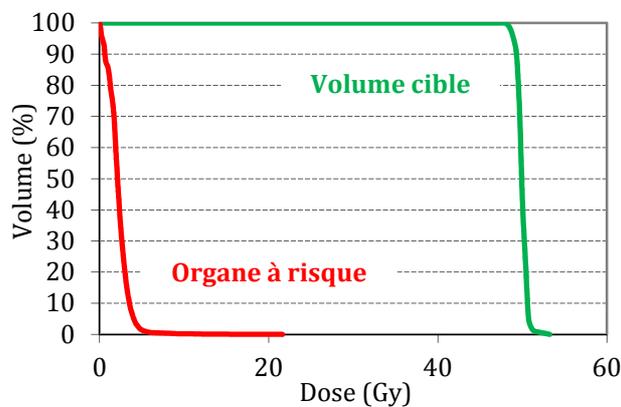


Figure 2. Exemple d'histogrammes dose-volume (HDV) pour un volume cible et un organe à risque

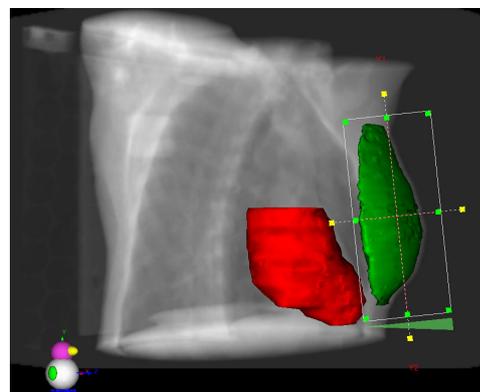


Figure 3. Exemple de vue de faisceau (beam's eye view) dans un TPS pour le traitement par RT d'un cancer du sein gauche.

positionnement lors des séances de traitement (Figure 3), en plus d'éventuels repères sur la peau du patient.

Depuis l'avènement de la planification 3D et actuellement de celle 4D intégrant le facteur temps, les techniques d'irradiation ont connu un essor considérable afin d'accroître la conformation des doses à la région tumorale tout en épargnant les tissus sains. En effet, la RT conformationnelle par modulation d'intensité est apparue (*Intensity Modulated Radiation Therapy* noté IMRT) donnant ensuite naissance à la RT délivrée sous forme d'arcs effectuant de l'IMRT (*Volumetric Modulated Arc Therapy* noté VMAT et RapidArc) ou encore la tomothérapie réalisant une IMRT hélicoïdale avec un faisceau en éventail. La notion de RT guidée par l'image (*Image-Guided Radiation Therapy* noté IGRT) est aussi née, ainsi que la RT adaptative (*Adaptative Radiation Therapy* noté ART) prenant en compte l'évolution de la tumeur au fil des séances de traitement.

I.3. Évolution des algorithmes de calcul de dose dans les systèmes de planification de traitement

Parmi les algorithmes de calcul de dose dans les systèmes de planification de traitement, 3 catégories d'algorithmes peuvent être dissociés : les algorithmes basés sur des corrections par rapport à des mesures de base dans l'eau, ceux basés sur des modèles avec des pré-calculs et ceux basés sur des simulations de la physique des particules. Sont décrits ci-après les algorithmes du TPS ISOgray utilisés pour les calculs de la dose au cœur, suivant la catégorie à laquelle ils appartiennent.

Le module de dosimétrie du TPS ISOgray propose les algorithmes de calcul de dose suivants :

- Clarkson en simple ou double décomposition et avec la possibilité de définir des structures segmentées comme hétérogénéités avec des corrections basées sur leur densité électronique avec la méthode de Batho - *Power Law*
- Point kernel (photons uniquement) : FFT convolution, *Collapsed Cone* et superposition
- Monte Carlo (électrons uniquement)

I.3.a. Algorithme basé sur des corrections : Clarkson

L'algorithme Clarkson, développé par [Clarkson 1941] et [Cunningham et al. 1972], calcule séparément les composantes primaire et diffusée de la dose avant de les additionner. Ainsi, la dose totale en un point est définie par la somme suivante :

$$D_{totale} = D_{primaire} + D_{diffusée}$$

Selon l'énergie nominale du faisceau, l'algorithme ne fera pas appel aux mêmes données dosimétriques de base pour évaluer la composante primaire et la composante diffusée.

COMPOSANTE PRIMAIRE

Rayonnement ^{60}Co et faisceaux RX d'énergie inférieure à 6 MV

La composante primaire correspond à la dose déposée par les photons lors de leur première interaction dans le milieu. La dose primaire est donc déterminée à partir de l'atténuation du faisceau primaire. Cette atténuation du faisceau primaire est évaluée à partir de l'atténuation globale du faisceau dans le milieu, caractérisée par le Rapport Tissu-Air (RTA).

Faisceaux RX d'énergie supérieure à 6 MV

Pour les photons d'énergie supérieure à 6 MV, la dose dans l'air ne peut pas être utilisée car la chambre d'ionisation devrait être équipée d'un capuchon de volume suffisant pour assurer l'équilibre électronique. Or, ce capuchon serait responsable d'une atténuation et d'une diffusion trop importante. Ainsi, la dose dans l'air est remplacée par la dose dans un mini-fantôme. L'atténuation du faisceau primaire est donc évaluée par le Rapport Tissu-Fantôme (RTF) définie à l'Annexe 1D.

COMPOSANTE DIFFUSÉE

Rayonnement ^{60}Co et faisceaux RX d'énergie inférieure à 6 MV

La composante diffusée correspond à la dose déposée par les photons ayant déjà interagit avec le milieu. La composante diffusée est déterminée à partir du Rapport Diffusé-Air (RDA) dans le cas du rayonnement ^{60}Co et des faisceaux d'énergie inférieure à 6 MV (Annexe 1D).

Faisceaux RX d'énergie supérieure à 6 MV

Pour les faisceaux d'énergie supérieure à 6MV, la formule du RDA s'appuie sur le RTF (Annexe 1D).

La composante diffusée tient compte de la forme du faisceau en découpant le volume environnant le point de calcul de la dose en N secteurs circulaires. Il existe divers degrés de découpage : le simple, le double et le triple (Annexe 1D). Dans le TPS ISOgray, seules les décompositions simple et double sont disponibles. Grâce à des tables de RDA pour divers rayons et diverses profondeurs, l'évaluation de la dose diffusée au point P à la profondeur Z se résume à sommer les contributions de chaque volume élémentaire diffusant.

Dans le TPS ISOgray, les corrections d'hétérogénéité pour l'algorithme Clarkson sont basées sur la méthode de Batho [Batho 1964] et sont dénommées *Power Law*. Ce type de correction unidimensionnelle ne tient pas compte de l'étendue de l'hétérogénéité en dehors de l'axe primaire (Annexe 1D).

Les principales limites de cette méthode de correction proviennent de l'absence de modélisation du transport des électrons secondaires, notamment dans les hétérogénéités et aux interfaces. Le rayonnement rétrodiffusé et la mise en équilibre électronique dus à la présence d'une interface entre milieux ne sont pas correctement pris en compte.

Faisceaux d'électron

Pour les faisceaux d'électrons, une « dose primaire » et une « dose diffusée » sont considérées de façon similaire au calcul de dose pour les faisceaux de photons. Cependant, d'un point de vue physique, la notion de « primaire » et de « diffusé » pour les électrons n'est pas rigoureuse. L'algorithme Clarkson, initialement créé pour les faisceaux de photons, a été adapté aux faisceaux d'électrons. La composante « primaire » fait référence à l'ensemble des électrons dont la direction est peu différente de celle des électrons issus de l'accélérateur tandis que la composante « diffusée » fait référence aux électrons dont la direction diffère significativement de celle des électrons incidents.

I.3.b. Algorithme basé sur des modèles physiques : point kernel Collapsed Cone (photons)

En dehors des algorithmes basés sur des mesures dans l'eau et des facteurs de correction, il existe des algorithmes basés sur la modélisation des phénomènes physiques fondamentaux des interactions rayonnement-matière en tenant compte de la morphologie du patient. Parmi ces algorithmes figurent les algorithmes basés sur des kernels et les codes Monte-Carlo. Seul l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* est détaillé ici.

Principe général de la convolution/superposition des kernels

Les algorithmes basés sur des kernels ont été introduits par [Mackie et al. 1988, Ahnesjö 1989, Ahnesjö 1991, Boyer et al. 1991]. Ils tiennent compte d'une part du transport d'énergie par les photons primaires et d'autre part du dépôt d'énergie par les particules secondaires. La dose en un point P est calculée en intégrant les contributions dues aux interactions à l'ensemble des points P' du milieu à l'aide de la formule suivante :

$$D(P) = \iiint TERMA(P') \times K(P - P') \times dV'$$

Le premier terme, TERMA(P') pour *Total energy Released per Mass unit*, correspond à l'énergie libérée par unité de masse par les photons primaires au point P' dans un milieu de densité $\rho(P')$. Elle est obtenue par la formule suivante :

$$TERMA(P') = \frac{\mu}{\rho}(P') \times \Psi(P')$$

Où $\left[\begin{array}{l} \frac{\mu}{\rho}(P') \text{ est le coefficient d'atténuation massique totale (en cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}) \\ \Psi(P') \text{ est la fluence énergétique primaire au point d'interaction des photons primaires (en MeV} \cdot \text{cm}^{-2}) \end{array} \right.$

Le second terme, $K(P - P')$, correspond au kernel pour un déplacement vectoriel du point P' vers le point P. À la base, les kernels sont des fonctions pré-calculées par Monte Carlo dans un milieu homogène constitué d'eau pour un faisceau mono-énergétique qui décrivent la distribution du dépôt d'énergie par unité de volume par les particules secondaires induites autour d'un site d'interaction primaire. Ils sont donc convertis en kernels poly-énergétiques par leur pondération

suyant chaque composante du spectre en énergie du faisceau, lui-même déduit de mesures de rendement.

Dans le cas d'un milieu homogène, ce calcul de dose correspond à une convolution et se résume donc à une multiplication dans l'espace de Fourier, le kernel étant considéré comme invariant dans l'espace. Cet algorithme est implémenté sous le nom de « FFT convolution » (avec FFT pour *Fast Fourier Transform*) dans le TPS ISOgray.

Dans le cas d'un milieu hétérogène, cette invariance n'est plus valide. Les kernels sont donc corrigés en fonction des densités électroniques du milieu à travers une mise à l'échelle : ils sont dilatés pour une densité électronique inférieure à 1 et compressés pour une densité électronique supérieure à 1. De même, le TERMA est adapté à l'aide de la distance radiologique évaluant l'épaisseur d'eau équivalente aux différentes épaisseurs de matériaux traversés du point de vue de l'atténuation du faisceau primaire. On parle alors de superposition de kernels. La prise en compte des hétérogénéités engendre un accroissement important des temps de calcul. Cette approche est implémentée sous le nom de « superposition » dans le TPS ISOgray.

Algorithme point kernel Collapsed Cone

[Ahnesjö 1989] a développé une approche permettant une implémentation pratique des kernels dans les TPS, permettant de réduire les temps de calcul : il s'agit du *Collapsed Cone*. Une étude réalisée à l'IRSN en 2010 [Chenaf 2010] a montré que l'algorithme *Collapsed Cone* est le plus performant en termes de prise en compte des hétérogénéités et de rapidité de calcul parmi les algorithmes point kernel implémentés dans le TPS ISOgray. Cette approche est basée sur la discrétisation angulaire des kernels se traduisant en 3D par une décomposition sous forme de cônes du volume environnant le point d'interaction (Figure 4).

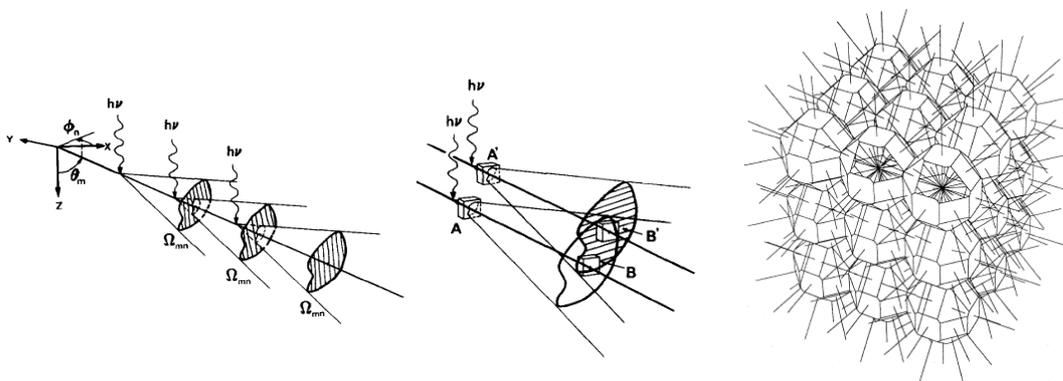


Figure 4. Illustration des cônes au point d'interaction primaire dans le principe de l'algorithme *Collapsed Cone* et du réseau d'axes des cônes [Ahnesjö 1989, Ahnesjö 1991].

Le transport et le dépôt de l'énergie au sein de ces cônes sont soumis à deux approximations :

- La première approximation considère que l'énergie est transportée et déposée uniquement sur l'axe des cônes. À proximité du point d'interaction, l'approximation est faible puisque le cône est peu dilaté. En s'éloignant du point d'interaction, l'énergie diminue et les cônes issus de divers points d'interaction se compensent (Figure 4) de sorte que les erreurs restent faibles. Au final, l'espace 4π au niveau d'un point d'interaction est divisé en un ensemble de cônes pour lesquels la considération d'un réseau d'axes

parallèles à ceux de ces cônes permet de considérer l'ensemble des voxels du volume irradié et d'accélérer les calculs.

- La seconde approximation considère que le dépôt d'énergie sur l'axe des cônes est modélisable par une fonction analytique à double exponentielle décroissante $h(r, \theta)$ définie par :

$$h(r, \theta) = \frac{A_\theta \exp(-a_\theta r) + B_\theta \exp(-b_\theta r)}{r^2}$$

Où $\left[\begin{array}{l} r \text{ est la distance par rapport au point d'interaction selon l'axe du cône} \\ A_\theta, B_\theta, a_\theta \text{ et } b_\theta \text{ sont les coefficients du kernel dépendant de l'angle solide } \theta \text{ du} \\ \text{cône, tabulés pour diverses énergies} \end{array} \right.$

La première exponentielle représente la dose primaire tandis que la seconde exponentielle représente la dose diffusée. Au final, le calcul global réalise une sommation des contributions issues de l'ensemble des directions plutôt que d'un ensemble de points.

I.3.b. Algorithme Monte Carlo électrons

Les codes Monte Carlo sont considérés comme un « gold standard » dans la dosimétrie des rayonnements puisqu'ils offrent une méthode statistique de modélisation des phénomènes fondamentaux liés aux interactions rayonnement-matière et s'affranchissent de nombreuses approximations. En effet, ils permettent de suivre les particules et leurs pertes d'énergie au fil des interactions jusqu'à ce qu'elles atteignent une énergie de coupure, on parle alors « d'histoire ». Cependant, ces codes nécessitent une modélisation fastidieuse des faisceaux et des temps de calculs importants pouvant se compter en semaines selon la complexité de la balistique et du milieu de calcul.

Dans le TPS ISOgray, un algorithme Monte Carlo est implémenté uniquement pour les électrons. Dans notre TPS ISOgray, la modélisation Monte Carlo est ajustée au moyen des mesures d'hôpitaux ayant cet algorithme pour certains de leurs accélérateurs. Les données de la bibliothèque de faisceaux contiennent des fichiers d'espace des phases (*Phase Space File* noté PSF) correspondant à un ensemble d'informations sur les particules dans un plan en sortie de la tête de l'accélérateur linéaire telles que la position, l'énergie et la direction des particules. Les paramètres de simulation de ces espaces des phases ont été ajustés par la société DOSIsoft pour chaque faisceau d'électron de sorte que les doses calculées soient ajustées sur les doses mesurées dans certaines conditions typiques. Lors des calculs dosimétriques, le module Monte Carlo électrons du TPS ISOgray permet à l'utilisateur de définir la taille de la matrice de dose (multiple de la taille des voxels), le temps de calcul maximal et le nombre maximal d'histoires. Ces calculs font appel à une courbe de conversion des unités Hounsfield en masse volumique, contrairement aux algorithmes analytiques faisant appel à une courbe de conversion des unités Hounsfield en densité électronique. À partir de ces masses volumiques, le matériau de chaque voxel est identifié afin que l'algorithme puisse identifier la composition atomique associée au voxel.

Cet algorithme Monte Carlo est implémenté en acceptant certaines approximations afin de rendre les temps de calcul raisonnables pour des applications cliniques puisqu'il s'appuie sur PENFAST,

un code Monte Carlo accéléré basé sur le code Monte Carlo conventionnel PENELOPE et développé par [Baró et al. 1995, Sempau et al. 1997]. PeNFAST condense les histoires des particules selon la technique introduite par [Berger et Seltzer 1969]. Parmi les 2 classes de simulations condensées, le Monte Carlo électron du TPS ISOgray utilise la « classe I » qui ne fait pas de distinction entre collisions faibles et fortes. En regroupant l'ensemble de ces collisions d'électrons, des approximations sur les pertes d'énergie des électrons dans le milieu d'interaction sont réalisées. Cependant, [Habib et al. 2010] rapportent des écarts dosimétriques faibles entre PENFAST et PENELOPE ou encore entre PENFAST et des mesures par chambres d'ionisation dans un fantôme d'eau avec des hétérogénéités os et poumon.

II. LES CANCERS DE LA SPHÈRE THORACIQUE

Cancer dans le monde

L'Organisation Mondiale de la Santé via le Centre International de la Recherche sur le Cancer [GLOBOCAN 2012] a recensé 14,1 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès par cancer dans le monde en 2012. Les cancers du poumon et du sein sont ceux avec l'incidence la plus importante. Le cancer du sein représente un cancer sur quatre et est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez la femme.

Cancer en France

Un rapport de l'INCa de 2013 fait état de la situation du cancer en France en 2012 [INCa 2013] et estime à 355 000 le nombre de nouveaux cas de cancer en métropole avec 200 000 hommes et 155 000 femmes. Le cancer le plus fréquent est celui de la prostate chez l'homme et du sein chez la femme. Le nombre de décès par cancer en 2012 est estimé à 148 000, dont 85 000 hommes avec le cancer du poumon en 1^{ère} position et celui de la prostate en 3^{ème} position et 63 000 femmes avec le cancer du sein en 1^{ère} position. En 2008, environ 6% de la population masculine et 5% de la population féminine de plus de 15 ans avaient déjà eu un cancer au cours de leur vie.

II.1. Le cancer du sein

II.1.a. Description physiopathologique

Le cancer du sein est une tumeur maligne atteignant la glande mammaire. Il est dit « in situ » lorsque les cellules tumorales restent localisées dans les canaux et les lobules de la glande mammaire et « infiltrant » s'il se déploie dans les tissus environnants pouvant parfois atteindre les ganglions lymphatiques de la région thoracique (chaîne mammaire interne, ganglions axillaires). L'anatomie du sein et les ganglions lymphatiques liés au sein sont représentés sur la Figure 5.

II.1.b. Stratégie thérapeutique et évolution des pratiques

Selon la taille de la tumeur, les chirurgiens procèdent soit à une tumorectomie, i.e. retrait de la tumeur uniquement, soit à une mastectomie, i.e. retrait complet de la glande mammaire. Le

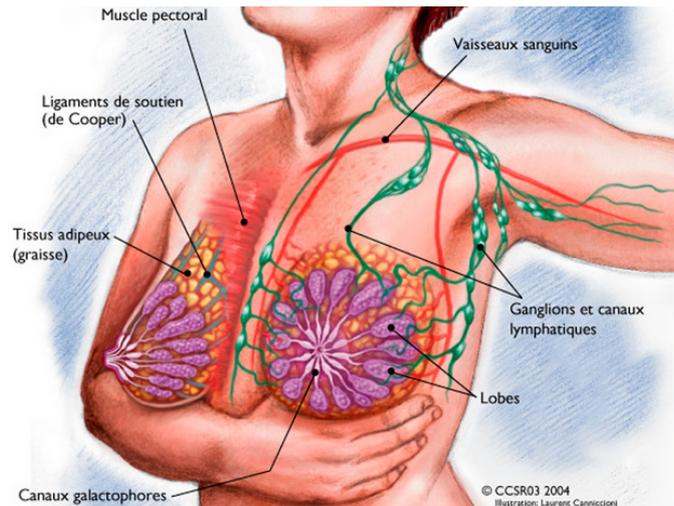


Figure 5. Anatomie du sein [WEB01].

prélèvement de ganglions au niveau de l'aisselle, appelé « curage axillaire », est fréquent en cas de cancer infiltrant afin de déterminer l'extension des cellules tumorales aux glandes lymphatiques et afin de déterminer les traitements adjuvants nécessaires à la limitation des risques de récurrence. En termes de traitements adjuvants, trois types de traitements sont prescrits, seuls ou combinés : la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. En ce qui concerne la radiothérapie, le volume cible principal est la glande mammaire (ou la paroi lorsqu'une mastectomie a eu lieu) qui est traitée par des faisceaux tangentiels avec parfois une surimpression (*boost*) au niveau du lit tumoral. Selon la taille et la position de la tumeur initiale (interne, centrale ou externe) et l'invasion des ganglions par les cellules tumorales, la balistique peut inclure des faisceaux traitant les aires ganglionnaires telles que la chaîne axillaire, la chaîne sus-claviculaire et la chaîne mammaire interne (CMI). Une prescription classique correspond à 50 Gy à la glande mammaire avec une éventuelle surimpression du lit tumoral de 10 à 16 Gy et 45 à 50 Gy sur les aires ganglionnaires. Les organes à risque pouvant être pris en compte lors de la dosimétrie sont essentiellement : le poumon ipsilatéral, le cœur (surtout lors du traitement du sein gauche), le foie (lors du traitement du sein droit), la moelle épinière, l'œsophage, le plexus brachial, le larynx et la thyroïde (en cas d'irradiation sus-claviculaire).

Le traitement de la glande mammaire par des faisceaux tangentiels rectangulaires avec filtres en coin est l'un des traitements les plus courants actuellement, malgré l'évolution des techniques de conformation évoquées précédemment. Un des protocoles de traitement du sein se développant actuellement est la RT asservie à la respiration soit en inspiration bloquée (DIBH pour *Deep Inspiration Breath Hold*) soit par *gating* respiratoire, afin d'irradier au moment où le cœur est à distance de la paroi thoracique et donc d'en réduire l'irradiation. La quête de la diminution des doses aux organes à risque, en particulier au poumon ipsilatéral et au cœur, soulève deux problématiques cliniques majeures en matière de protocole de traitement : (1) doit-on traiter la CMI ? [Hoening et al. 2007, Chen et al. 2008, Auberdiaac et al. 2011, Sardaro et al. 2012, Jagsi et Pierce 2013] si oui, dans quels cas et comment positionner et conformer les faisceaux afin de diminuer les doses aux tissus sains ? (2) doit-on irradier la glande mammaire entière ? [Acevedo-Henao et al. 2012, Njeh et al. 2012, Shah et al. n.d.] en effet, pour la question (1), la controverse est importante au vu du potentiel cardiotoxique du traitement de la CMI et du bénéfice incertain quant à l'apport pour le contrôle tumoral. Autrefois, la région de la CMI était traitée par le biais de

faisceaux tangentiels larges de photons irradiant en même temps la glande mammaire ou par un faisceau antérieur de photons jointif aux tangentiels de la glande mammaire. Cependant, l'irradiation trop importante du cœur a favorisé la dissociation des faisceaux traitant la glande mammaire et la CMI, mais aussi la combinaison de faisceaux obliques en photons et en électrons pour le traitement de la CMI. La Figure 6 illustre différents protocoles de traitement du sein et de la CMI en fonction de l'évolution des pratiques. Pour la question (2), l'irradiation non plus de la glande mammaire entière mais plutôt du lit tumoral avec une certaine marge est une approche thérapeutique assez récente. On parle alors d'irradiation partielle accélérée (*Accelerated Partial Breast Irradiation* noté APBI). Celle-ci peut-être réalisée notamment par IMRT statique ou dynamique (VMAT, tomothérapie) en percutanée, par RT intraopératoire ou par curiethérapie.

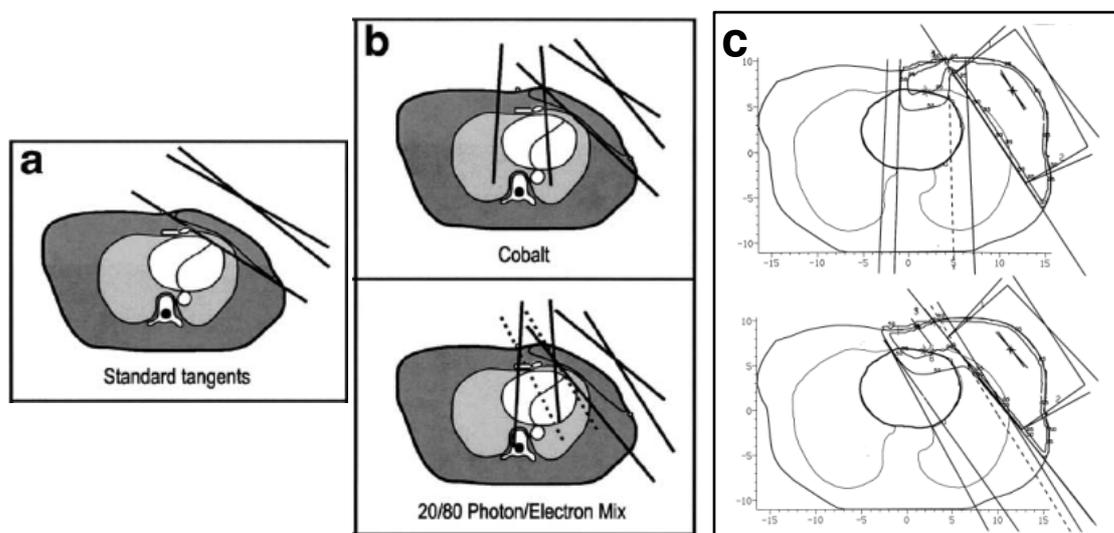


Figure 6. (a) Faisceaux tangentiels standards [Krueger et al. 2004] ; (b) en haut, faisceaux tangentiels et antérieur en télécobalthérapie ; en bas, faisceaux tangentiels et faisceaux antérieur réduit en photons et oblique en électrons respectivement pondérés à 20% et 80% de la dose prescrite à la CMI [Krueger et al. 2004] ; (c) en haut, faisceaux tangentiels et antérieur illustrant un sous-dosage dans la glande mammaire à la jonction entre les faisceaux ; en bas, faisceaux tangentiels et obliques évitant le sous-dosage à la glande mammaire et réduisant potentiellement la dose au cœur [Hurkmans et al. 2000].

II.1.c. Caractéristiques et survie de la population concernée

D'après un rapport de l'INCa de 2013 sur la situation de la RT en France en 2012 [INCa 2013], le cancer du sein concerne près d'un tiers des cancers incidents chez la femme. La Figure 7 illustre l'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge des patientes en 2012 et la met en regard de la mortalité. En 2012, l'âge médian au diagnostic est estimé à 63 ans pour le cancer du sein. Ce cancer présente un bon pronostic à long terme. La survie nette à 5 et 10 ans est respectivement de 86% et 76% pour les personnes diagnostiquées entre 1989 et 2004. À noter que seuls les cancers du sein infiltrants ont contribué à ces statistiques.

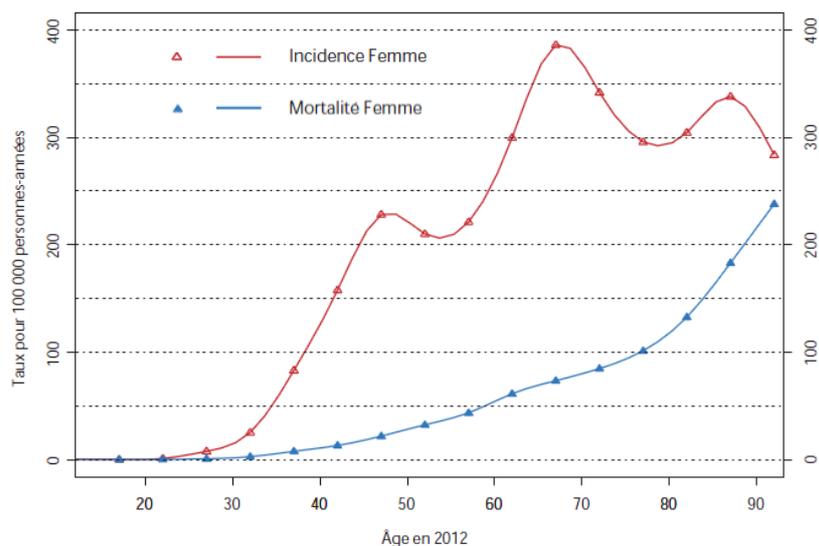


Figure 7. Incidence et mortalité par âge en 2012 du cancer du sein [Binder-Foucard et al. 2013].

II.2. Le lymphome de Hodgkin

II.2.a. Description physiopathologique

Le lymphome de Hodgkin [Küppers et Hansmann 2005] est diagnostiqué anatomo-pathologiquement à l'aide d'une biopsie. Il se caractérise par l'infiltration de cellules de Reed-Sternberg [Reed 1902, Farrell et Jarrett 2011] dans un tissu lymphoïde inflammatoire.

II.2.b. Stratégie thérapeutique et évolution des pratiques

Le tissu lymphoïde étant très étendu au sein du corps humain, la réalisation d'un bilan d'extension est capitale pour la caractérisation du stade du cancer. Celui-ci est effectué à l'aide d'une scanographie CT et d'une imagerie TEP-FDG. La stratégie thérapeutique est initialement basée sur la chimiothérapie avec un nombre de cycles dépendant du stade du cancer. Ensuite, une RT est potentiellement prescrite avec une dose dépendant de la réponse à la chimiothérapie et allant de 30 à 40 Gy. L'étendue de la région traitée par RT est variable selon l'étendue des cellules tumorales au sein du tissu lymphoïde : on peut distinguer les atteintes sus-diaphragmatiques (aires médiastinale, axillaire et cervicale) de celles sous-diaphragmatiques (aires abdominale et pelvienne), les premières étant les plus fréquentes (Figure 8). Par conséquent, les organes à risque pouvant être considérés sont potentiellement nombreux : l'encéphale, le cristallin, la moelle épinière, la thyroïde, le poumon sain, le cœur, le foie, les reins ou encore les gonades.

Dans le cas du traitement du lymphome de Hodgkin, la RT fut au début délivrée par des faisceaux antérieurs collimatés, avec des caches afin de protéger notamment les poumons et la thyroïde (Figure 8). Elle a ensuite évolué vers la réalisation de faisceaux antéro-postérieur et postéro-antérieur avec potentiellement l'ajout d'un cache cardiaque au-delà d'une certaine dose délivrée dans la région médiastinale, typiquement 30 Gy. La RT du lymphome de Hodgkin est aujourd'hui délivrée classiquement sous forme de faisceaux antéro-postérieur et postéro-antérieur avec une

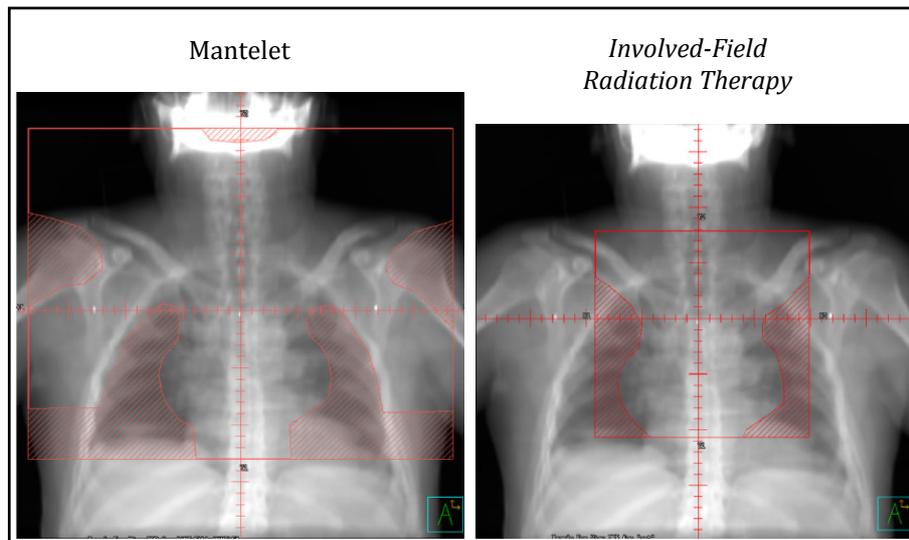
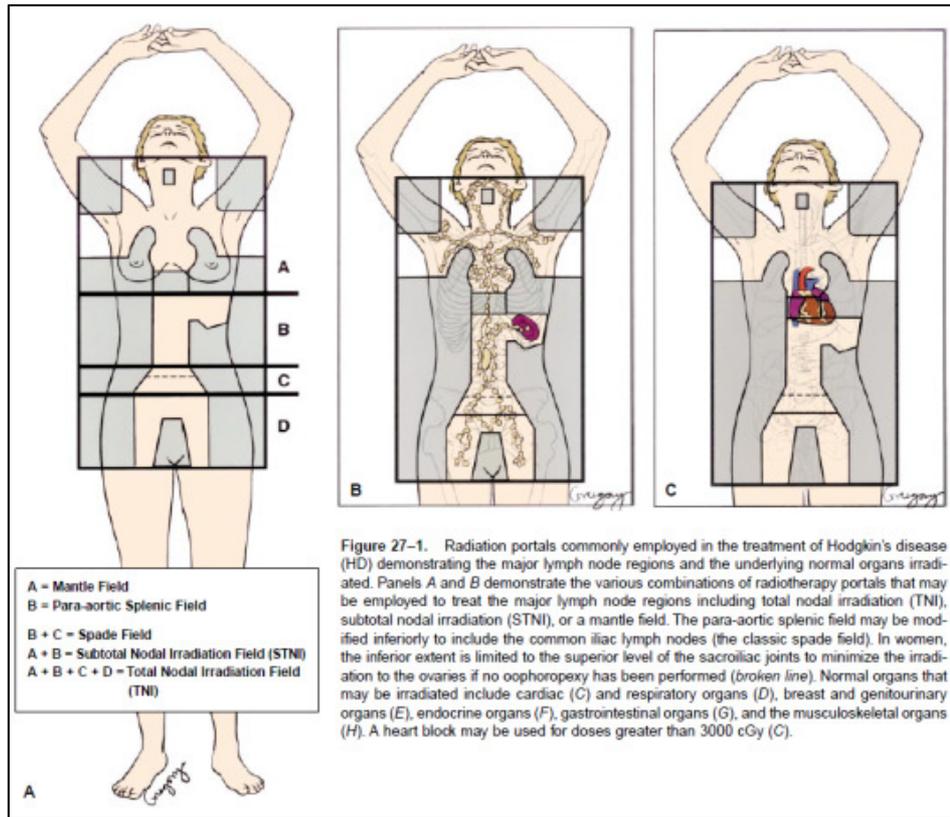


Figure 8. En haut, dessin schématique des régions cibles dans la radiothérapie du lymphome de Hodgkin [Grossbard 2002]; en bas, comparaison de la conformation du mantelet à une conformation pour une *Involved-Field Radiation Therapy* [Hodgson 2011].

conformation réalisée à l'aide de caches en cerrobend ou du collimateur multi-lame ou parfois sous forme de faisceaux obliques avec des filtres en coin. L'irradiation du mantelet est au fil du temps remplacé par une irradiation restreinte en termes de taille de champ et de dose prescrite (*Involved-Field Radiation Therapy* ou *Involved-Node Radiation Therapy*) [Hodgson 2011] (Figure 8). Tout comme dans le cas du traitement du cancer du sein, la RT est parfois asservie à la respiration et peut reposer sur de l'IMRT statique ou dynamique.

II.2.c. Caractéristiques et survie de la population concernée

Les hémopathies malignes, en particulier le lymphome de Hodgkin, ont un taux d'incidence beaucoup plus restreint que le cancer du sein. Le lymphome de Hodgkin représenterait moins d'1% des cas de cancers et environ 10% des cas de lymphomes [Morton et al. 2007, Belot et al. 2008], le plus fréquent étant le lymphome de Hodgkin classique. La courbe d'incidence par âge du lymphome de Hodgkin classique est bimodale avec un premier pic entre 15 et 35 ans et un second pic entre 70 et 90 ans (Figure 9). Depuis 1995, cette incidence est en augmentation chez les personnes de 15 à 35 ans. En 2012, 55% des incidences du lymphome de Hodgkin classique concernait des hommes. Ce cancer présente un bon pronostic puisque pour la période 2001-2004, la survie nette à 5 ans du lymphome de Hodgkin classique est estimée à 81 % [Monnereau et al. 2013a].

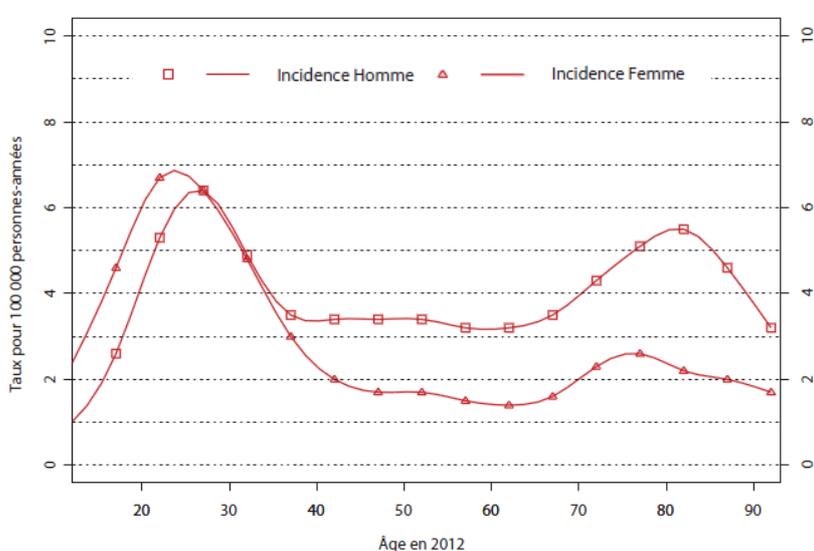


Figure 9. Incidence par âge en 2012 du lymphome de Hodgkin classique [Monnereau et al. 2013b].

III. LA TOXICITÉ CARDIOVASCULAIRE DES RADIOTHÉRAPIES THORACIQUES

III.1. Description du système cardiovasculaire

III.1.a. L'anatomie cardiovasculaire

Le cœur est un organe vital agissant tel une pompe afin d'assurer la distribution du sang à travers l'organisme. Il est situé dans le médiastin antérieur entre les poumons, le sternum et l'œsophage et repose sur le diaphragme. Il est contenu dans une poche appelée péricarde, constituée de 2 feuillets, pariétal et viscéral, séparés par quelques millilitres de liquide péricardique. Il est souvent décrit en forme de pyramide pointant vers le côté inférieur gauche du médiastin antérieur, la pointe constituant l'apex du cœur (Figure 10).

Le cœur est un organe musculaire creux composé de 4 cavités, les 2 oreillettes et les 2 ventricules. Il est divisé en une partie droite et une partie gauche séparées par une cloison appelée septum. L'oreillette et le ventricule droits communiquent par l'orifice tricuspïdien tandis que l'oreillette et le ventricule gauche communiquent par l'orifice mitral. Chaque orifice présente une valve afin d'éviter les reflux sanguins lors des contractions cardiaques. Les parois interne et externe du myocarde sont respectivement recouvertes par l'endocarde et l'épicarde.

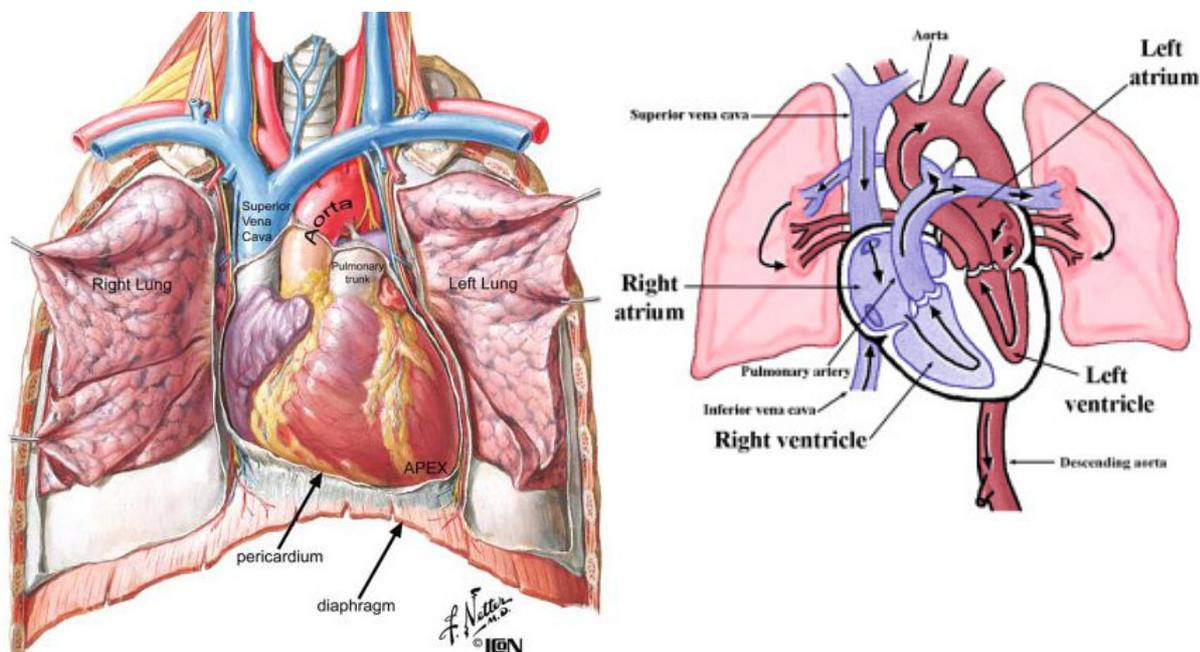


Figure 10. Illustration de la localisation du cœur dans le thorax (gauche) et du sens de la circulation sanguine [Netter et Colacino 1989, Iaizzo 2009].

Des artères et des veines coronariennes permettent la vascularisation du myocarde (Figure 11). L'artère inter-ventriculaire (IVA), passant dans le sillon inter-ventriculaire, donne naissance à des artères diagonales et septales. L'artère circonflexe (CX), passant dans le sillon auriculo-ventriculaire gauche, donne naissance à des artères marginales. La coronaire droite (D), passant par le sillon auriculo-ventriculaire droit, donne naissance à des artères atriales, ventriculaires antérieures, marginale droite et septales postérieures, et se divise dans la partie inférieure du cœur en une artère inter-ventriculaire postérieure et une artère rétro-ventriculaire gauche. Les veines coronariennes assurant le drainage du sang sont essentiellement des veines rejoignant le sinus coronarien débouchant dans l'oreillette droite, avec les grande, moyenne et petite veines ainsi que celles oblique de l'oreillette gauche et postérieure du ventricule gauche. Cependant, certaines veines antérieures aboutissent directement dans l'oreillette droite.

Chaque artère coronaire est divisible en segments (Figure 12). L'artère coronaire gauche présente un premier segment, le tronc commun (TC), avant de se diviser en 2 artères : l'IVA et la CX. L'IVA est divisible en 3 segments : l'IVA proximale, l'IVA moyenne/médiane et l'IVA distale. La CX est divisible en 2 segments : la CX proximale et la CX distale. L'artère coronaire droite (D) est divisible en 3 segments : la D proximale, la D moyenne/médiane et la D distale.

La paroi des artères coronariennes est formée de trois tuniques : interne, moyenne et externe. La tunique interne, dénommée intima, est constituée d'un endothélium, d'un tissu conjonctif et d'une

limitante élastique interne. La tunique moyenne, dénommée média, est constituée d'une couche de cellules musculaires lisses et d'une limitante élastique externe. La tunique externe, dénommée adventice, est constituée d'un tissu conjonctif et de fibres musculaires. La paroi des veines coronariennes est semblable à celle des artères mais ne présente pas de limitante élastique.

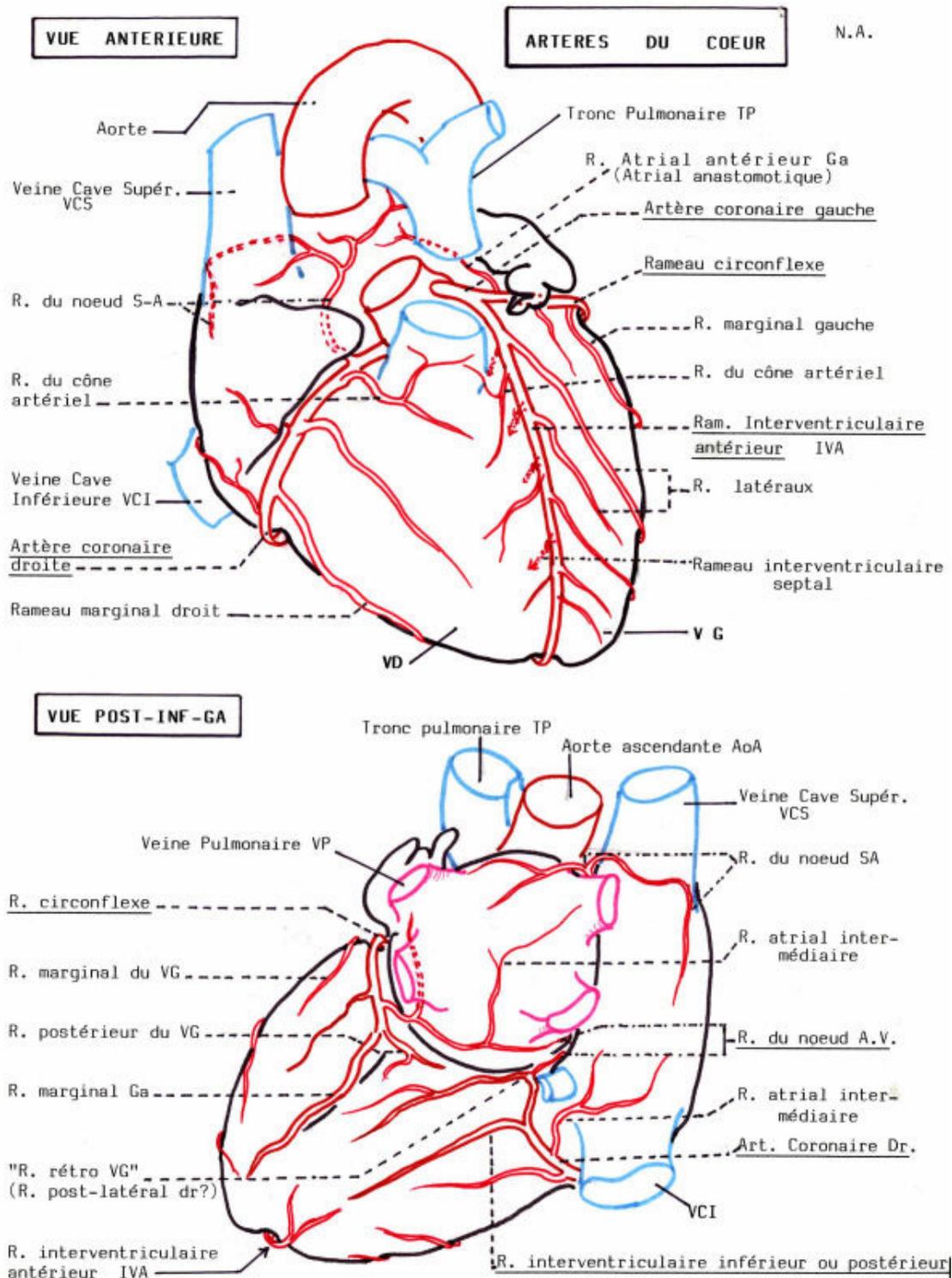


Figure 11. Anatomie cardiovasculaire avec le réseau d'artères coronaires [WEB02].

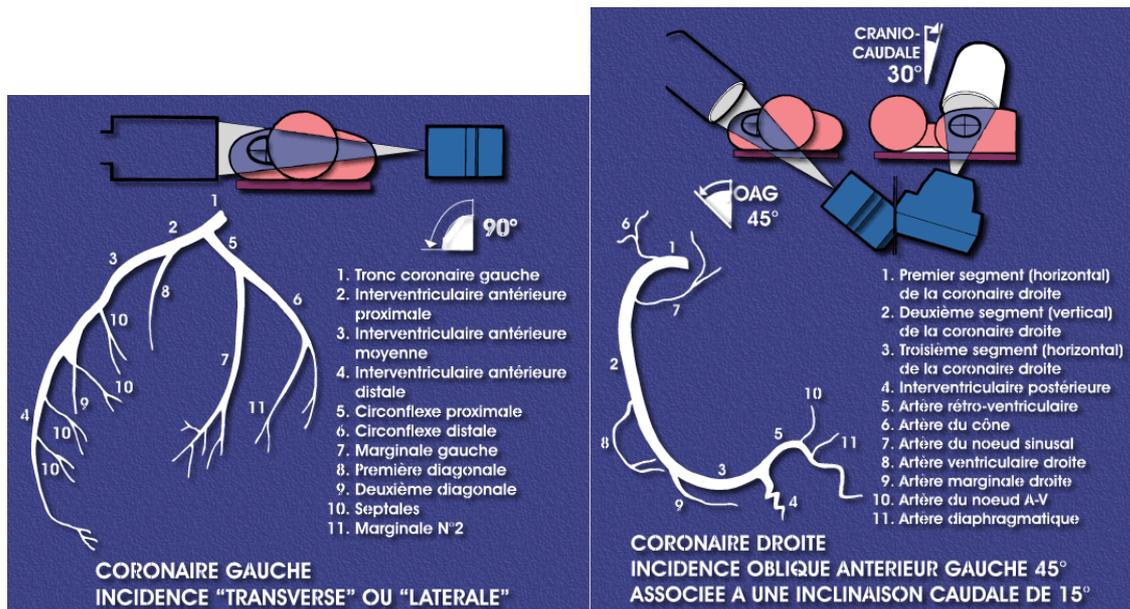


Figure 12. Artères coronaires gauche et droite avec l'indication des différents segments d'artère coronaire [WEB03].

III.1.b. La circulation sanguine et la vascularisation cardiaque

Le cœur assure la circulation systémique et la circulation pulmonaire nécessaires aux transferts de ressources et de déchets. Les artères sont les vaisseaux acheminant le sang du cœur vers les vaisseaux afférents irrigant les divers tissus de l'organisme tandis que les veines sont les vaisseaux efférents acheminant le sang des tissus vers le cœur. Le sang veineux parvient à l'oreillette droite du cœur par le biais des veines caves. Il est ensuite transféré dans le ventricule droit après avoir traversé l'orifice tricuspide avant d'être acheminé vers les poumons par l'artère pulmonaire. Au sein des poumons, le sang se décharge alors du dioxyde de carbone et se recharge en dioxygène. Il est ensuite drainé vers l'oreillette gauche du cœur par les veines pulmonaires avant d'être transféré à travers l'orifice mitral dans le ventricule gauche dont la contraction propulse le sang dans l'aorte afin de le distribuer à l'organisme tout entier.

Le muscle cardiaque présente sa propre circulation artérielle et veineuse systémique, la circulation coronarienne. Les différentes ramifications des coronaires gauche et droite, constituant la macro-vascularisation, se situent principalement dans l'épicarde et donnent naissance à un riche réseau de capillaires dans le myocarde, constituant la micro-vascularisation. L'IVA vascularise la paroi antérieure du ventricule gauche et le septum inter-ventriculaire. La CX vascularise l'oreillette gauche et la paroi postéro-latérale du ventricule gauche. La D vascularise l'oreillette droite, le ventricule droit, la partie inférieure du ventricule gauche et une partie inférieure du septum inter-ventriculaire. La distribution du sang au myocarde par les 3 artères principales est dite « terminale » en raison de l'absence de liaison artérielle entre les vaisseaux, ce qui empêche une circulation de suppléance suffisante en cas d'obstruction d'une des artères.

III.1.c. Les mouvements cardio-respiratoires du cœur

L'activité électrique périodique générée par le tissu nodal et conducteur intra-pariétal engendre des contractions et relaxations cycliques des oreillettes et ventricules, à l'origine de la notion de cycle cardiaque. Un cycle cardiaque correspond à la succession d'une systole (contraction) et d'une diastole (relaxation) ventriculaires qui s'effectuent de façon synchrone entre le cœur gauche et le cœur droit et provoquent l'éjection et le remplissage sanguins du cœur. Au cours du cycle cardiaque, la contraction systolique limite la circulation coronarienne, ce qui explique qu'elle s'effectue surtout en diastole. Le remplissage de la coronaire gauche est diastolique et celui de la coronaire droite est à la fois systolique et diastolique.

Le cœur repose sur le muscle séparant la cavité thoracique de la cavité abdominale, appelé « diaphragme ». Ce muscle tient une place centrale dans le mécanisme de la respiration. Les déplacements du diaphragme au cours d'une respiration normale sont évalués à environ 2-3 cm dans la direction tête-pied [Cerviño et al. 2009]. Par conséquent, une partie des mouvements cardiaques est induite par la respiration.

III.2. Les maladies cardiovasculaires radio-induites

C'est en 1897 que des maladies cardiaques supposées induites par des rayons X, essentiellement des troubles du rythme, sont relatées pour la première fois [Seguy et Quénié 1897]. Avant les années 1960, le cœur est considéré comme un organe relativement radio-résistant, les complications cardiaques étant décrites comme rares et souvent peu sévères [Sabrazès et Rivière 1897, Coutard et Lavedan 1922, Desjardins 1932, Leach 1943, Vaeth et al. 1961]. Cependant, l'accumulation de cas cliniques, les expérimentations animales ainsi que l'émergence progressive de plusieurs études ayant effectué un suivi à long terme de patients exposés à des rayonnements ont permis une prise de conscience quant à la sous-estimation des effets cardiovasculaires radio-induits (Annexe 1e), d'autant plus que le contrôle tumoral et la survie du patient au cancer primaire s'est accrue grâce à la RT et autres thérapies adjuvantes [EBCTCG 2000, Vinh-Hung et Verschraegen 2004, Horner et al. 2009, Jemal et al. 2009].

III.2.a. Description des atteintes cardiovasculaires

Parmi les effets non cancérogènes, les maladies cardiovasculaires supposées radio-induites sont la principale cause de décès chez les patients traités par RT dans la région thoracique [Henry-Amar et al. 1990, Aleman 2003, Boice 2007, Carver et al. 2007, Reulen et al. 2010]. Le cœur étant un organe constitué de plusieurs sous-structures aux fonctions et radiosensibilités différentes, diverses atteintes cardiovasculaires décrites par plusieurs auteurs [Selwyn 1983, Stewart et al. 1995, Adams et al. 2003, Heidenreich et al. 2003, Gagliardi et al. 2010, Galper et al. 2011] peuvent être potentiellement radio-induites de façon soit précoce (dans les 6 mois après la RT) soit tardive :

- Des inflammations du péricarde, appelées « péricardites » [Greenwood et al. 1974, Mill et al. 1984, Cameron et al. 1987] ;
- Des atteintes du myocarde telles que la fibrose [Lipshultz et Sallan 1993] ;
- Des atteintes au niveau macro-vasculaire avec l'accélération de la formation d'athérosclérose sur les artères coronaires ou au niveau micro-vasculaire avec une

diminution de la densité de capillaires, pouvant conduire à l'ischémie myocardique voire à l'infarctus du myocarde [Kopelson et Herwig 1978, Brosius et al. 1981, Boivin et Hutchison 1982, Annest et al. 1983, Corn et al. 1990, Cosset et al. 1991, Hancock et al. 1993, Hancock 1993b, Stewart et al. 1995] ;

- Des congestions cardiaques correspondant à une difficulté du cœur à pomper le sang [Mulrooney et al. 2009] ;
- Des valvulopathies dues à de la fibrose ou à des calcifications au niveau des valves cardiaques [Heidenreich et al. 2003, Adams 2004, Cella et al. 2013] ;
- Des atteintes du tissu nodal responsables d'arythmies ou de troubles de la conduction [Slama et al. 1991].

La cardiotoxicité de la RT est une problématique majeure en raison notamment de l'aspect définitif et irréversible de certaines atteintes pouvant significativement dégrader la qualité de vie des survivants du cancer. La gravité des atteintes cardiovasculaires est variable selon le rôle physiologique des sous-structures lésées. L'athérosclérose, en particulier, présente un risque important de décès du patient puisqu'elle peut être à l'origine d'un défaut d'irrigation d'une partie du myocarde, appelé « ischémie myocardique » [Bonnet 2005]. Cette ischémie est parfois asymptomatique, on parle alors d'une « ischémie myocardique silencieuse », mais elle peut aussi se manifester par une douleur thoracique. Selon la sévérité, cela sera symptomatique d'une angine de poitrine (« souffrance » de cellules myocardiques) ou d'un infarctus du myocarde (nécrose de cellules myocardiques). La survenue tardive de ces événements rend difficile leur corrélation avec un antécédent d'irradiation thoracique, d'autant plus que leur fréquence au sein de la population générale est importante selon l'Organisation Mondiale de la Santé [WEB04] et [Murray et Lopez 1997, Murray et Lopez 1997b].

L'athérosclérose, de manière générale, se caractérise par la formation d'une plaque sur la paroi des artères, appelée « athérome » (Figure 13). Sa formation débute par l'accumulation de lipoprotéines (cholestérol LDL) dans l'intima formant un centre lipidique. Ces lipoprotéines subissant des oxydations sont responsables de dysfonctions de l'endothélium induisant une inflammation locale favorisant la croissance de la plaque. Des cellules musculaires lisses migrent de la media vers l'endothélium au niveau de la plaque et forment une chape fibreuse stabilisant la plaque d'athérome. L'évolution de cette plaque va entraîner un rétrécissement de la lumière artérielle de plus en plus important. On parle alors de « sténose » avec un degré de sévérité qui est lié au degré du rétrécissement. Une fragilisation de la chape fibreuse ou une accumulation trop importante de lipides peuvent provoquer une rupture de la plaque d'athérome et aboutir à une occlusion artérielle ou une embolie à distance [Bonnet 2005, WEB05].

La forme radio-induite ne semble pas se distinguer d'un point de vue clinique et histologique de la forme « spontanée » [Darby et al. 2010] mais cela reste encore à l'étude. [Adams et al. 2003] indiquent que la distinction histologique entre les deux formes demeure difficile, bien que la localisation des plaques et la présence de tissus fibreux à la place de cellules musculaires lisses suggèrent une atteinte radio-induite. De plus, des différences histologiques sont notifiées même entre plaques d'athérosclérose supposées radio-induites : [McReynolds et al. 1976, Brosius et al. 1981] ont mis en évidence la présence importante de tissus fibreux au niveau de la plaque avec un centre lipidique minime, alors que [Veinot 1996] évoquent un centre lipidique tout aussi important que les tissus fibreux.

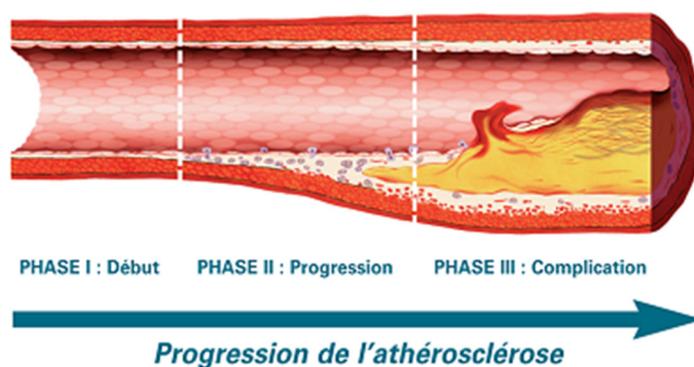


Figure 13. Représentation de la progression de l'athérosclérose [WEB06].

III.2.b. L'évaluation des risques par les études épidémiologiques

De nombreuses radiothérapies de la sphère thoracique sont évoquées comme cardiotoxiques [Steingart et al. 2013]. Le cancer du sein et le lymphome de Hodgkin font partie des cancers de prédilection pour la constitution d'études de cohortes ou cas-témoins afin d'évaluer les risques d'atteintes cardiovasculaires [Gagliardi et al. 1996, Eriksson et al. 2000]. En effet, l'incidence de ces atteintes étant relatée pour des périodes allant de 3 à 30 ans après la RT [McEniery et al. 1987] et montrant un risque accru 10 ans après la RT [Hancock 1993b, Aleman 2003, Clarke et al. 2005, Hoening et al. 2007, Swerdlow et al. 2007, Mulrooney et al. 2009, Gagliardi et al. 2010, Castellino et al. 2011], un suivi à long terme des patients est nécessaire. Le lymphome de Hodgkin est l'un des cancers les plus fréquents chez les jeunes adultes [Boice 2007, Wethal et al. 2009] permettant de réaliser des suivis à très long terme. Par ailleurs, le cancer du sein étant le cancer le plus fréquent chez les femmes, cette population permet de disposer d'effectifs importants dans l'évaluation des risques.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé [WEB04], les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès dans le monde. Les facteurs de risque associés à l'apparition de maladies cardiovasculaires, en particulier d'atteintes coronariennes, sont donc multiples [King et al. 1996, Glanzmann et al. 1998, Adams et al. 2003] expliquant la nécessité d'effectuer des études multivariées. Parmi les facteurs de risque, la littérature distingue ceux liés à la thérapie comme le temps entre la RT et le diagnostic d'atteinte, la dose totale délivrée, la dose par fraction, le volume de cœur exposé, la dose au cœur et aux sous-structures, la chimiothérapie concomitante, de ceux propres au patient comme l'âge, le sexe, l'hypercholestérolémie, l'hypertension, le diabète, la consommation de tabac, la surcharge pondérale ou encore les antécédents familiaux et les facteurs génétiques [Senkus-Konefka et Jassem 2007, Carver et al. 2007, Schaffer et al. n.d.].

Dans le cadre du cancer du sein, la RT du sein gauche s'avère plus à risque d'un point de vue des atteintes cardiovasculaires que celle du sein droit [Giordano et al. 2005, Darby et al. 2005, Correa et al. 2007, Bouillon et al. 2011, Henson et al. 2013]. En effet, le cœur étant situé dans la partie antérieure gauche du thorax, il est susceptible de recevoir en moyenne des doses plus élevées dans le cadre du traitement du sein gauche que du sein droit [Bouillon et al. 2011]. De surcroît, l'irradiation de la CMI présente un haut potentiel cardiotoxique [Harris et al. 2006, Correa et al. 2007, Hoening et al. 2007, Nilsson et al. 2009] à l'origine de la controverse expliquée

précédemment. Que ce soit avec les anciens faisceaux antérieurs de photons ou avec les faisceaux obliques photons-électrons actuels, le traitement de la CMI délivre une dose importante au cœur et potentiellement aux coronaires [Taylor et al. 2007, Chargari et al. 2010]. Dans le cadre du lymphome de Hodgkin, la RT médiastinale est associée à un risque élevé d'atteintes cardiovasculaires [Henry-Amar et al. 1990, Cosset et al. 1991, Boivin et al. 1992, Hancock et al. 1993, Mauch et al. 1995, Lee et al. 2000], à nouveau en raison de la position du cœur par rapport aux faisceaux engendrant des doses élevées au cœur.

Diverses approches existent en épidémiologie pour évaluer les risques (Annexe 1F). Dans la littérature, diverses estimations du risque de décès d'origine cardiaque sont rapportées. Cependant, la comparaison entre études est difficile en raison de différences en termes d'analyse statistique, de caractéristiques de cohorte (co-facteurs de risques cardiovasculaires), d'époques de traitement (évolution de la RT) et du type d'atteintes cardiaques (infarctus du myocarde, cardiomyopathies, coronaropathies, etc). Cependant, des ordres de grandeur peuvent être identifiés. Le risque de décès d'origine cardiovasculaire semble être multiplié par un facteur entre 1 et 3 pour la RT du sein gauche par rapport à la RT du sein droit ou à l'absence de RT [Rutqvist et al. 1992, Paszat et al. 1999, Adams et al. 2003, Clarke et al. 2005, Giordano et al. 2005, Darby et al. 2005, Hooning et al. 2006, Hooning et al. 2007, Demirci et al. 2009, Bouillon et al. 2011] et entre 2 et 30 pour la RT du lymphome de Hodgkin par rapport à un groupe contrôle de patients ayant eu une RT ou à la population générale [Henry-Amar et al. 1990, Tarbell et al. 1990, Boivin et al. 1992, Hancock 1993b, Hancock et al. 1993, Hoppe 1997, Glanzmann et al. 1998, Reinders et al. 1999, Ng et al. 2002, Aleman 2003, Adams et al. 2003, Swerdlow et al. 2007, Castellino et al. 2011]. Ces données doivent cependant être considérées en tenant compte des caractéristiques de la cohorte dont elles sont issues, notamment vis-à-vis de l'âge des patients au moment du traitement, un âge faible accroissant particulièrement le risque [Boivin et al. 1992, Hancock et al. 1993, Aleman 2003]. Parmi les différentes atteintes cardiovasculaires, les atteintes coronariennes et les ischémies myocardiques sont les principales causes de mortalité cardiaque post-radique [Hancock 1993b, Aleman et al. 2007, Gagliardi et al. 2010, Mège et al. 2011]. [Hull et al. 2003] indiquent que parmi leurs patients ayant eu une RT pour un lymphome de Hodgkin, le risque relatif de nécessité d'un pontage coronarien par rapport à la population générale est évalué à 1,63. Dans [Galper et al. 2011], il est évalué à 3,2 pour les pontages coronariens et 1,6 pour les angioplasties coronariennes.

La mise en évidence d'effets cardiovasculaires dépendant de la dose de rayonnement a été initiée par des études expérimentales [Davis 1924, Hartman et al. 1927]. Depuis la publication d'études convaincantes quant à l'apparition d'atteintes cardiovasculaire suite à une RT thoracique, la relation dose-effet associée à ces atteintes présente un grand intérêt pour la communauté scientifique. Le risque d'atteintes cardiovasculaires est rapporté comme étant significativement accru avec une dose délivrée dans la région médiastinale supérieure à 30 Gy [Hancock 1993b], ou encore avec une dose au cœur supérieure à 35 Gy [Brosius et al. 1981, Mulrooney et al. 2009] (Figure 14) et parfois même dès 5 Gy [Tukenova et al. 2010]. Dans [NCRP 170], un modèle de probabilité de complications cardiovasculaires (modèle NTCP, *Normal Tissue Complication Probability*) en fonction de la dose moyenne au cœur est rapporté. Il est issu des travaux de [Gagliardi et al. 1996] et [Eriksson et al. 2000] basés sur des RT du sein et du lymphome de Hodgkin (Figure 15). Récemment, une étude a évalué le risque d'ischémie myocardique en fonction de la dose moyenne reçue par le cœur suite à une RT du sein sur la base de 2168 dossiers de patientes traitées en Suède et au Danemark entre 1958 et 2001 [Darby et al. 2013] : le risque

d'événement coronarien majeur (infarctus du myocarde, revascularisation coronarienne, mort des suites d'une ischémie myocardique) apparaît accru linéairement de 7,4% par Gray additionnel (IC 95% : 2,9% à 14,5% ; $p < 0,001$).

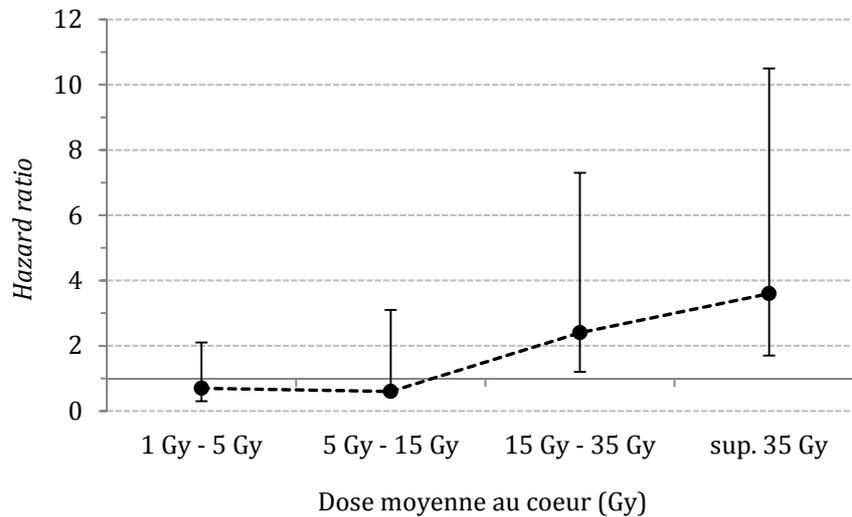


Figure 14. Évaluation du risque (*hazard ratio*) de décès par un infarctus du myocarde en fonction de la dose moyenne au cœur (Gy) (adapté de [Mulrooney et al. 2009]).

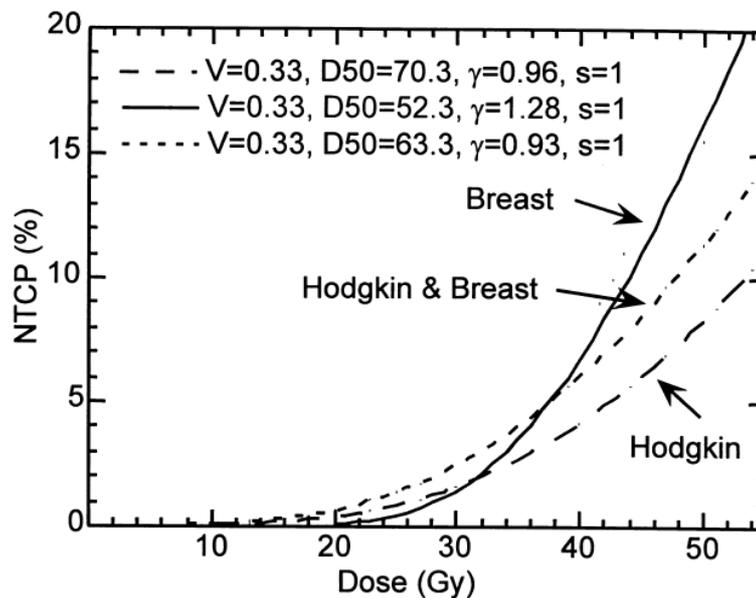


Figure 15. Courbes estimant l'excès de mortalité cardiaque en fonction de la dose au cœur (Gy) à partir des données de cohortes ayant eu une radiothérapie du sein (*breast*), une radiothérapie du lymphome de Hodgkin ainsi qu'à partir de la combinaison des données issues de ces deux cohortes (*Hodgkin & Breast*) [Eriksson et al. 2000].

Depuis la mise en évidence de la radiosensibilité cardiovasculaire, les techniques et protocoles d'irradiation se sont améliorés en vue de diminuer les doses cardiovasculaires et par conséquent la fréquence des atteintes cardiovasculaires. L'évaluation des risques de morbidité ou mortalité cardiaque suite à une RT thoracique doit donc tenir compte de l'évolution des protocoles de traitement qui a eu lieu durant le XXème siècle [Carver et al. 2007, Albini et al. 2010, Darby et al. 2010], grâce notamment à l'apparition de la planification de traitement 3D, à la modification de la conformation des champs d'irradiation, ainsi qu'aux essais cliniques montrant la possibilité de diminuer la dose par fraction et parfois même la dose totale prescrite. [Giordano et al. 2005] montrent que le risque de décès par ischémie myocardique après une RT du sein a diminué entre 1973 et 1979 aux États-Unis. Ceci est plus ou moins cohérent avec les résultats du passage en revue de la littérature par [Demirci et al. 2009] comparant la cardiotoxicité de la RT du sein avant 1980 et après 1980. Pour la RT du lymphome de Hodgkin, [Boivin et al. 1992] ont montré que le risque relatif de décès en raison d'un infarctus du myocarde est passé de 6,33 pour des patients traités entre 1940 et 1966 à 1,97 pour ceux traités entre 1967 et 1985 ; mais cette différence n'est pas ressortie comme statistiquement significative. [Hancock 1993b], quant à eux, indiquent que ce risque de décès en raison d'un infarctus du myocarde n'a pas diminué entre 1960 et 1991, contrairement au risque de décès attribuable à d'autres atteintes cardiaques. Depuis quelques années, les innovations techniques se sont fortement accrues permettant d'augmenter la protection des organes à risque tout en maintenant ou accroissant la dose au volume cible, en améliorant le ciblage des zones tumorales grâce notamment à des imageries fonctionnelles (IRMf, TEP). Cependant, les risques d'atteintes cardiovasculaires avec ces nouvelles techniques ou protocoles ne seront évaluables qu'après un certain laps de temps étant donné leur manifestation généralement tardive. En effet, [Jaworski et al. 2013] émettent l'hypothèse que les RT contemporaines pourraient ne faire que retarder l'incidence des atteintes cardiovasculaires. Le suivi à long terme des patients est donc capital pour l'évaluation des risques cardiovasculaires. La communauté internationale recommande que le suivi cardiovasculaire des patients traités par RT dans la région thoracique soit fait à travers la collaboration des oncologues et des cardiologues [Bovelli et al. 2010, Lancellotti et al. 2013].

IV. LA DOSIMETRIE CARDIOVASCULAIRE POUR L'ANALYSE DES RISQUES

IV.1. Les reconstructions dosimétriques cardiovasculaires

À ce jour, les études qui se sont intéressées à la relation dose-effet pour les atteintes cardiovasculaires ont effectué des reconstructions dosimétriques à partir de dossiers médicaux anciens en raison de la manifestation tardive des atteintes cardiovasculaires d'intérêt. Dans ces dossiers, les informations anatomiques se limitent à celles issues de radiographies et d'un ou quelques contours au simulateur. Par conséquent, diverses approches ont été adoptées pour effectuer une estimation de la dose reçue au niveau du cœur et la relier à l'incidence d'atteintes cardiovasculaires.

Il est à noter que certaines études se sont appuyées sur la dose prescrite par le radiothérapeute à la région cible [Hancock 1993b, Paszat et al. 2007], la dose reçue au milieu du médiastin [Reinders et al. 1999, Hull et al. 2003] ou encore la dose au niveau du premier tiers de l'épaisseur du patient

dans la coupe axiale à hauteur du diaphragme [Glanzmann et al. 1994] comme substitut à la dose au cœur pour l'évaluation d'un effet de la dose sur le risque d'atteintes cardiovasculaires après une RT du lymphome de Hodgkin. Cependant, nous allons nous focaliser ici sur les études évaluant la dose au cœur à partir de dossiers de RT anciens par différentes méthodes plus élaborées, en partie explicitées par [Stovall et al. 2006].

IV.1.a. À partir du volume de cœur dans le champ d'irradiation

Une des approches pour évaluer la dose au cœur est de considérer la proportion approximative du volume de cœur située dans le champ d'irradiation. Par exemple, [Carr et al. 2005] ont choisi cette approche pour des dossiers de patients traités pour un cancer de l'estomac en raison des protocoles de traitement hautement standardisés dans leur établissement. Ils ont estimé le volume de cœur directement dans le champ d'irradiation à 5%. Ils ont ensuite mesuré à l'aide de dosimètres thermoluminescents dans un fantôme physique anthropomorphe, la distribution des doses au sein du cœur après irradiation par une des machines utilisées dans le traitement des patients d'intérêt. La dose au cœur est finalement obtenue par pondération de la dose mesurée dans le champ et hors champ par le pourcentage volumique de cœur dans le champ (5%) et hors champ (95%) respectivement. Pour chaque dossier de patient, cette dose moyenne au cœur est pondérée par la dose délivrée à la tumeur.

En procédant ainsi, la dose au cœur pondérée par le volume estimé dans le champ est évaluée entre 1,6 Gy et 3,9 Gy, avec des doses dans le champ comprises entre 7,6 Gy et 18,4 Gy. Cette approche dosimétrique leur a permis de mettre en évidence une augmentation statistiquement significative du risque d'atteintes coronariennes avec la dose au cœur.

IV.1.b. À partir d'un modèle de cœur paramétrique

[Eriksson et al. 2000] expliquent (dans leur annexe) la méthode adoptée pour la modélisation du volume du cœur à partir de radiographies. À partir des images CT de 10 patients (5 hommes et 5 femmes) traités par RT pour un lymphome de Hodgkin, ils ont extrait le rapport de la dimension antéro-postérieure du cœur avec sa dimension latérale pour différentes coupes axiales. Ils ont ensuite établi une fonction reliant ce rapport à la distance entre la coupe axiale d'intérêt et une coupe axiale de référence au sein du cœur. De plus, ils ont décrit le rapprochement du cœur de la partie antérieure du thorax en descendant vers l'apex à travers une fonction dépendant du niveau de la coupe axiale d'intérêt. Ainsi, en extrayant la dimension latérale du cœur pour différentes hauteurs selon l'axe crano-caudal sur les radiographies, la dimension antéro-postérieure est calculée pour diverses coupes axiales. Puis les contours du cœur dans les différentes coupes axiales sont modélisés par des ellipses dont la dimension des axes correspond à ces dimensions antéro-postérieures et latérales, en tenant compte de la fonction décrivant la position du centre de ces contours.

Des modèles de cœur 3D ont été créés par ce processus pour 157 patients. Les reconstructions dosimétriques de leur traitement ont été effectuées à l'aide d'un système de planification de traitement sur un fantôme numérique parallélépipédique homogène équivalent-eau (1 g.cm^{-3}) de section $30 \times 20 \text{ cm}^2$. Un facteur correctif approximatif a été évalué pour tenir compte des écarts

dosimétriques induits par la considération d'un fantôme d'eau au lieu d'un scanner CT de patient. Ces dosimétries ont permis d'établir le modèle NTCP présenté à la Figure 15 (III.2.b).

IV.1.c. À partir de fantômes mathématiques anthropomorphes

Une autre approche pour l'évaluation de la dose au cœur est l'utilisation de fantômes numériques mathématiques anthropomorphes aux dimensions adaptées à certaines données du dossier patient.

Cette approche a été adoptée par [Tukenova et al. 2010] pour évaluer l'impact de la dose au cœur sur le risque de décès des suites de complications cardiovasculaires après diverses RT de l'enfant et de l'adolescent. Les reconstructions dosimétriques ont été effectuées avec un logiciel appelé « Dosimetry electron Gamma » (Dos_EG) développé par l'INSERM en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy [Diallo et al. 1996] notamment pour pouvoir évaluer des doses à des organes ou tissus hors champ, comme cela a été initié par [Francois et al. 1988, Francois et al. 1988b]. La validation de ce logiciel a été faite avec la comparaison de mesures sur le fantôme physique Alderson-Rando après irradiation par un appareil de télécobalthérapie au calcul issu du logiciel (2% d'écart maximum dans le champ et 10% hors champ) [Diallo et al. 1996]. Le fonctionnement de ce logiciel se fait en deux étapes : la première construit un fantôme numérique à géométrie simple en fonction du sexe du patient et de sa taille au moment du traitement ou de la taille estimée par des tables auxologiques en fonction de l'âge ; la seconde effectue les reconstructions dosimétriques après prise en compte des données de traitement du dossier patient et après ajustement du positionnement des faisceaux. Lors de la construction du fantôme numérique, un certain degré de liberté est offert afin d'adapter l'inclinaison de la tête et du thorax ou encore certaines dimensions anatomiques telles que le diamètre du thorax. En utilisant ce logiciel, [Tukenova et al. 2010] ont pu évaluer la dose en sept points du cœur pour 2711 patients et ont utilisé la moyenne de ces 7 points de dose comme indicateur de la dose au cœur. Cette étude a mis en évidence un risque de décès d'origine cardiovasculaire significativement accru chez les patients recevant une dose moyenne au cœur excédant 5 Gy (risque relatif de 12,5 pour des doses comprises entre 5,0 Gy et 14,9 Gy et de 25,1 pour des doses supérieures à 15,0 Gy).

[Stovall et al. 2006] ont choisi une approche tout à fait similaire et proposent des modèles numériques aux géométries simples mais présentant des organes internes multiples, avec des paramètres morphologiques adaptés à ceux attendus pour un âge donné (1, 3, 5, 10, 15 ans et 19 ans faisant office de morphologie adulte). De plus, ils ont effectué diverses mesures à l'aide de dosimètres thermoluminescents dans un fantôme d'eau parallélépipédique pour diverses configurations (énergies, tailles de champ, profondeurs, distance à l'axe) afin de disposer de données dosimétriques dans le champ et hors champ. L'utilisation de ces données, en fonction des indications du dossier patient, avec les fantômes numériques précédemment décrits permet d'effectuer des reconstructions dosimétriques en de multiples points au sein des organes ou tissus d'intérêt et ainsi d'évaluer divers indicateurs de doses (e.g. minimum, maximum, moyenne). Cette approche a été appliquée par [Mulrooney et al. 2009] pour des cancers de l'enfant et de l'adolescent afin d'intégrer la dose au cœur dans l'analyse des risques d'atteintes cardiovasculaires diverses. Il est à noter que dans cette étude le cœur peut être totalement hors champ à l'exemple des cas de tumeurs cérébrales.

IV.1.d. À partir d'un scanner de patiente représentative

À défaut d'avoir accès à suffisamment d'informations anatomiques dans les dossiers patients, [Gagliardi et al. 1996] ont opté pour l'utilisation du scanner CT de patientes jugées représentatives en termes de variabilité de la position du cœur dans la direction antéro-postérieure. Ils ont reconstruit 5 techniques de traitement du cancer du sein par RT sur 7 à 10 scanners CT représentatifs à l'aide d'un système de planification de traitement. Ainsi, ils ont établi des histogrammes dose-volume moyens pour le cœur et pour le myocarde (i.e. cœur sans le contenu sanguin), pour chaque technique de traitements. C'est en s'appuyant sur ces données dosimétriques qu'un modèle NTCP a été construit pour la RT du sein (Figure 15 au III.2.b). Dans cette étude, ils montrent que la variabilité entre les techniques de traitement (faisceau ^{60}Co antérieur et faisceaux ^{60}Co tangentiels) a un plus fort impact sur l'allure des histogrammes dose-volume que la variabilité anatomique inter-patiente.

[Taylor et al. 2007] se servent également du scanner CT de patientes ayant eu une RT du sein pour réaliser des reconstructions dosimétriques avec un système de planification de traitement. Après avoir déterminé différentes configurations de faisceaux communément utilisées à travers le monde entre les années 1950 et 1990, des doses moyennes au cœur et aux artères coronaires sont évaluées à l'aide du scanner CT d'une patiente jugée représentative en termes de taille et de poids parmi 40 dossiers de patientes traitées au Royaume-Uni. En raison de l'absence d'agent de contraste lors de l'acquisition du scanner CT, la visualisation limitée de l'IVA est palliée par l'utilisation d'*a priori* anatomique (passage dans le sillon interventriculaire). De plus, une marge d'1 cm est ajoutée aux contours de l'IVA réalisés par un radiothérapeute. Divers paramètres pouvant influencer sur la dose au cœur sont étudiés tels que la distance source-peau, l'absence ou la présence du volume mammaire, la position des bras lors du traitement, ou encore l'anatomie thoracique de la patiente. La plus grande source de variabilité de la dose moyenne au cœur est la variabilité anatomique des patientes (Figure 16), avec des distributions de doses moyennes au cœur présentant des écarts-types relatifs compris entre 11% et 30% en fonction de la balistique considérée (sein gauche ou droit, faisceaux tangentiels ou faisceau de la chaîne mammaire interne). Le scanner CT de cette patiente représentative fut employé dans toutes les reconstructions dosimétriques qui suivirent, conduites par cette même équipe [Taylor et al. 2009, Taylor et al. 2011, Darby et al. 2013].

IV.2. Les défis de la dosimétrie cardiovasculaire

L'optimisation des RT actuelles passe notamment par l'évaluation précise des doses aux organes à risque afin d'opter pour les protocoles de RT offrant le meilleur rapport bénéfice-risque. La discrimination des stratégies thérapeutiques repose donc en partie sur les connaissances de la relation dose-effet. De plus, l'identification des patients les plus susceptibles de développer des complications est nécessaire pour une surveillance adaptée.

Dans le cas des atteintes cardiovasculaires, les modèles NTCP établis par [Gagliardi et al. 1996, Eriksson et al. 2000] en fonction de la dose au cœur indiquent un risque plus important dans le cas du cancer du sein que dans celui du lymphome de Hodgkin pour une dose donnée au-delà d'approximativement 30 Gy (Figure 15 au III.2.b). [Eriksson et al. 2000] émettent l'hypothèse que cette différence de risque est due à une différence en termes de géométrie de faisceaux entre les

RT de ces deux types de cancer, induisant des doses sur des structures cardiovasculaires différentes aux radiosensibilités distinctes. La dose reçue par le cœur au cours d'une RT thoracique est inhomogène, ce qui montre l'importance d'étudier les doses reçues par les sous-structures à risque du cœur. Sachant l'issue potentiellement grave de la formation d'athérosclérose, les artères coronaires font partie des sous-structures cardiovasculaires d'intérêt croissant pour la détermination d'une relation dose-effet.

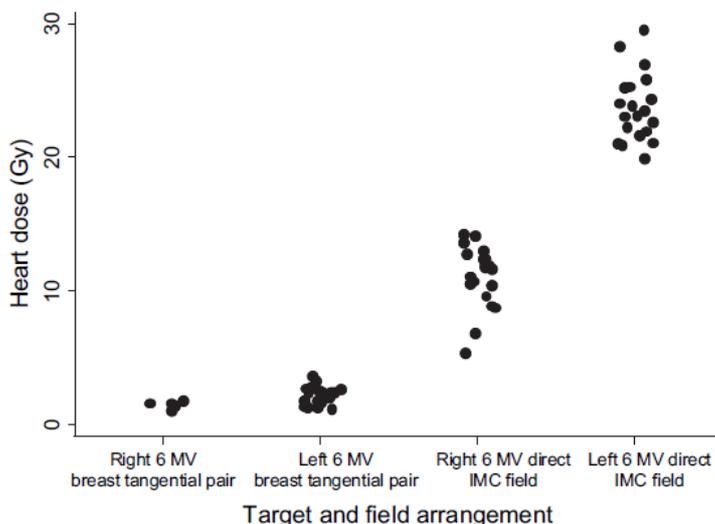


Figure 16. Variabilité de la dose moyenne au cœur (Gy) pour une balistique donnée évaluée par la considération de 5 ou 20 scanners CT de patientes ayant eu une radiothérapie au Royaume-Uni. De gauche à droite, les balistiques en 6 MV sont : des tangentiels traitant la glande mammaire droite, des tangentiels traitant la glande mammaire gauche, un faisceau antérieur traitant la CMI droite et un faisceau antérieur traitant la CMI gauche.

Or, comme on a pu le voir jusqu'à présent, l'établissement de cette relation dose-effet pour les atteintes cardiaques, et en particulier coronariennes, doit faire face à diverses contraintes comme :

- La nécessité d'un suivi cardiovasculaire des patients à long terme en raison de la manifestation tardive des atteintes cardiovasculaires et la nécessité d'un effectif conséquent ;
- Le manque de données anatomiques précises pour réaliser des reconstructions dosimétriques pour les sous-structures cardiaques ;
- Les incertitudes associées à l'approche adoptée pour les reconstructions dosimétriques (outils de calcul et/ou de mesure, placement des faisceaux, approximations morphologiques, etc) ;
- La multitude des cofacteurs de risque d'atteintes coronariennes.

Ainsi, même si l'augmentation de la dose au cœur est reconnue comme accroissant le risque d'atteintes cardiovasculaires, l'estimation de l'amplitude de ce risque pour une dose donnée est soumise à d'importantes incertitudes. Pour les dossiers médicaux datant de l'ère de la dosimétrie 2D, les reconstructions dosimétriques doivent faire face à des incertitudes considérables en raison d'informations anatomiques limitées à celles identifiables sur des radiographies et éventuellement une ou plusieurs coupes au simulateur mais également en raison d'incertitudes sur le positionnement des faisceaux. Depuis l'ère de la dosimétrie 3D, le cœur est visualisable sur les

images CT utilisées pour la planification de traitement en RT et le positionnement des faisceaux peut être reproduit plus précisément lors des reconstructions dosimétriques, mais la visualisation des coronaires est quant à elle extrêmement limitée en raison d'une résolution et d'un contraste insuffisant [Vennarini et al. 2013].

À notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour mis en regard des atteintes aux coronaires avec des doses précises aux coronaires. Quelques études ont évalué la position des lésions sur le réseau d'artères coronaires soit par autopsie soit par diverses imageries cardiovasculaires (angiographie coronarienne, cathétérisme cardiaque, coroscanner) [Brosius et al. 1981, McEniery et al. 1987, Om et al. 1992, King et al. 1996, Veinot 1996, Reinders et al. 1999, Hull et al. 2003, Heidenreich et al. 2005, Correa et al. 2007, Carver et al. 2007, Rademaker et al. 2008, Nilsson et al. 2012] (Figure 17). Cependant, ces études ne disposent pas de données anatomiques suffisantes pour la détermination précise de la dose reçue aux coronaires, sauf peut-être [Nilsson et al. 2012] pour certains dossiers (Figure 17). D'où l'utilisation d'estimations de la dose au cœur ou de la dose prescrite au milieu du médiastin pour le lymphome de Hodgkin comme substitut de la dose aux coronaires pour l'analyse des risques, comme évoqué au IV.1. [Darby et al. 2013] ont effectué une analyse des risques d'ischémie cardiaque suite à une RT du sein en utilisant la dose moyenne au cœur. Dans l'approche qu'ils ont adoptée, décrite par [Taylor et al. 2007] et synthétisée au paragraphe IV.2.d, ils ont également estimé des doses moyennes à l'IVA mais celles-ci se sont avérées un moins bon prédicteur du risque que les doses moyennes au cœur. Le fait que des moyennes à l'IVA soient un moins bon indicateur des risques d'événement coronarien majeur que la dose moyenne au cœur incite à s'interroger sur la pertinence des approximations morphologiques de leurs reconstructions dosimétriques et incite à prendre en compte la variabilité anatomique des patientes.

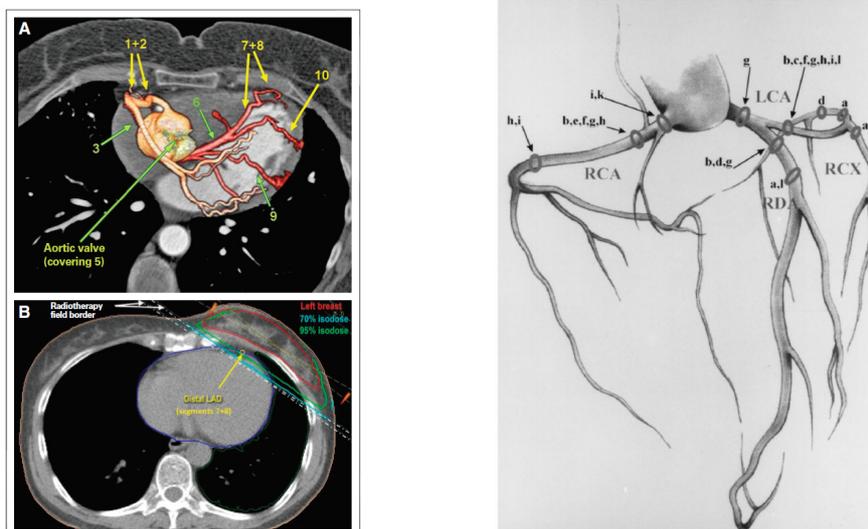


Figure 17. À gauche, superposition d'un angiogramme sur une coupe axiale du scanner de RT en haut et planification de la radiothérapie du sein gauche en bas (bordure des faisceaux, contours du sein, du cœur et de l'IVA, isodoses 70% et 95% de la dose prescrite) avec des atteintes essentiellement localisées sur l'IVA moyenne (7) et distale (8) et sur la diagonale distale (10) [Nilsson et al. 2012]. À droite, vue schématique de la localisation de sténoses par angiographie coronarienne après une radiothérapie du lymphome de Hodgkin sur la base de 11 patients (indexés de 'a' à 'l') [Reinders et al. 1999].

De nombreuses études se focalisant sur la dosimétrie aux artères coronaires commencent à émerger pour des dossiers de patients récents, i.e. présentant un scanner CT multi-coupe, à l'exemple de [Aznar et al. 2010]. Dans certains cas, cela permet de discriminer les techniques de RT épargnant le plus le cœur et les artères coronaires [Krueger et al. 2004, Nieder et al. 2007, Vivekanandan et al. 2012, Yavas et al. 2012, Mast et al. 2013, Verhoeven et al. 2014] ou encore d'évaluer la corrélation entre la dose au cœur et celle aux coronaires [Evans et al. 2013]. Cependant, elles s'appuient essentiellement sur des *a priori* anatomiques pour la segmentation de ces artères difficilement visualisables. Peu d'études se soucient de l'incertitude sur les doses aux coronaires associées à ce type d'approche, si ce n'est la considération de la variabilité inter-observateur de la segmentation de ces vaisseaux [Lorenzen et al. 2013].

Ainsi, un premier défi concerne la dosimétrie aux coronaires en elle-même. Celle-ci requiert la visualisation de ces vaisseaux pour une dosimétrie fiable ou tout du moins l'estimation de l'ordre de grandeur des incertitudes associées à une approche avec des approximations anatomiques. Un second défi concerne l'analyse des risques d'atteintes coronariennes en fonction de la dose, en tenant compte des cofacteurs. L'identification de ces atteintes requiert un suivi à long terme des patients avec des examens cardiaques réguliers (ECG, test d'efforts, imagerie cardiovasculaire).

IV. 3. Les fantômes numériques hybrides anthropomorphes en dosimétrie

IV.3.a. Historique

La notion de fantôme physique pour la dosimétrie des rayonnements est apparue dans les années 1910 [ICRU 48] avec initialement des géométries parallélépipédiques et cylindriques composées d'eau ou de matériau équivalent-eau. L'utilisation de fantômes numériques n'a émergé que dans les années 1960 essentiellement pour des problématiques de médecine nucléaire et en parallèle du développement de codes de calcul comme Monte Carlo [Lee et Lee 2006]. Leur utilisation s'est ensuite étendue à la dosimétrie en radioprotection. Ces fantômes devant servir de modèle numérique de l'anatomie humaine, les fantômes numériques développés sont dits anthropomorphes. Depuis les années 1960, leur anthropomorphisme est devenu de plus en plus réaliste [Bolch et al. 2010].

La Figure 18 illustre les 3 générations de fantômes numériques anthropomorphes développés depuis les années 1960. La première génération correspond aux fantômes mathématiques, aussi dénommés *stylized phantoms*, dont la forme des organes est définie par des équations mathématiques de surfaces planes, cylindriques, coniques, elliptiques ou encore sphériques. En ajustant les paramètres de ces équations, il est possible de définir les dimensions des organes, ce qui leur attribue un certain degré de flexibilité à défaut d'un réalisme anatomique. Une deuxième génération de fantômes numériques anthropomorphes s'est développée dans les années 1980 avec les fantômes voxelisés (*voxel phantoms*) [Zankl et al. 1988], aussi dénommés *tomographic phantoms*, grâce au développement des technologies d'imagerie médicale et de la capacité des ordinateurs. En effet, leur création repose sur la segmentation d'organes sur des images médicales telles que les scanners CT ou les images par résonance magnétique nucléaire. À partir des contours, les volumes sont discrétisés en petits volumes, les voxels. Le gain en réalisme

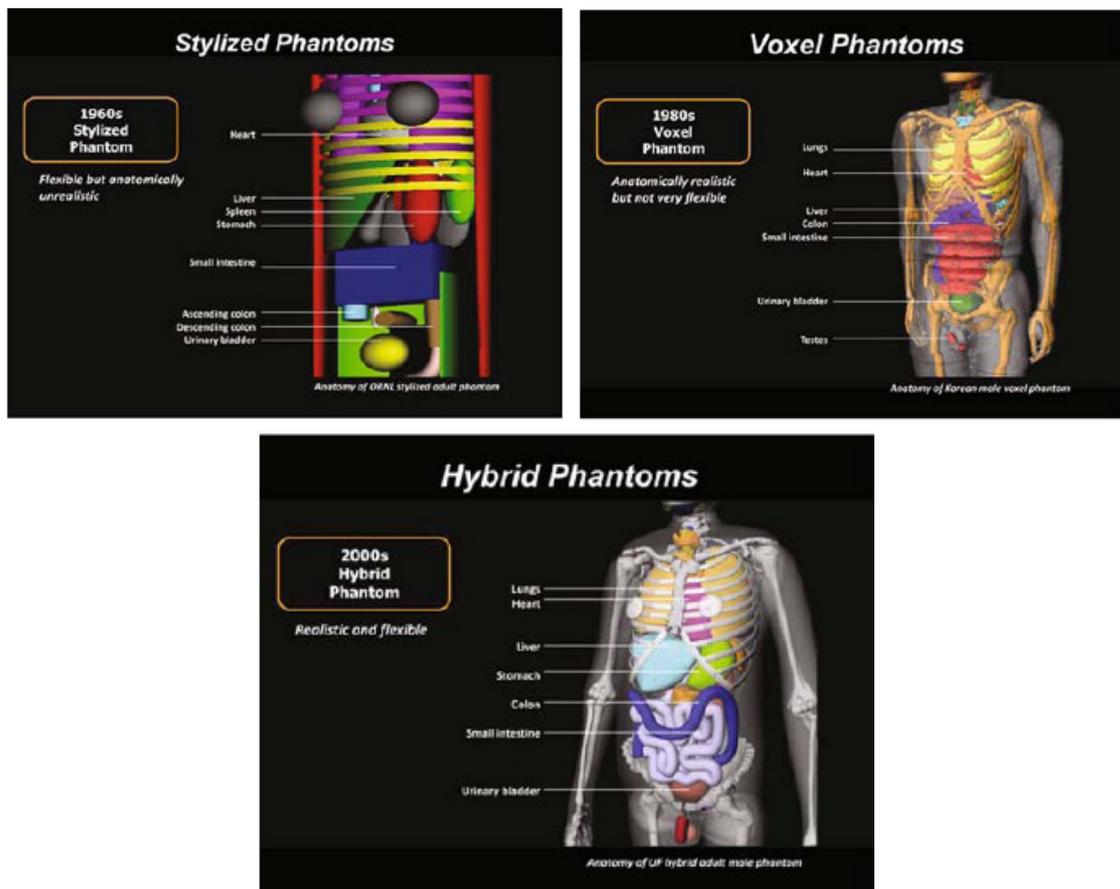


Figure 18. Exemples graphiques de fantômes mathématique (gauche), voxelisé (centre) et hybride (droite) d'un homme adulte [Bolch et al. 2010].

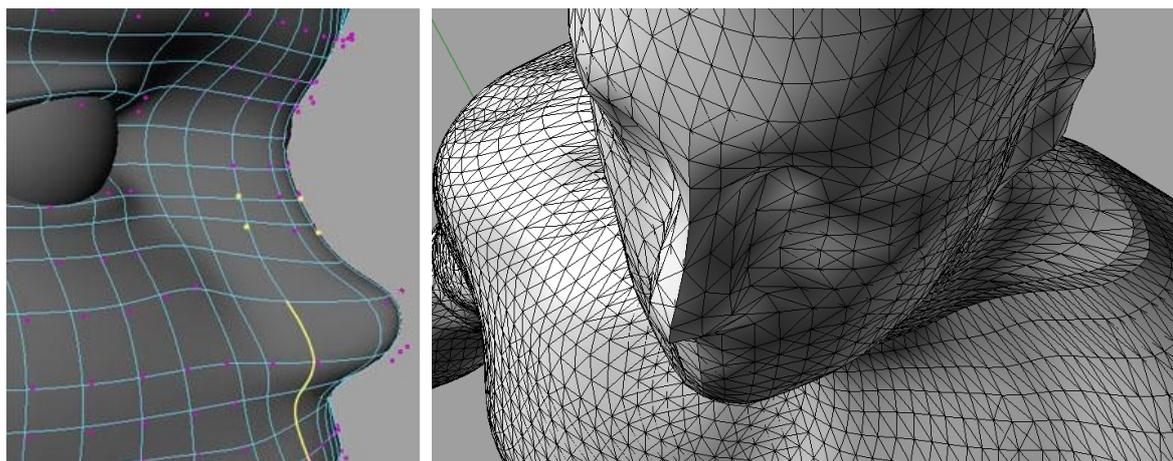


Figure 19. À gauche, un exemple de surface NURBS avec des points de contrôle (en jaune, les points de contrôle sélectionnés). À droite, un exemple de maillage (*mesh*) à facettes triangulaires.

anatomique s'est fait au détriment de la flexibilité. À partir des années 2000, une troisième génération de fantômes numériques anthropomorphes est apparue avec les fantômes numériques hybrides (*hybrid phantoms*) [Lee et al. 2007, Lee et al. 2007b, Xu et al. 2007, Xu et al. 2008] en vue d'améliorer la flexibilité des fantômes numériques anatomiquement réalistes. La notion d'hybride provient de la combinaison de 2 formats pour leur construction. Après avoir segmenté les structures d'intérêt sur des images médicales, les contours sont utilisés pour construire des surfaces dites *Non-Uniform B-Spline* (NURBS) avant de créer un maillage (*mesh*) à partir de celles-ci (Figure 19). Les maillages permettent ensuite de voxeliser les volumes à l'aide d'un logiciel dédié. Leur flexibilité réside dans l'utilisation des NURBS qui sont des surfaces sur lesquelles des points de contrôle permettent une déformation locale et fluide.

IV.3.b. Leur intérêt pour la dosimétrie cardiovasculaire

Les reconstructions dosimétriques réalisées jusqu'à présent pour l'évaluation de la dose au cœur en vue d'une analyse des risques d'atteintes cardiovasculaires suite à une RT thoracique reposent soit (1) sur l'utilisation de fantômes mathématiques au réalisme anatomique restreint soit (2) sur le scanner d'une patiente représentative sans flexibilité morphologique. Les fantômes numériques hybrides ont donc une place importante à jouer, à travers l'exploitation de leur réalisme anatomique associé à leur flexibilité.

Cette thèse a donc pour objectif de mettre en œuvre et de valider l'utilisation des fantômes numériques hybrides pour l'étude de la dose au cœur et aux artères coronaires suite à une RT soit du sein gauche soit du lymphome de Hodgkin. L'idée centrale et originale des travaux est d'insérer des fantômes numériques hybrides avec un modèle de cœur présentant des artères coronaires dans un système de planification de traitement afin de réaliser des dosimétries cardiovasculaires avec les outils de la clinique. L'utilisation des fantômes numériques hybrides en RT commence à émerger, notamment pour la réalisation d'étude de sensibilité à des variations morphologiques en vue d'évaluer des plans de traitement compétitifs [Söhn et al. 2005, Söhn et al. 2012]. Nos travaux s'inscrivent donc en partie dans cette tendance.

- i. Une première étude concerne la validation d'un protocole de création de fantômes numériques hybrides à partir de scanners CT avec insertion d'un modèle générique de cœur et de coronaires, et d'un protocole d'insertion de ces fantômes dans un système de planification de traitement. À celle-ci se joint l'étude de l'impact potentiel en termes de réduction d'incertitudes dosimétriques de l'utilisation de ce protocole lors de reconstructions dosimétriques de dossiers de patients ne présentant que des radiographies, par la prise en compte d'informations anatomiques issues de ces radiographies pour la construction d'un modèle anatomique de patient ajusté [Moignier et al. 2013]. Cette étude a pour but d'évaluer une approche de reconstruction dosimétrique à l'aide de modèles de patient à l'anatomie personnalisée en fonction de formes identifiables sur les radiographies par rapport à une approche se limitant à l'utilisation d'une unique anatomie représentative [Taylor et al. 2007].
- ii. Une deuxième étude propose des reconstructions dosimétriques détaillées à partir de fantômes numériques hybrides personnalisés sur la base du scanner CT de planification de RT pour un lymphome de Hodgkin et du coroscanner, propre au patient, ayant servi au

diagnostic de lésions coronariennes. La dosimétrie aux artères coronaires de chaque patient mise en regard de la localisation des lésions permet une analyse de risque [Moignier et al. n.d.]. Ce type d'étude exploitant l'imagerie des artères coronaires propre au patient et confrontant directement la dose aux artères coronaires à la position des lésions sur ces vaisseaux est à notre connaissance une première dans la littérature. Elle répond aux attentes de la communauté scientifiques en termes de dosimétries sur les sous-structures cardiaques corrélées à des constatations cliniques.

- iii. Une troisième étude évalue les incertitudes dosimétriques associées à la variabilité inter-patient de la topologie des artères coronaires dans le cas d'une RT du sein gauche [Moignier et al. 2014]. Grâce aux fantômes numériques hybrides, l'anatomie thoracique peut être fixée afin de ne faire varier que la topologie des artères coronaires à l'aide de modèles réalistes basés sur des coroscanners. Lorsque les praticiens hospitaliers souhaitent évaluer la dose aux artères coronaires, ils choisissent une approche de segmentation des vaisseaux par *a priori* anatomique. L'incertitude de localisation des artères coronaires est alors source d'incertitudes dosimétriques en raison de la proximité de ces vaisseaux de la bordure du champ d'irradiation. En fonction des incertitudes dosimétriques associées à ces incertitudes de localisation, un regard critique quant à cette approche est fourni afin de juger de la nécessité d'une imagerie des artères coronaires. Dans cette étude, deux protocoles de RT du sein gauche sont évalués : l'un traitant la glande mammaire, l'autre incluant le traitement de la CMI. La confrontation des cartographies 3D de la dose aux artères coronaires pour ces deux protocoles et pour les différentes topologies a pour but de mieux comprendre le risque cardiovasculaire associé à chacun des protocoles et d'évaluer si la dosimétrie tendrait à soutenir le potentiel cardiotoxique du traitement de la CMI.
- iv. Enfin, une quatrième étude aborde la question des incertitudes de calcul dosimétrique associées à l'utilisation d'un système de planification de traitement pour l'évaluation de la dose à des structures situées en partie hors du champ ou totalement hors du champ tout en restant à proximité. Cet outil de calcul dosimétrique, utilisé en clinique, repose sur des données dosimétriques de base et des algorithmes de calculs dosimétriques sources d'incertitudes. Cette étude fait suite aux recommandations de [Howell et al. 2010] quant à la quantification, pour chaque système de planification de traitement commercial, des incertitudes dosimétriques associées aux calculs dosimétriques hors du champ.

CHAPITRE 2

Chapitre 2

POTENTIEL DES FANTÔMES NUMÉRIQUES HYBRIDES POUR LA DOSIMÉTRIE CARDIOVASCULAIRE SUITE À UNE RADIOTHÉRAPIE : ÉTUDE DE FAISABILITÉ

INTRODUCTION	62
I. COLLECTE DE DOSSIERS DE PATIENTES TRAITÉES POUR UN CANCER DU SEIN	62
I.1. Bases de données du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière	62
I.2. Sélection de dossiers patients pour cette étude de faisabilité	64
II. DE LA CRÉATION DES FANTÔMES NUMÉRIQUES HYBRIDES À L'INSERTION DES IMAGES PSEUDO-CT DANS LE SYSTÈME DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT	66
II.1. La norme DICOM	66
II.2. Logiciels et programmes	67
II.2.a. Système de planification de traitement ISOgray	67
II.2.b. Rhinoceros3D.....	67
II.2.c. Binvoy	68
II.2.d. <i>Interactive Data Language</i> noté IDL.....	69
II.2.e. <i>DICOM ToolKit</i> noté DCMTK.....	69
II.3. Processus de création des fantômes numériques hybrides avec un cœur détaillé.....	69
II.3.a. Modèle de cœur générique d'Anatomium	69
II.3.b. Modélisation à partir d'images scanner CT	70
II.3.c. Modélisation à partir de radiographies	71
II.4. Processus de création d'images pseudo-CT au format DICOM à partir de fantômes numériques	71
III. RECONSTRUCTIONS DOSIMÉTRIQUES.....	76
III.1. Positionnement des faisceaux.....	76
III.2. Algorithmes de calcul de dose dans le TPS ISOgray	76
IV. VALIDATION DE LA MODÉLISATION.....	77
IV.1. Comparaison morphologique	77
IV.2. Comparaison dosimétrique.....	79
V. DOSIMÉTRIE CARDIOVASCULAIRE À L'AIDE DU MODÈLE DE CŒUR DÉTAILLÉ.....	84
VI. DISCUSSION.....	85
CONCLUSION.....	87

INTRODUCTION

Les atteintes cardiovasculaires radio-induites étant tardives, les reconstructions dosimétriques concernent généralement des dossiers datant de l'ère de la dosimétrie 2D. Ainsi, ces dossiers ne contiennent pas d'informations anatomiques 3D. Les faisceaux étaient simulés à l'aide d'une imagerie par fluoroscopie. Des radiographies étaient ensuite acquises, notamment en vue de faisceau, afin de disposer de quelques informations anatomiques pour la dosimétrie, tel que l'épaisseur de poumon dans le champ d'irradiation pour le traitement des seins par faisceaux tangentiels. Par conséquent, les reconstructions dosimétriques s'appuyant sur de tels dossiers reposent soit sur l'utilisation de fantômes mathématiques à géométries simples aux dimensions adaptées à des données auxologiques [Shamsaldin et al. 1998, Tukenova et al. 2010], soit sur l'utilisation d'un scanner CT de radiothérapie (RT) d'une patiente jugée représentative en termes de taille et de poids [Taylor et al. 2007, Taylor et al. 2009, Darby et al. 2013]. Cependant, [Taylor et al. 2007] ont montré que parmi certaines sources d'incertitudes dosimétriques, les approximations morphologiques relatives au thorax sont celles les plus importantes. Dans les travaux de [Shamsaldin et al. 1998, Tukenova et al. 2010], seul le cœur entier est modélisé, tandis que dans les travaux de [Taylor et al. 2007], l'artère inter-ventriculaire antérieure est segmentée sur le scanner de RT de la patiente représentative en partie par *a priori* anatomique et en prenant une marge d'1 cm.

Ainsi, nous avons entrepris d'utiliser les fantômes numériques hybrides pour effectuer des reconstructions dosimétriques à la fois au cœur entier et aux artères coronaires en insérant un modèle de cœur commercial avec un réseau de coronaires dans des thorax ajustés aux données anatomiques disponibles dans le dossier patient. Ce chapitre a donc pour but de montrer l'intérêt des fantômes numériques hybrides pour la dosimétrie cardiovasculaire, en particulier grâce au protocole d'insertion dans le système de planification de traitement (*Treatment Planning System* noté TPS). Une première étape consiste donc à valider le processus allant de la création de ces fantômes à partir d'images scanner à l'insertion dans le TPS sous forme de pseudo-CT. Une seconde étape a pour but de montrer l'intérêt de la création de fantômes ajustés aux informations anatomiques présentes dans les dossiers patients afin de réduire les approximations morphologiques lors de reconstructions dosimétriques rétrospectives.

I. COLLECTE DE DOSSIERS DE PATIENTES TRAITÉES POUR UN CANCER DU SEIN

I.1. Bases de données du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière

Afin de disposer d'une base de dossiers de patientes traitées par RT pour un cancer du sein, 108 dossiers de planifications de traitement ont été collectés. Parmi ces 108 dossiers figurent des patientes traitées avec ou sans mastectomie, pour une latéralité droite et/ou gauche. La Figure 20 et le Tableau 2 indiquent la répartition des âges et des volumes de sein et de cœur de ces dossiers collectés. Seuls les dossiers de patientes sans mastectomie ont servi à l'établissement de la statistique sur les volumes de sein ; ils sont au nombre de 81 dossiers sachant que deux des

dossiers correspondent à une RT des seins gauche et droit. Le cœur n'ayant pas été systématiquement contourné, seuls 93 dossiers de patientes parmi les 108 dossiers participent à la statistique sur le volume de cœur. L'âge moyen est de 59 ans (écart-type : 13 ans ; min-max : 30-92 ans), le volume de sein moyen est de 544 cm³ (écart-type : 276 cm³ ; min-max : 134-1395 cm³) et le volume de cœur moyen est de 563 cm³ (écart-type : 127 cm³ ; min-max : 286-982 cm³) (Tableau 2).

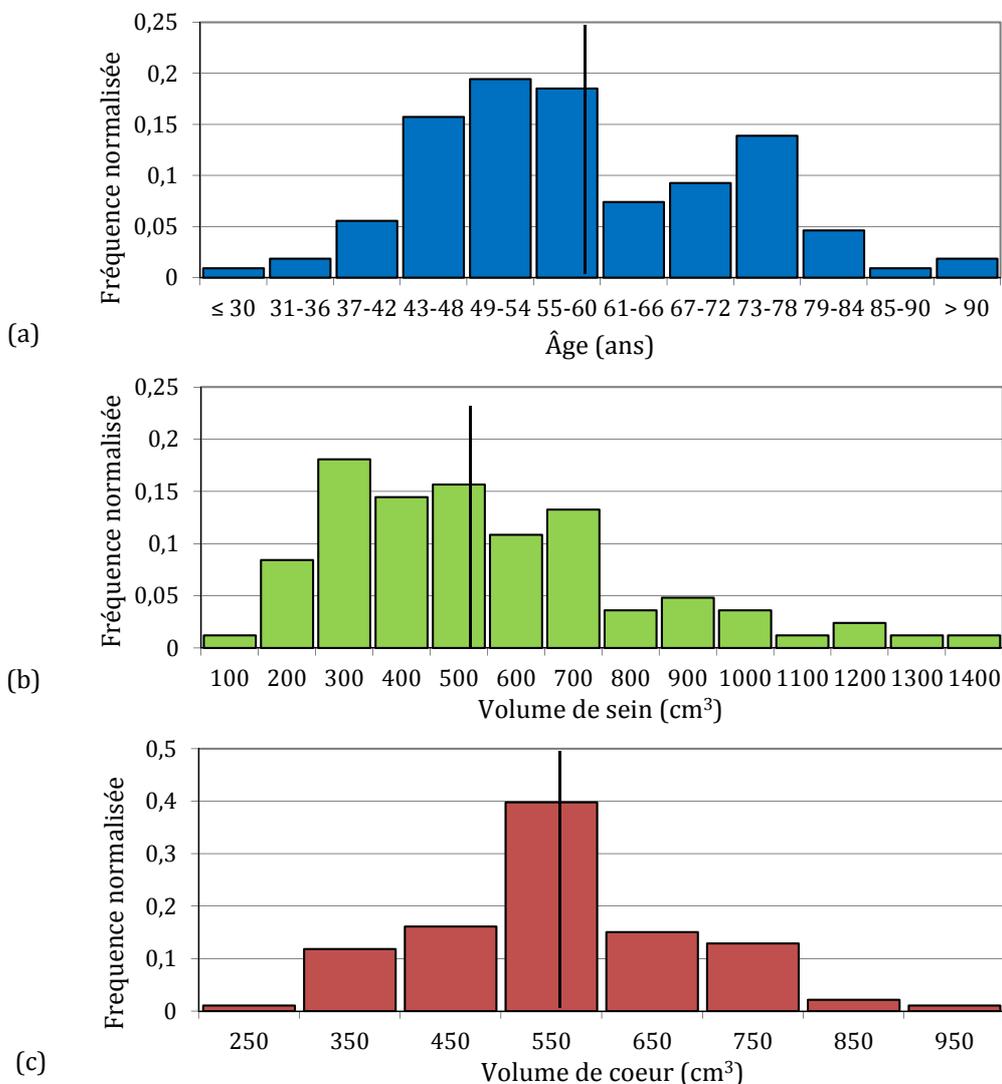


Figure 20. Histogramme des âges (a), des volumes de sein (b) et de cœur (c) de la base de dossiers patients collectés au groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière (ligne noire indiquant la moyenne).

Tableau 2. Statistique des âges et des volumes de sein et de cœur de la base de dossiers patients collectés au groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière.

	Âge des patientes	Volume de sein	Volume de cœur
effectif	108	83	93
Moyenne	59 ans	544 cm ³	563 cm ³
Écart-type	13 ans	276 cm ³	127 cm ³
Min - Max	30 – 92 ans	134 – 1395 cm ³	286 – 982 cm ³

Dans le rapport de l'INCA sur la situation de la radiothérapie en 2011 en France [INCa 2012], la moyenne d'âge des patientes traitées par RT pour un cancer du sein est de 50,9 ans. Ainsi, notre cohorte est en moyenne plus âgée.

Dans la [CIPR 106], le volume total du cœur correspondant à la somme du volume du myocarde et du volume de sang à l'intérieur du myocarde est de 588 cm³. Dans les travaux de [Badouna et al. 2012] sur la relation entre le volume total du cœur et des paramètres cliniques supposés corrélés (âge, taille, poids, indice de masse corporel, surface corporelle), le volume median des cœurs segmentés chez 121 femmes de plus de 20 ans traitées par RT externes pour diverses localisations tumorales est de 558 cm³ (min-max : 298 cm³ – 778 cm³). Ces valeurs sont en relativement bon accord avec notre statistique sur le volume de cœur.

Globalement, ces patientes ont été traitées entre 2005 et 2010 à la Pitié-Salpêtrière. En considérant les 108 dossiers de patientes, les différents types de balistiques et leur représentativité ont été analysés (Tableau 3). Les faisceaux tangentiels sont systématiquement traités en photons, le lit tumoral systématiquement en électrons et la chaîne mammaire interne généralement par une combinaison de photons et d'électrons. La balistique la plus représentée est celle des faisceaux tangentiels associés au *boost* sur le lit tumoral (44%).

Tableau 3. Descriptif des différentes balistiques et de leur représentativité dans la base de dossiers patients collectés au groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière.

Faisceaux	Représentativité parmi les 108 dossiers de la Pitié-Salpêtrière
Tangentiels	30%
Tangentiels + Lit tumoral	44%
Tangentiels + Lit tumoral + Chaîne mammaire interne (photon +électron)	15%
Tangentiels + Chaîne mammaire interne (photon + électron)	9%
Tangentiels + Chaîne mammaire interne (photon)	<1%

1.2. Sélection de dossiers patients pour cette étude de faisabilité

Dans le cadre de cette étude de faisabilité sur la création et l'insertion dans le TPS d'un fantôme numérique hybride sous forme d'images pseudo-CT, 3 dossiers de patientes avec pour information anatomique de base des images scanner CT (patientes 3D) et 3 dossiers de patientes avec pour information anatomique de base des radiographies orthogonales simulées (patientes Radio) ont été sélectionnés. Pour l'ensemble des dossiers, seuls des traitements du sein gauche (absence de mastectomie) ont été considérés. La sélection des dossiers de patientes 3D s'est faite sur la base des volumes de sein de sorte à couvrir la diversité des volumes de seins dans la base de données (volumes approchant la moyenne, le minimum et le maximum). Dans la mesure du possible, une diversité de volume de cœur a été recherchée. La sélection des dossiers de patientes radio s'est faite de façon plus aléatoire, tout en essayant d'éviter les volumes extrêmes.

Les caractéristiques de ces patientes en termes d'âge, de volumes de sein et de cœur et de balistique sont synthétisées dans les Tableaux 4 et 5. Les volumes de sein et de cœur sont respectivement de (444 cm³ ; 478 cm³) pour la patiente 3D n°1, (973 cm³ ; 496 cm³) pour la patiente 3D n°2, (251 cm³ ; 760 cm³) pour la patiente 3D n°3, (344 cm³ ; 286 cm³) pour la patiente Radio n°1, (453 cm³ ; 595 cm³) pour la patiente Radio n°2 et (574 cm³ ; 557 cm³) pour la patiente Radio n°3. Les patientes présentent toutes des balistiques composées de faisceaux tangentiels et d'un *boost* sur le lit tumoral, à l'exception de la patiente 3D n°2 qui n'a pas de *boost* et de la patiente 3D n°3 qui a également des faisceaux traitant la chaîne mammaire interne.

Tableau 4. Âge et volume de sein et de de cœur des patientes sélectionnées pour notre étude : patientes 3D et patientes Radio.

	Âge au traitement	Volume de sein	Volume de cœur
Patiente 3D n°1	58 ans	444 cm ³	478 cm ³
Patiente 3D n°2	48 ans	973 cm ³	496 cm ³
Patiente 3D n°3	45 ans	251 cm ³	760 cm ³
Patiente Radio n°1	58 ans	344 cm ³	286 cm ³
Patiente Radio n°2	73 ans	453 cm ³	595 cm ³
Patiente Radio n°3	77 ans	574 cm ³	557 cm ³

Tableau 5. Balistiques et caractéristiques des faisceaux (particule et énergie) des patientes 3D et des patientes Radio.

	Faisceaux de la balistique	Énergies
Patiente 3D n°1	Tangentiels Lit tumoral	Photon 4 MV Électron 12 MeV
Patiente 3D n°2	Tangentiels	Photons 4 MV et 10 MV
Patiente 3D n°3	Tangentiels Lit tumoral Chaîne mammaire interne	Photon 4 MV Électron 12 MeV Électron 16 MeV
Patiente Radio n°1	Tangentiels Lit tumoral	Photon 4 MV Électron 9 MeV
Patiente Radio n°2	Tangentiels Lit tumoral	Photons 4 MV et 10 MV Électron 9 MeV
Patiente Radio n°3	Tangentiels Lit tumoral	Photon 4 MV Électron 12 MeV

II. DE LA CRÉATION DES FANTÔMES NUMÉRIQUES HYBRIDES À L'INSERTION DES IMAGES PSEUDO-CT DANS LE SYSTÈME DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT

L'ensemble des travaux entrepris au cours de cette thèse reposent sur la création de fantômes numériques hybrides insérés dans le TPS après la génération d'images pseudo-CT au format DICOM. Le schéma global des logiciels et programmes nécessaires à ce procédé est présenté sur la Figure 21.

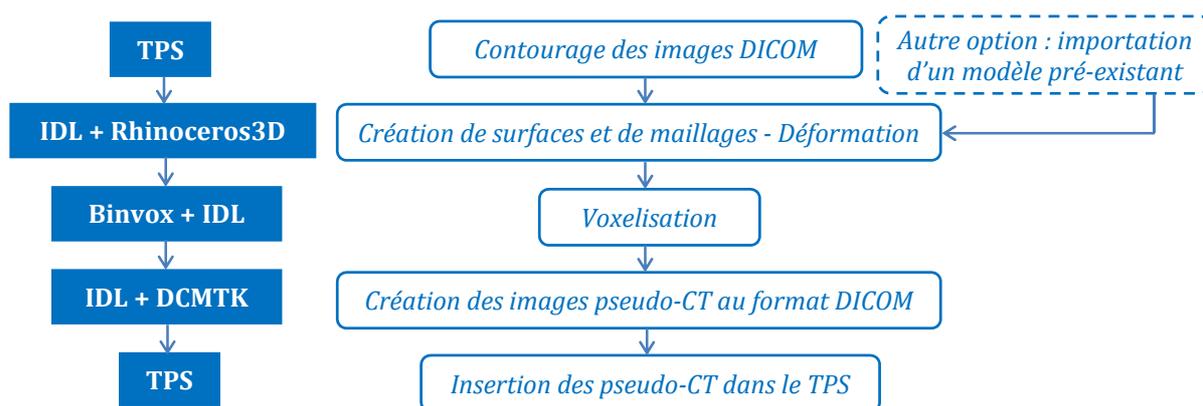


Figure 21. Aperçu général de la succession des outils numériques intervenant dans la création d'images pseudo-CT à partir de fantômes numériques hybrides et de leur rôle.

II.1. La norme DICOM

Suite à l'émergence de la scanographie CT, la nécessité d'une norme relative aux imageries et aux transferts d'images est apparue afin de garantir la compatibilité avec les logiciels de différents constructeurs et avec le système d'archivage (*Picture Archiving and Communication System* noté PACS). Une première tentative a été faite avec la norme ACR-NEMA. Cependant, cette norme ne répondant pas aux attentes, une autre norme a été développée en tenant compte du retour d'expérience de la norme ACR-NEMA : il s'agit de la norme DICOM (*Digital Imaging and COmmunications in Medicine*). Cette norme a été introduite en Europe en 1995 [ENV 1995, WEB07].

Le format DICOM des images médicales contient une liste d'informations sur le patient (nom, sexe, numéro d'identification, date de naissance, etc), sur la modalité et la procédure d'imagerie (paramètres de l'installation, étalonnage, dose de rayonnement, agent de contraste, etc) et sur l'image en elle-même (résolution, fenêtrage, etc). Chaque information est organisée en « attributs » et est identifiée par des « DICOM tags ». La lecture de telles images requiert qu'un certain nombre de ces champs d'information DICOM soit renseigné, d'autres sont optionnels en fonction des logiciels.

II.2. Logiciels et programmes

II.2.a. Système de planification de traitement ISOgray

Le système de planification de traitement (TPS) ISOgray [WEB08, Isambert et al. 2007] a été développé par l'entreprise DOSIsoft, née d'une collaboration entre l'Institut Gustave Roussy et l'Institut Curie. Ce TPS est constitué d'une suite de modules informatiques :

- IMaGo, correspondant au module de fusion, de recalage et de segmentation d'images. Il permet de définir des volumes à travers le dessin de contours en mode manuel, semi-automatique ou automatique ;
- SIMaGo, correspondant au module de simulation virtuelle de la balistique de traitement. Il permet de définir les caractéristiques des faisceaux constituant la balistique de traitement (énergie, géométrie, accessoire). Il est possible de se placer en vue de faisceau (*Beam's Eye View* notée BEV) pour préciser la conformation des faisceaux et de simuler des radiographies, les *Digitally Reconstructed Radiographs* (notées DRR), pour aider au positionnement du patient avant la délivrance du traitement ;
- ISOgray, correspondant au module de dosimétrie et d'analyse de dosimétrie. Il permet de choisir l'algorithme et la taille du maillage du calcul de dose, de visualiser des isodoses, de calculer des histogrammes dose-volume et de comparer des plans de traitements.

Dans le cadre d'une collaboration avec le groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, il a été possible de copier les données de la bibliothèque de faisceau du TPS ISOgray. Les algorithmes de calcul implémentés pour leurs faisceaux de photons sont l'algorithme de séparation des rayonnements primaire et diffusé Clarkson avec décomposition 2D et possibilité de prise en compte d'hétérogénéités, et les algorithmes de type point kernel avec superposition, convolution et *Collapsed Cone*. Le seul algorithme disponible pour les faisceaux d'électrons à la Pitié-Salpêtrière est le Clarkson avec décomposition 2D sans option de prise en compte des hétérogénéités. Au cours de cette thèse, l'algorithme Monte Carlo électron issu des modélisations ajustées pour les accélérateurs des centres de lutte contre le cancer de Nancy et de Nice a été ajouté. Le principe de ces algorithmes sera détaillé plus loin (cf III.2.).

II.2.b. Rhinoceros3D

Rhinoceros3D [WEB09] est un logiciel de modélisation 3D utilisé dans la conception assistée par ordinateur. Il permet la création de surfaces NURBS et de *Mesh* à partir de contours, avec une résolution suffisante pour garantir un réalisme anatomique lors de la construction de fantômes anthropomorphes [Segars et al. 2001, Bolch et al. 2009]. Il peut donc, entre autre, lire et écrire des fichiers d'extension « .obj » pour les surfaces NURBS et « .wrl » pour les *Mesh*.

Il offre différentes options de transformations utiles à la personnalisation des dimensions et des morphologies d'organes à travers des changements d'échelle éventuellement homothétiques, des rotations, des translations, des opérations booléennes entre structures ou encore des déformations locales à l'aide de points de contrôle ou de cages de déformation. Il permet également la conversion de surfaces NURBS en *Mesh*.

II.2.c. Binvox

Binvox est un programme développé par Dr Patrick MIN [WEB10] qui voxelise les modèles 3D en utilisant la carte graphique. Parmi les formats d'entrée figurent les *Mesh* VRML 2.0 (extension : « .wrl ») créés avec Rhinoceros3D. Le *Mesh* pouvant contenir plusieurs structures, leur dissociation nécessite de relever dans Rhinoceros3D leur *index* fourni dans le volet d'information associé à chaque structure. Ensuite, la fonction « -ignore » suivi d'un *index* incrémenté de 1 dans la ligne de commande initiant la voxelisation permet d'ignorer la structure associée à l'index lors de la voxelisation du *Mesh*. Au final, les informations essentielles de la ligne de commande sont le fichier d'entrée, les structures à ignorer, la résolution de la grille 3D de voxels résultante et le nom du fichier binaire de sortie en choisissant son extension (e.g. « .raw »).

Un exemple de script réalisant la voxelisation d'un *Mesh* dénommé « Thorax_Test.wrl » en résolution 540 x 540 x 540 contenant 5 structures (contour externe, poumon droit, poumon gauche, cœur et cylindre) est fourni à la Figure 22. Dans le cas de nos modèles anthropomorphes issus d'images scanner CT, une structure « cylindre » avec le même diamètre que le tunnel du scanner a été créée afin de servir de repère quant à la taille des images et quant à la position relative du thorax dans cette image. En effet, le programme Binvox met l'ensemble des structures à l'échelle d'un cube de dimension 0,95 x 0,95 x 0,95 de sorte que le cylindre présente un diamètre de 0,95. Ainsi, la voxelisation en 540 x 540 x 540 permet que le cylindre ait une résolution de 512 x 512, résolution usuelle des images insérées dans le TPS ISOgray.

```
::: Voxelisation des éléments de Thorax_Test.wrl
set input=Thorax_Test
set organe1=PatTest_PoumonGauche
set organe2=PatTest_PoumonDroit
set organe3=PatTest_Contourexterne
set organe4=PatTest_Cylindre
set organe5=PatTest_Coeur

:--- vox 1 ---
binvox0.37 -v -d 540 -t raw -ignore 2 -ignore 3 -ignore 4 -ignore 5 %input%.wrl
move %input%.raw %organe1%.raw

:--- vox 2 ---
binvox0.37 -v -d 540 -t raw -ignore 1 -ignore 3 -ignore 4 -ignore 5 %input%.wrl
move %input%.raw %organe2%.raw

:--- vox 3 ---
binvox0.37 -v -d 540 -t raw -ignore 1 -ignore 2 -ignore 4 -ignore 5 %input%.wrl
move %input%.raw %organe3%.raw

:--- vox 4 ---
binvox0.37 -v -d 540 -t raw -ignore 1 -ignore 2 -ignore 3 -ignore 5 %input%.wrl
move %input%.raw %organe4%.raw

:--- vox 5 ---
binvox0.37 -v -d 540 -t raw -ignore 1 -ignore 2 -ignore 3 -ignore 4 %input%.wrl
move %input%.raw %organe5%.raw
```

Figure 22. Exemple de script réalisant la voxelisation des 5 structures du *Mesh* Thorax_Test.wrl

II.2.d. *Interactive Data Language* noté IDL

Interactive Data Language, noté IDL [WEB11], est un langage orienté objet qui permet l'écriture de scripts essentiels dans la gestion des données de sortie et d'entrée des divers programmes et logiciels employés dans la création de fantômes numériques hybrides et d'images au format DICOM. Les noms et fonctions de ces scripts sont les suivants :

- « AsciiToCtrForOBJ.pro » : crée des fichiers au format OBJ lisible par Rhinoceros3D pour chaque structure segmentée dans le TPS ISOgray à partir du DICOM RT Structure (fichier RS) convertie au format TXT ;
- « MakeImage.pro » : sa première partie rassemble les structures voxelisées au format RAW d'un même fantôme dans un fichier d'extension « .col » après leur avoir affecté une couleur en bit ; sa seconde partie affecte des unités Hounsfield uniques à chaque structure identifiée par sa couleur et définit la dimension des voxels avant de sélectionner des tranches transverses de voxel au plus proche de la position attendue compte-tenu de l'intercoupe souhaitée afin de créer des images aux formats TIFF 8 bits et TIFF 16 bits.

II.2.e. *DICOM ToolKit* noté DCMTK

DICOM ToolKit, noté DCMTK [WEB12], est un logiciel *open source* développé par OFFIS avec le langage C++. Il s'agit d'un ensemble de bibliothèques et d'applications permettant l'implémentation de la norme DICOM. Parmi les différentes applications de DCMTK, deux en particulier sont utiles pour la création d'images DICOM :

- « dcmdump.exe », qui permet de lire les valeurs des champs d'information DICOM grâce à leur identification par des « DICOM tags » ;
- « dcmodify.exe », qui permet de modifier, d'ajouter et de supprimer des champs d'information DICOM.

Ces applications sont utilisées dans des scripts « maison » sous Linux, dénommés « ScriptModifDicom » et « ScriptexchangeImages », destinés respectivement à implémenter les champs DICOM variables et à remplacer les images contenues dans une série d'images DICOM servant de *Template*. Plus de détails sur leur utilisation seront fournis au II.4 de ce chapitre.

II.3. Processus de création des fantômes numériques hybrides avec un cœur détaillé

II.3.a. Modèle de cœur générique d'Anatomium

Le modèle de cœur générique développé et commercialisé par Anatomium est un équivalent 3D des planches d'anatomie puisqu'il est basé sur des images scanner CT dont la segmentation a été supervisée par des anatomistes. Ce modèle de cœur 3D générique a été utilisé par [Na et al. 2010, Broggio et al. 2011]. Il présente des structures différenciées telles que les oreillettes, les ventricules ou encore les artères et veines coronariennes. Les gros vaisseaux (aorte et veines pulmonaires), les valves (tricuspide, mitrale, aortique et pulmonaire) et les nerfs cardiaques ont

été retiré du modèle par un infographiste afin de le simplifier tout en gardant la complexité requise pour nos travaux de dosimétrie cardiovasculaire.

Les dimensions de ce cœur générique, les volumes de muscle et de sang et les épaisseurs des parois des oreillettes et des ventricules sont ajustés sur les données fournies par [CIPR 33, CIPR 106, CIPR 110, Pretorius et al. 1999]. Ces informations sont synthétisées dans le Tableau 6. Lors de la modélisation sous Rhinoceros3D, les caractéristiques du cœur générique après ajustement sont fidèles à celles attendues, seul le myocarde du ventricule gauche présente un volume 2 cm^3 au-dessus des 140 cm^3 attendus. [Segars et al. 2001] ont également construit un modèle de cœur à partir des volumes de [Pretorius et al. 1999] après avoir créé un modèle NURBS à partir d'images médicales. Les artères et veines coronariennes de notre modèle de cœur générique ont été mises à l'échelle en même temps que les autres sous-structures du cœur afin de préserver le réalisme initial. Au final, ces ajustements dimensionnels ont grossièrement induit une homothétie du modèle d'origine. La Figure 23 présente une vue antérieure et une vue du côté du ventricule gauche du modèle de cœur générique après les ajustements de l'infographiste.

II.3.b. Modélisation à partir d'images scanner CT

La création de fantômes numériques hybrides à partir de dossiers de patientes contenant des informations anatomiques 3D a pour objectif premier de valider le processus de modélisation. Cependant, l'utilisation du modèle de cœur générique permet de comparer la dosimétrie au cœur à la dosimétrie à des sous-structures cardiaques (myocarde, oreillettes, ventricules, réseau d'artères coronaires ou en encore l'artère inter-ventriculaire antérieure seule). L'intérêt pour la dosimétrie à des sous-structures cardiaques provient du fort gradient de dose pouvant exister sur le cœur lors d'une RT thoracique et engendrant des doses différentes selon la structure considérée. Le résumé du processus de création de fantômes numériques hybrides à partir d'une imagerie scanner CT est présenté à la Figure 24.

La première étape de cette modélisation est la segmentation des structures d'intérêt sur le scanner de RT. Pour la patiente 3D n°1, les structures segmentées sont : le contour externe, le sein gauche, le cœur, les poumons et les os. Pour les deux autres patientes 3D, ces mêmes structures à l'exception des os sont segmentées, la segmentation des os étant jugée chronophage.

La seconde étape est l'importation des contours dans le logiciel d'infographie Rhinoceros3D afin de créer des surfaces NURBS ensuite converties en *Mesh* à facettes triangulaires, selon un procédé similaire à [Bolch et al. 2010, Broggio et al. 2011]. Les os de la patiente 3D n°1 sont transposés sur le fantôme numérique la patiente 3D n°2 pour évaluer l'impact de cette approximation sur la modélisation anatomique. Le cœur d'origine de la patiente est remplacé par le modèle de cœur générique après une mise à l'échelle homothétique de sorte à s'ajuster au cœur d'origine de façon globale. En effet, la résolution et le contraste du scanner de RT étant jugés insuffisants pour segmenter le cœur d'origine de façon précise, le réalisme de la forme du modèle de cœur générique est préservé en évitant des déformations locales.

II.3.c. Modélisation à partir de radiographies

Dans le cas de dossiers patients ne présentant pour informations anatomiques que des radiographies orthogonales, une modélisation de l'anatomie 3D basée sur l'utilisation d'un fantôme numérique hybride pré-existant et la déformation de celui-ci en fonction des formes identifiables sur les radiographies a été développée. Le choix du fantôme servant de *Template* s'est porté sur le fantôme numérique hybride de la patiente 3D n°1 en raison d'un certain nombre de paramètres morphologiques proches de la moyenne sur notre base de données : volume de sein, volume de cœur, rapport cardio-thoracique (largeur du cœur par rapport à la largeur du thorax en vue antérieure), épaisseur de tissus mous au niveau sternal et latéral, distance entre les centres de gravité du sein et du cœur.

Dans Rhinoceros3D, les radiographies sont positionnées orthogonalement dans l'espace. Sur chacune des radiographies, le contour externe, le contour des poumons et le contour du sein sont dessinés. Des surfaces sont générées à partir de ceux-ci avant d'être extrudées de sorte à considérer leur intersection 3D. Ces intersections 3D constituent alors des boîtes de contour servant de repère pour le positionnement et la mise à l'échelle du fantôme *Template*. Le modèle de cœur générique est ensuite inséré dans la cavité naturelle située entre les poumons. Le résumé du processus de création de fantômes numériques hybrides à partir de radiographies orthogonales est présenté à la Figure 25.

II.4. Processus de création d'images pseudo-CT au format DICOM à partir de fantômes numériques

Une fois les fantômes numériques hybrides créés, diverses étapes sont nécessaires avant de pouvoir les insérer dans le TPS. En effet, la dosimétrie avec un TPS requiert de lui fournir une série d'images DICOM dans lesquels les voxels présentent une couleur corrélée à une grandeur physique, la densité électronique. Le résumé du processus de création d'images pseudo-CT au format DICOM à partir de fantômes numériques est présenté à la Figure 26.

Dans un premier temps, les structures du fantôme numérique hybride doivent être voxelisées avec Binvx avant d'être regroupées dans une unique matrice par le biais d'un script IDL. Une unique unité Hounsfield pour chaque structure est ensuite affectée. Dans le cas des patientes 3D, les densités électroniques moyennes des structures segmentées sur le scanner de RT converties en unités Hounsfield sont utilisées. En revanche, dans le cas des patientes Radio, les fantômes numériques hybrides sont construits en aveugle vis-à-vis du scanner de RT ayant servi à la simulation des DRR. Par conséquent, l'affectation des unités Hounsfield de chaque structure modélisée requiert d'évaluer des valeurs moyennes sur un ensemble de scanner de RT. En pratique, une statistique des densités électroniques moyennes a été réalisée pour le sein, les poumons, les côtes et le sternum pour 20 dossiers de patientes. Ces densités ont ensuite été converties en unité Hounsfield à l'aide de la courbe de conversion du scanner ayant acquis le scanner de RT. Pour les structures cardiaques, des unités Hounsfield proche de l'unité Hounsfield de l'eau (i.e. 0) ont été choisies de façon arbitraire à défaut de disposer d'une statistique sur les densités électroniques moyennes de ces structures. Les valeurs d'Hounsfield des différentes structures des patientes Radio sont reportées dans le Tableau 7.

Dans un second temps, des coupes transverses de voxel sont sélectionnées au plus proche de la position attendue compte-tenu de l'inter-coupe souhaité et converties au format TIFF à l'aide d'un script IDL « maison ». Ces images TIFF sont ensuite converties en images DICOM à l'aide de scripts basés sur DCMTK. Ainsi, des images appelées « pseudo-CT » (notées pCT) sont générées.

Tableau 6. Caractéristiques d'un point de vue dimensionnel et volumétrique du cœur d'après différents éléments de la littérature.

Information [source]	Valeurs		
Dimensions de la boîte de contour du cœur du modèle femme [CIPR 110]	Tête-Pied : 11 cm Gauche-Droite : 12 cm Antéro-Postérieur : 9 cm		
Volume total du myocarde et du sang à l'intérieur du myocarde [CIPR 106]	Myocarde : 238 cm ³ Sang : 350 cm ³		
Épaisseurs typiques des parois des oreillettes et des ventricules [CIPR 33]	Oreillettes gauche et droite : 0,3 cm Ventricule gauche : 1,2 cm Ventricule droit : 0,5 cm		
Proportions volumiques entre le myocarde et le sang pour chaque oreillette et ventricule en fin de diastole [Pretorius et al. 1999] appliquées aux volumes fournis par [CIPR 106]		Myocarde	Sang
	Oreillette gauche	25 cm ³	32 cm ³
	Oreillette droite	29 cm ³	50 cm ³
	Ventricule gauche	140 cm ³	111 cm ³
	Ventricule droit	44 cm ³	157 cm ³

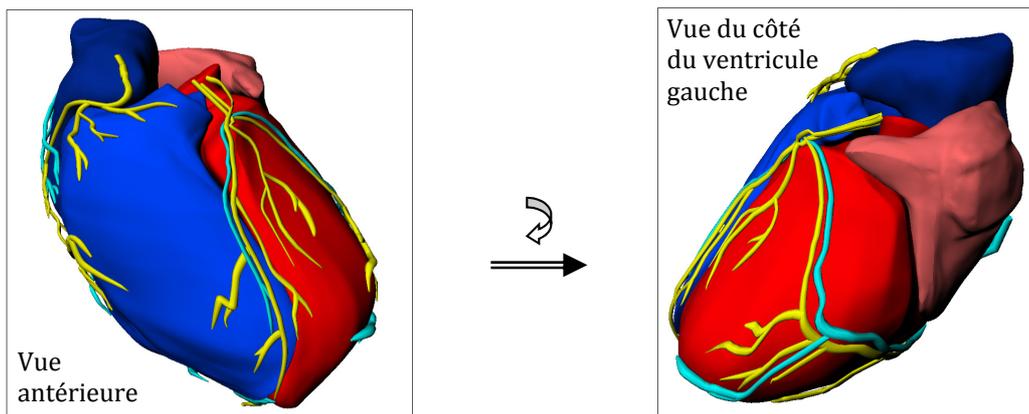


Figure 23. Vues antérieure et du côté du ventricule gauche du modèle de cœur 3D générique d'Anatomium.

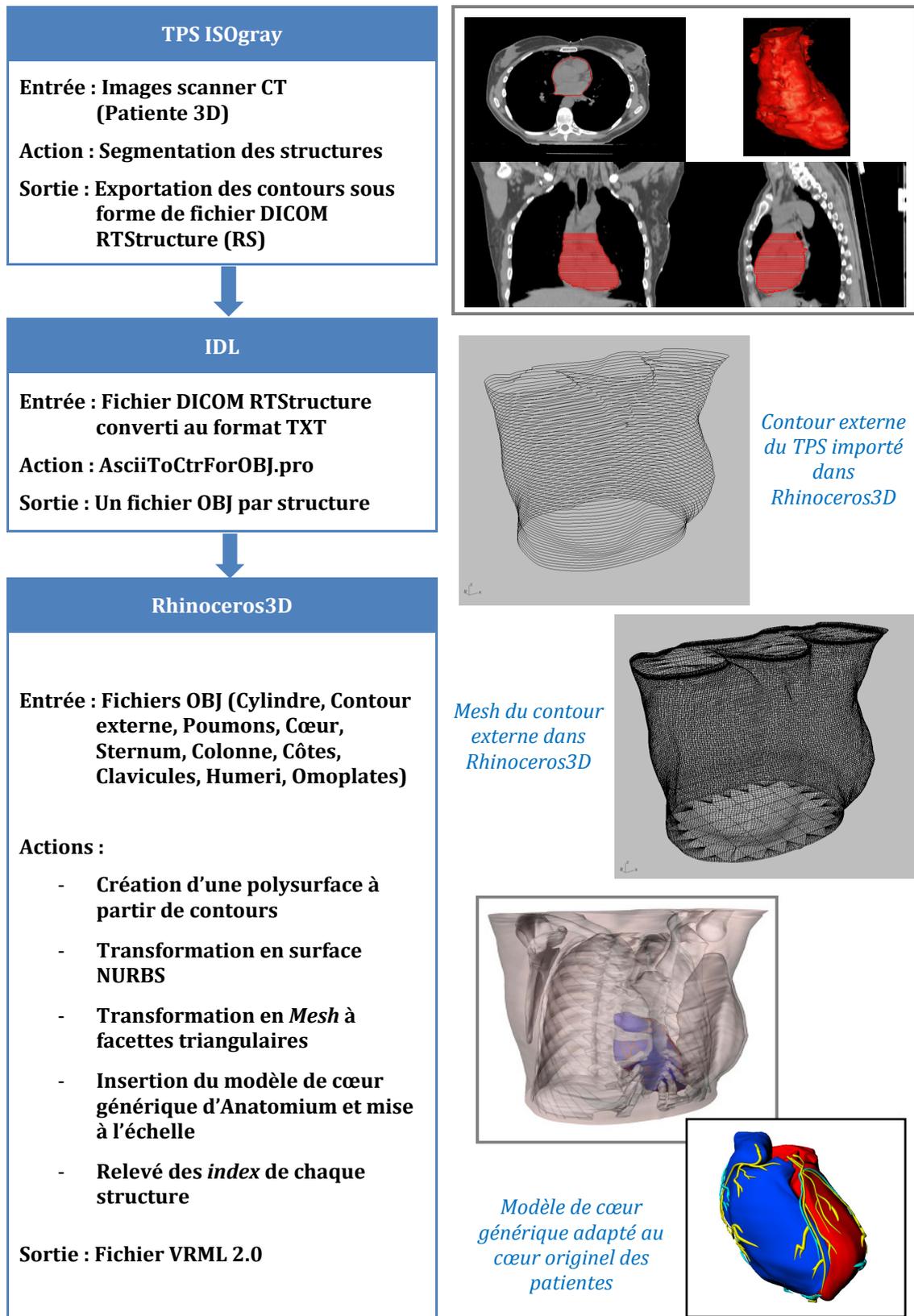


Figure 24. Résumé des étapes de la création de fantômes numériques hybrides à partir d'images CT.

Rhinoceros3D

Entrées :

- Radiographies orthogonales simulées à partir des images scanner CT du dossier de la patiente (Patiente Radio)
- Fantôme numérique hybride de la Patiente 3D n°1, jugée représentative en termes de volumes de sein et de cœur de la base de dossiers de patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein à la Pitié-Salpêtrière

Actions :

- Positionnement des radiographies de façon orthogonale
- Dessin du contour des poumons, du sein et du contour externe sur les radiographies puis création de surfaces
- Extrusion des surfaces puis création de l'intersection des surfaces extrudées de façon à constituer des boîtes de contour
- Mise à l'échelle des boîtes de contour des structures du fantôme numérique hybride de la Patiente 3D n°1 sur les dimensions des boîtes de contour
- Insertion du modèle de cœur générique d'Anatomium dans la cavité naturelle entre les 2 poumons
- Relevé des *index* de chaque structure du modèle thoracique résultant (sans os)

Sortie : Fichier VRML 2.0

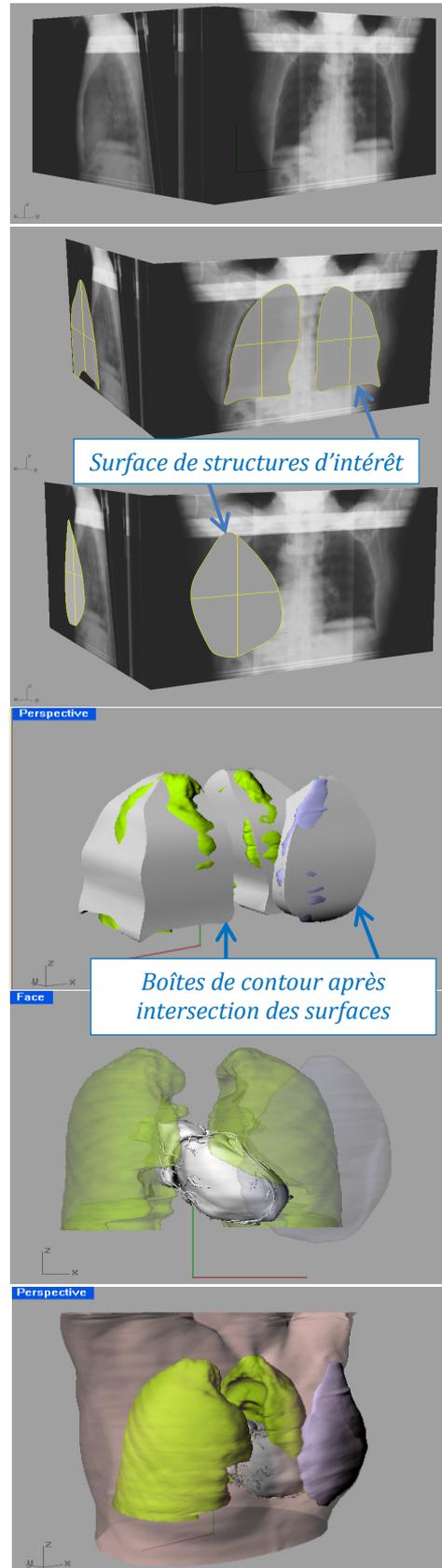


Figure 25. Résumé des étapes de la création de fantômes numériques hybrides à partir de radiographies orthogonales.

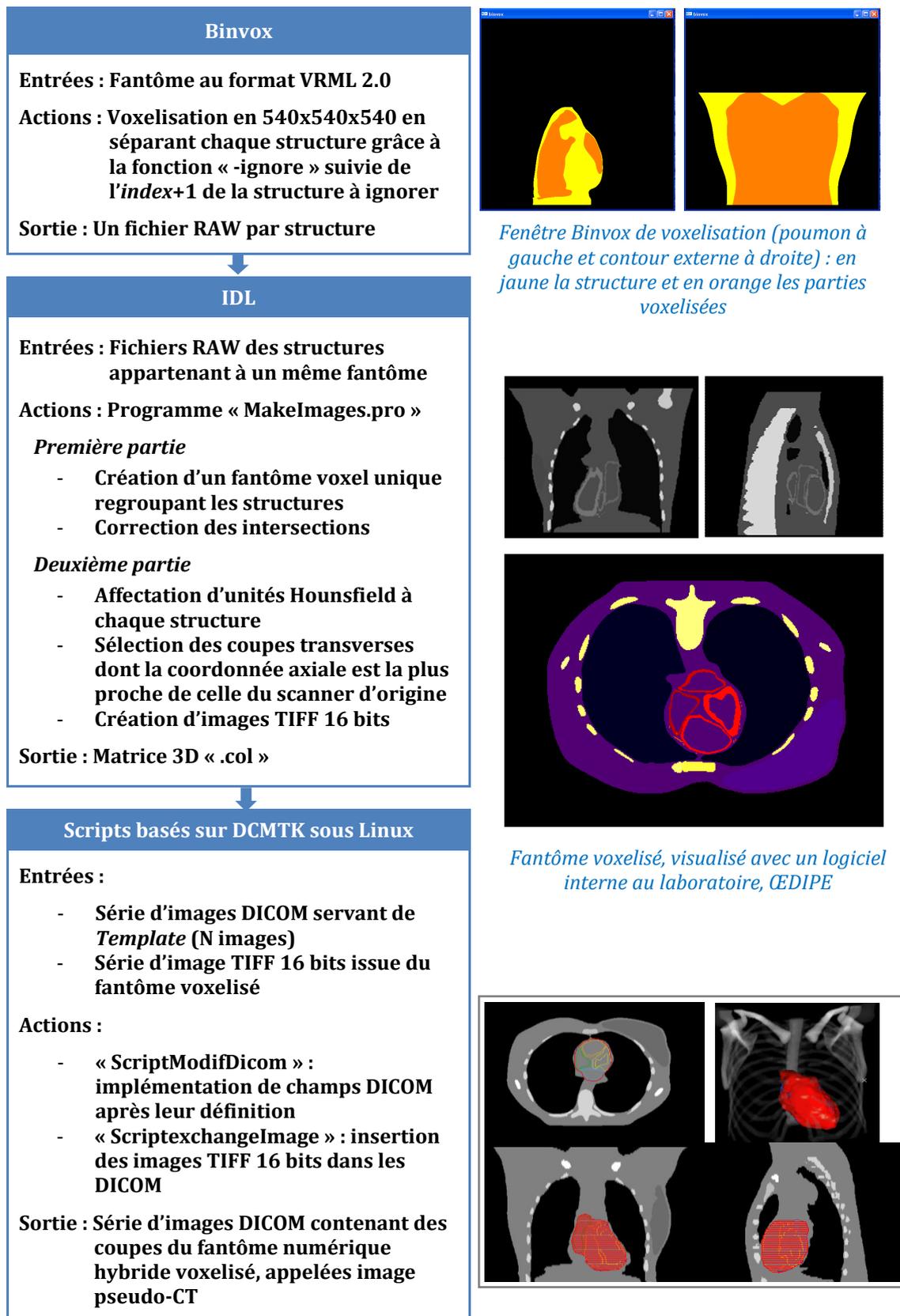


Figure 26. Résumé des étapes de création d'images pseudo-CT au format DICOM à partir d'un fantôme numérique hybride.

Tableau 7. Statistique des Unités Hounsfield (UH) pour différentes structures sur la base de 20 dossiers patients et choix d'affectation d'UH pour les images pseudo-CT des fantômes numériques hybrides créés à partir de radiographies.

Statistique sur les UH de 20 dossiers patients					
Structure	UH moyen	Écart-type	Min	Max	UH choisi
Sein gauche	-45	16	-63	6	-45
Poumon gauche	-702	64	-817	-587	-750
Poumon droit	-717	65	-811	-606	-755
Sternum	187	50	3	277	190
Côtes	272	75	147	437	270
Ventricule gauche					6
Ventricule droit					5
Oreillette droite					4
Oreillette gauche					3
Artères coronaires					2
Veines coronaires					1
Autres tissus mous					0

III. RECONSTRUCTIONS DOSIMÉTRIQUES

Une fois les images pseudo-CT générées, elles sont insérées dans le TPS afin de réaliser les reconstructions dosimétriques.

III.1. Positionnement des faisceaux

Dans le cas des patientes 3D, le système de coordonnées des images pseudo-CT étant identique à celui des images CT d'origine, une simple importation des faisceaux au format DICOM permet leur repositionnement. Dans le cas des patientes Radio, les faisceaux importés au format DICOM doivent être repositionnés par translation de sorte à cibler le sein modélisé de façon réaliste.

III.2. Algorithmes de calcul de dose dans le TPS ISOgray

Une fois les faisceaux positionnés, les reconstructions dosimétriques sont réalisées en s'appuyant sur le nombre d'UM délivrés lors du traitement des patientes. L'algorithme le plus performant disponible dans notre TPS ISOgray est alors sélectionné.

Dans ce chapitre, les calculs en photon et en électron sont respectivement effectués en point kernel *Collapsed Cone* et en Clarkson avec double décomposition, le Monte Carlo électron ayant été implémenté plus tard pour l'étude du chapitre 4. La maille de calcul choisie est la plus fine possible, i.e. dans le cas présent $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$.

IV. VALIDATION DE LA MODÉLISATION

Un des intérêts de créer des fantômes numériques hybrides alors que le dossier patient contient des informations anatomiques 3D (scanner de RT) est de procéder à une validation du processus de modélisation allant de la création des fantômes jusqu'à l'insertion dans le TPS. Ainsi, nous allons montrer dans les parties qui suivent la comparaison des morphologies et de dosimétries issues des images CT et des images pseudo-CT pour les patientes 3D.

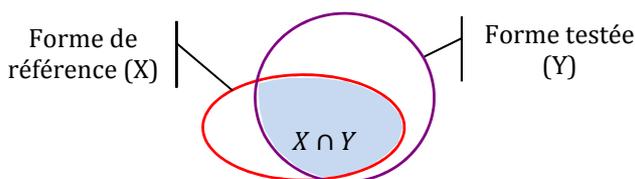
Ensuite, ces mêmes comparaisons ont été effectuées pour les patientes Radio en considérant les images CT qui ont servies à la génération des radiographies et les images pseudo-CT afin d'estimer les conséquences d'une limitation des informations anatomiques accessibles pour la création des fantômes. Pour ces patientes, une approche basée sur la transposition des faisceaux sur le scanner de RT de patientes jugées représentatives, l'une en termes de volume de sein et de cœur et l'autre en termes de taille et de poids, a été adoptée. La patiente représentative en termes de volume de sein et de cœur est la patiente 3D n°1 et ses images seront évoquées sous le nom de « CT_Rep_Vol ». La patiente représentative en termes de taille et de poids a été choisie avec une taille de 163 cm et un poids de 58 kg proches des caractéristiques de la femme de référence dans la [CIPR 89] et ses images seront évoquées sous le nom de « CT_Rep_TP ».

IV.1. Comparaison morphologique

Afin d'effectuer la comparaison des morphologies entre les structures des images CT et des images pseudo-CT, deux indicateurs ont été choisis : l'écart relatif en volume (ΔV) et le *Dice Index* (DI), en prenant les images CT comme référence.

Avoir des volumes identiques ne signifie pas que les structures ont la même forme et la même position. C'est pour cette raison que le *Dice Index*, aussi appelé *Dice Similarity Coefficient* [Isambert et al. 2008], permettant d'évaluer la superposition de volumes a été introduit. Il est calculé à l'aide de la formule suivante :

$$DI = \frac{2 X \cap Y}{X + Y} = \frac{2 TP}{2 TP + FN + FP}$$



Où

- X est le volume de référence (volume du CT)
- Y est le volume testé (volume du pCT)
- $X \cap Y$ est l'intersection entre le volume de référence et le volume testé

Il est évalué avec un programme IDL comptabilisant les pixels *True Positive* (TP), *False Positive* (FP) et *False Negative* (FN) comme illustré à la Figure 27. Dans le cas d'une superposition parfaite, le DI est égal à 1. En l'absence d'intersection, le DI est égal à 0.

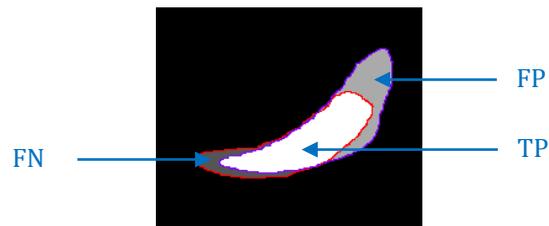


Figure 27. Superposition des surfaces du sein de référence (contour rouge) et du sein testé (contour violet) résultant sur un DI de 0,72. FN, la région des pixels *False Negative* ; FP, la région des pixels *False Positive* ; TP, la région des pixels *True Positive*.

Les résultats pour les patientes 3D et les patientes Radio sont respectivement donnés dans les Tableaux 8 et 9.

Tableau 8. Écart relatif en volume (ΔV) et *Dice Index* (DI) entre les images CT et les images pseudo-CT pour les structures modélisées des patientes 3D.

	3D n°1		3D n°2		3D n°3	
	ΔV (%)	DI	ΔV (%)	DI	ΔV (%)	DI
Contour externe	-0.5	0.98	-5.6	0.97	-3.0	0.98
Sein gauche	0.1	0.96	0.1	0.97	-0.4	0.95
Poumon gauche	-0.3	0.96	0.2	0.95	-0.3	0.97
Poumon droit	0.4	0.96	2.1	0.96	-0.8	0.97
Cœur entier	-8.9	0.87	7.3	0.87	-1.2	0.87
Sternum	-0.2	0.89	-16.8	0.29	-	-
Côtes	0	0.72	-30.7	0.18	-	-
Colonne	0	0.90	-16.0	0.55	-	-
Omoplates	0.1	0.76	11.8	0.15	-	-
Clavicules	2.8	0.81	-0.9	0.12	-	-
Humeri	-0.7	0.91	-36.5	0.21	-	-

Tableau 9. Écart relatif en volume (ΔV) et *Dice Index* (DI) entre les images CT et les images pseudo-CT pour les structures modélisées des patientes Radio.

	Radio n°1		Radio n°2		Radio n°3	
	ΔV (%)	DI	ΔV (%)	DI	ΔV (%)	DI
Contour externe	-2.1	0.89	-0.8	0.94	-5.6	0.88
Sein gauche	3.2	0.54	31.5	0.71	22.1	0.60
Poumon gauche	10.4	0.75	21.2	0.79	14.6	0.73
Poumon droit	-14.7	0.68	-14.4	0.83	23.4	0.70
Cœur entier	26.1	0.41	-28.8	0.68	-11.3	0.76

Dans le cas des patientes 3D, la modélisation du contour externe, des poumons et du sein gauche est en très bon accord avec les images CT puisque les pires ΔV et DI sont respectivement de -5,6% et 0,95. Pour le cœur, les écarts en volume sont inférieurs à 10% et les DI de 0,87 sont considérés

comme relativement bons. Une partie des écarts est imputable au choix de préserver la forme du modèle de cœur générique dans un souci de réalisme lors de la modélisation, comme expliqué au II.3.b. Pour les os, leur modélisation s'avère pouvoir être précise malgré leur forme complexe si l'on prend le temps de les segmenter comme l'illustrent le ΔV et le DI pour la patiente 3D n°1. En revanche, si l'on modélise les os en transposant ceux d'une autre patiente, on constate d'après les valeurs faibles de ΔV et de DI pour la patiente 3D n°2 que la modélisation est faiblement en accord avec les structures issues des images CT.

Dans le cas des patientes Radio, nous ne nous attendions pas à de bons résultats étant donné le peu d'informations anatomiques considérées comme disponibles lors de la modélisation. Le contour externe est relativement bien modélisé avec un écart relatif en volume n'excédant pas 6% et un DI supérieur à 0,88. En revanche, la modélisation du sein, des poumons et du cœur est plus variable. L'écart relatif en volume est compris entre -30% et +30% et le DI est compris entre 0,4 et 0,8 selon la structure et la patiente. Cependant, la Figure 28 suggère une meilleure similarité anatomique entre les images CT d'origine et les images pseudo-CT qu'entre les images CT d'origine et les images CT des patientes représentatives (i.e. les images CT_Rep_Vol et CT_Rep_TP), au regard de la dimension et de la forme du thorax et des poumons.

IV.2. Comparaison dosimétrique

Les Histogrammes Dose-Volume (HDV) obtenus pour les dosimétries sur les images CT et les images pseudo-CT sont présentées à la Figure 29 pour les patientes 3D et à la Figure 30 pour les patientes Radio. Pour les patientes Radio, les HDV issus des dosimétries sur les images CT_Rep_Vol et CT_Rep_TP sont également présentés. De plus, les écarts dosimétriques en termes de dose moyenne et de dose maximale pour diverses structures sont présentés dans le Tableau 10 pour les patientes 3D et dans le Tableau 11 pour les patientes Radio. De plus, le Tableau 12 montre les écarts en terme de dose moyenne au cœur entre la dosimétrie sur les images CT et la dosimétrie sur les diverses images de substitution proposées (pseudo-CT, CT_Rep_Vol et CT_Rep_TP).

Dans le cas de la patiente 3D n°1, les HDV du sein, du poumon gauche et du cœur issus des images CT et pseudo-CT sont très semblables. Cependant, des écarts plus importants sont constatés pour les patientes 3D n°2 et 3Dn°3. D'un point de vue dosimétrique, le Tableau 10 montre que les écarts relatifs absolus de la dose moyenne entre les images CT et pseudo-CT pour les patientes 3D n'excèdent pas 1% pour le sein et sont compris entre 5,8% et 27,5% pour le cœur. Une partie des écarts de dose sur le cœur sont dues aux écarts morphologiques expliqués précédemment entre le cœur du CT d'origine et le modèle de cœur.

Dans le cas des patientes Radio, le Tableau 12 montre que les images pseudo-CT ne donnent pas nécessairement une dosimétrie plus proche de celle des images CT que les images des patientes représentatives. En effet, pour la patiente Radio n°1, la différence relative des doses moyennes au cœur est de -35,7% entre CT et pseudo-CT, 8,2% entre le CT et le CT_Rep_Vol et -34,7% entre le CT et le CT_Rep_TP. Pour la patiente Radio n°2, la meilleure concordance dosimétrique avec le CT est obtenue avec le pseudo-CT et le CT_Rep_TP. Pour la patiente Radio n°3, c'est sans surprise que la meilleure concordance dosimétrique est obtenue avec le pseudo-CT puisque la patiente présente un cœur orienté vers la droite (*situs inversus*).

Tableau 10. Écart relatif en dose (Δ) entre les structures des images CT et des images pseudo-CT pour les doses moyennes et maximales des structures des patientes 3D.

		Dose moyenne (Gy)			Dose maximale (Gy)		
		CT	pCT	Δ	CT	pCT	Δ
3D n°1	Sein gauche	58.2	58.3	0.2%	71.5	72.2	1.0%
	Poumon gauche	5.0	5.2	4.0%	61.7	61.1	-1.0%
	Cœur entier	2,1	2,2	5.8%	31,8	21,6	-32.1%
	Réseau de coronaires	-	3.9	-	-	31.6	-
	IVA	-	10.9	-	-	31.6	-
3D n°2	Sein gauche	47.4	47.8	0.9%	56.8	56.5	-0.4%
	Poumon gauche	10.7	10.2	-5.1%	54.4	53.7	-1.3%
	Cœur entier	4.6	3.3	-27.5%	52.8	51.2	-3.1%
	Réseau de coronaires	-	14.6	-	-	51.9	-
	IVA	-	24.3	-	-	51.9	-
3D n°3	Sein gauche	56.5	56.1	-0.7%	77.7	74.5	-4.1%
	Poumon gauche	10.3	9.9	-3.5%	62.6	62.6	0.0%
	Cœur entier	5.9	5.0	-14.3%	54.2	53.3	-1.8%
	Réseau de coronaires	-	10.5	-	-	50.3	-
	IVA	-	33.3	-	-	49.4	-

Tableau 11. Écart relatif en dose (Δ) entre les structures des images CT et des images pseudo-CT pour les doses moyennes et maximales des structures des patientes Radio.

		Dose moyenne (Gy)			Dose maximale (Gy)		
		CT	pCT	Δ	CT	pCT	Δ
Radio n°1	Sein gauche	56.0	55.3	-1.2%	71.7	71.4	-0.4%
	Poumon gauche	5.0	7.2	44.8%	53.7	55.1	2.7%
	Cœur entier	2.94	1.9	-35.7%	49.2	33.4	-32.2%
	Réseau de coronaires	-	3.7	-	-	38.4	-
	IVA	-	9.6	-	-	38.1	-
Radio n°2	Sein gauche	53.9	54.4	1.0%	67.4	68.9	2.1%
	Poumon gauche	8.9	6.7	-24.0%	57.6	65.3	13.5%
	Cœur entier	2.3	2.9	27.8%	52.8	54.5	3.3%
	Réseau de coronaires	-	7.3	-	-	54.8	-
	IVA	-	21.6	-	-	54.8	-
Radio n°3	Sein gauche	54.54	52.7	-3.4%	65.8	70.4	6.9%
	Poumon gauche	7.83	5.9	-25.3%	56.7	57.9	2.2%
	Cœur entier	0.79	0.95	20.3%	3.8	3.5	-9.2%
	Réseau de coronaires	-	0.90	-	-	3.4	-
	IVA	-	0.62	-	-	1.1	-

Tableau 12. Différences relatives des doses moyennes au cœur sur les images pseudo-CT (pCT), CT_Rep_Vol et CT_Rep_TP par rapport aux images CT.

	pCT	CT_Rep_Vol	CT_Rep_TP
Radio n°1	-35.7%	-8.2%	-34.7%
Radio n°2	27.8%	83.0%	25.7%
Radio n°3	20.3%	135.4%	196.2%

La Figure 28 illustre les isodoses obtenues lors des dosimétries sur des coupes comparables des différentes imageries pour les patientes Radio n°1 et Radio n°2. Au vue des écarts morphologiques constatables entre les patientes représentatives et la patiente d'intérêt, il apparaît que la concordance des dosimétries tend à relever de la coïncidence.

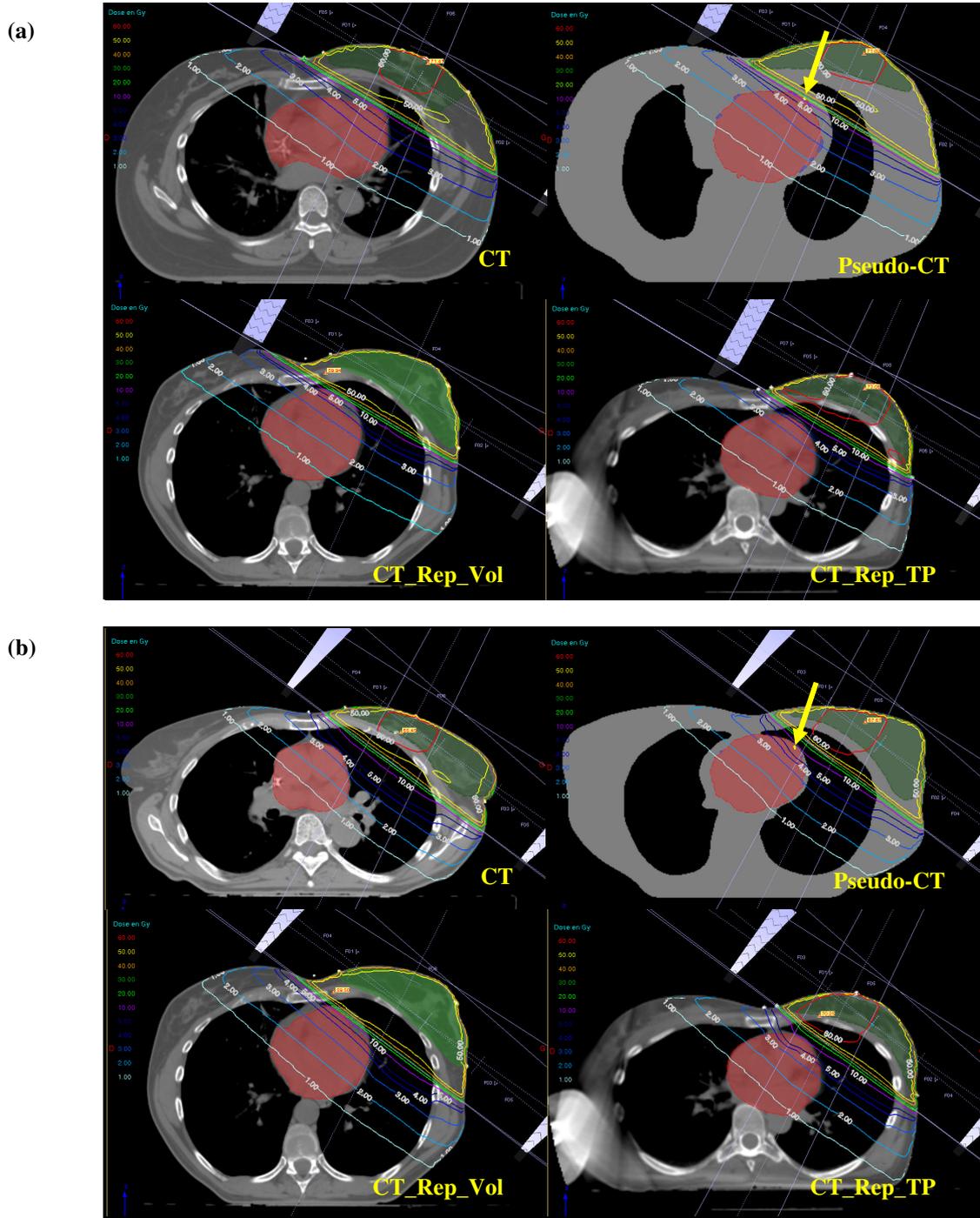


Figure 28. Dosimétrie sur les 4 séries d'images (CT, pseudo-CT, CT_Rep_Vol et CT_Rep_TP) pour la patiente Radio n°1 (a) et la patiente Radio n°2 (b). Le cœur est représenté en rouge, le sein traité est représenté en vert et la flèche jaune indique la position de l'IVA. Les images sont à la même dimension.

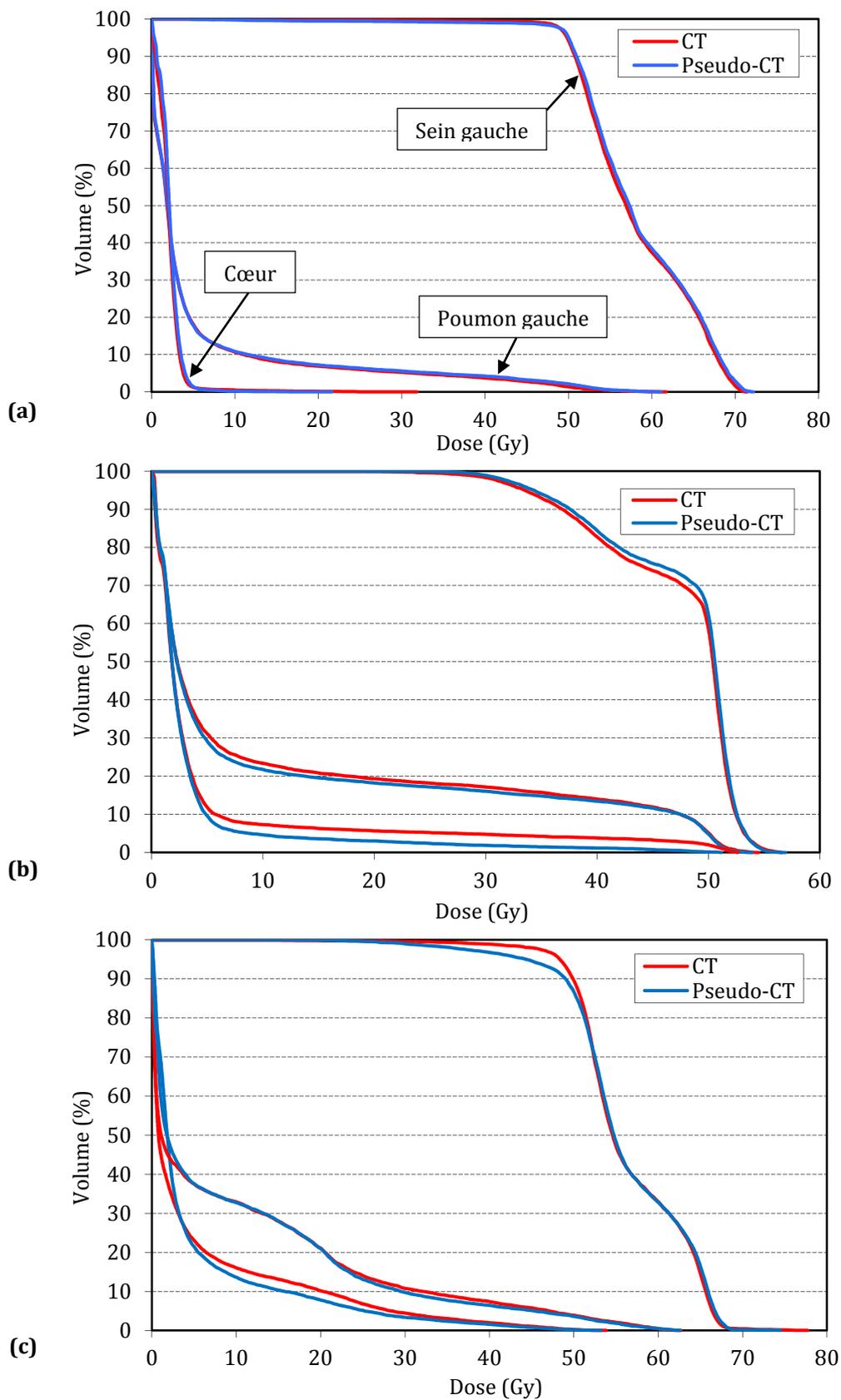


Figure 29. Comparaison des HDV issus du CT et du pseudo-CT pour le sein gauche, le poumon gauche et le cœur des patientes (a) 3D n°1 (b) 3D n°2 et (c) 3D n°3.

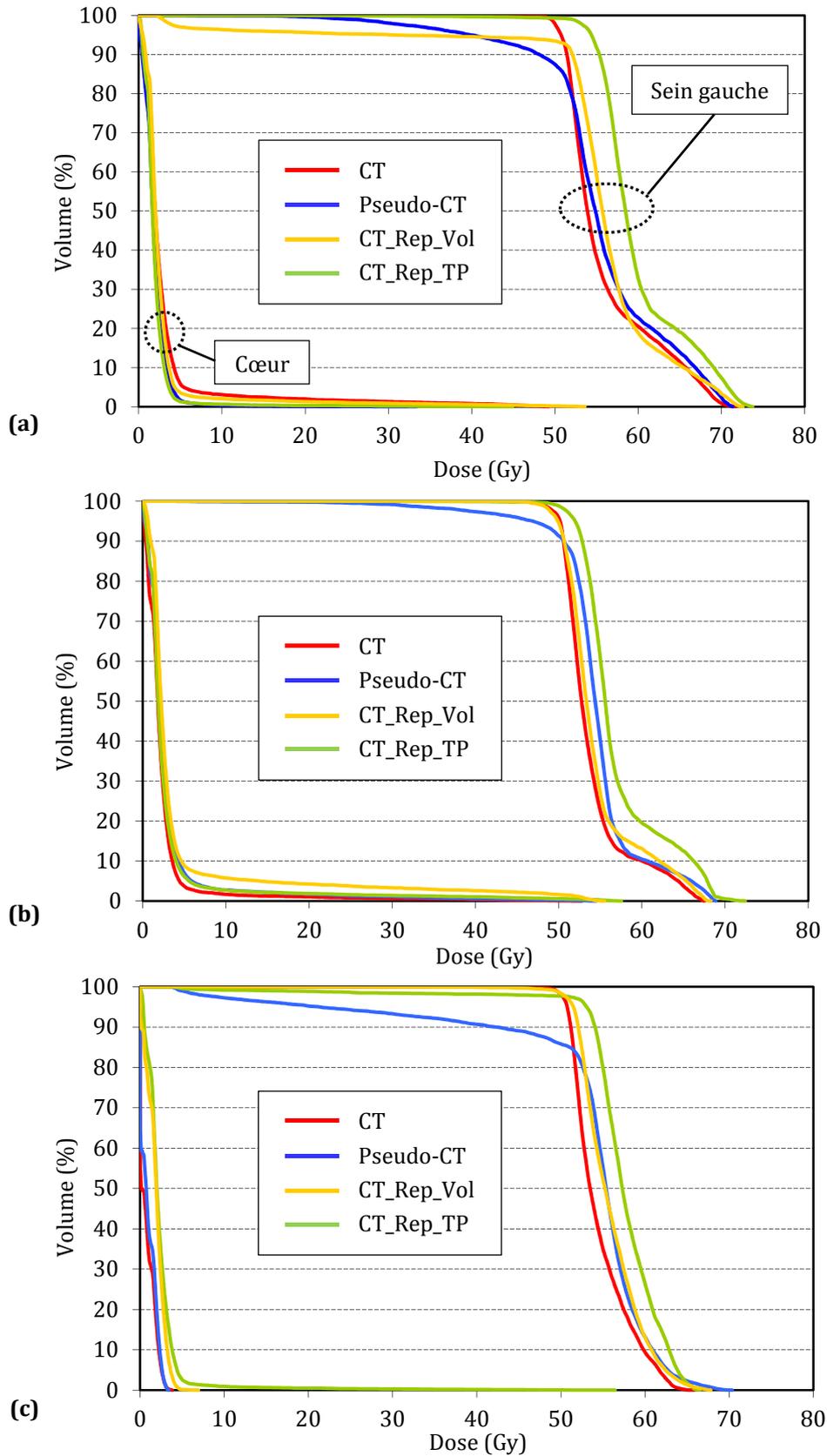


Figure 30. Comparaison des HDV issus du CT, du pseudo-CT, du CT_Rep_Vol et du CT_Rep_TP pour le sein gauche et le cœur des patientes (a) Radio n°1 (b) Radio n°2 et (c) Radio n°3.

V. DOSIMÉTRIE CARDIOVASCULAIRE À L'AIDE DU MODÈLE DE CŒUR DÉTAILLÉ

L'insertion d'un modèle de cœur détaillé dans les fantômes numériques hybrides permet la réalisation de dosimétries aux différences sous-structures. Le fort gradient de dose sur le cœur explique les différences dosimétriques entre sous-structures cardiaques présentées par des HDV à la Figure 31 et par des doses moyennes dans le Tableau 13. Parmi les artères coronaires, l'allure des HDV du réseau d'artères coronaires et de l'IVA confirment que l'IVA est l'artère principale la plus irradiée dans le cas d'une RT du sein gauche (Figure 32 avec les 3 patientes 3D). De plus, on constate que la dosimétrie à l'IVA est celle qui est la plus différente de la dosimétrie au cœur. En effet, pour les patientes 3D, la dose moyenne à l'IVA présente un facteur compris entre 5 et 7 avec la dose moyenne au cœur (Tableau 14 avec les 3 patientes 3D).

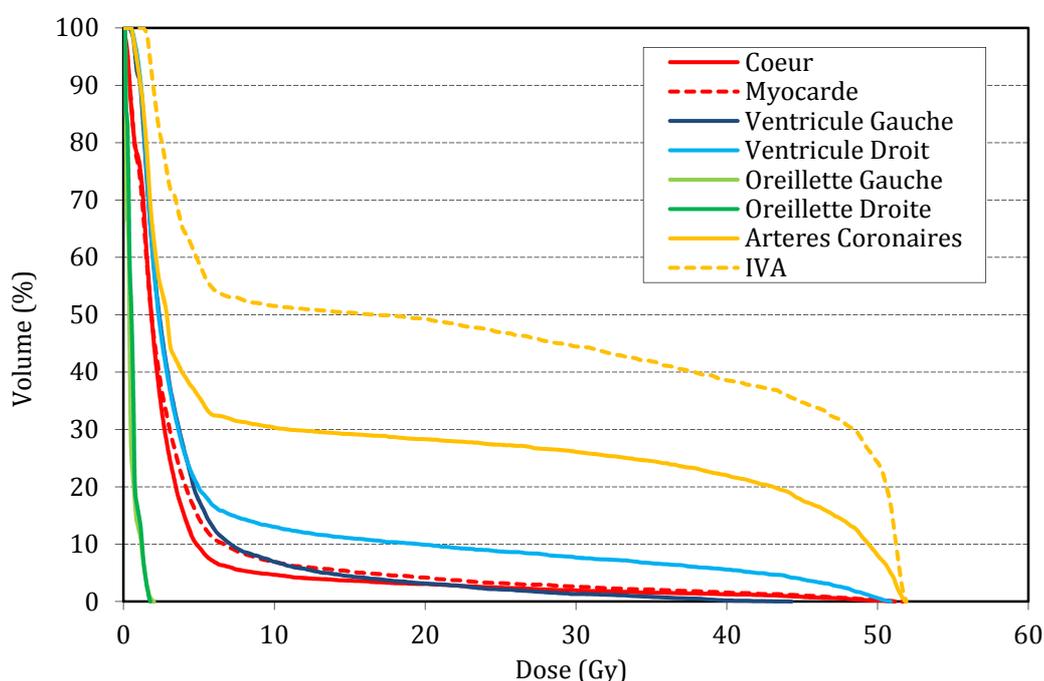


Figure 31. HDV de la dosimétrie cardiovasculaire sur les images pseudo-CT de la patiente 3D n°2.

Tableau 13. Dose moyenne des différentes structures cardiaques sur les images pseudo-CT de la patiente 3D n°2.

Structure	Dose moyenne (Gy)
Cœur entier	3,3
Myocarde	3,7
Ventricule gauche	4,0
Ventricule droit	6,6
Oreillette gauche	0,5
Oreillette droite	0,6
Réseau d'artères coronaires	14,6
IVA	24,3

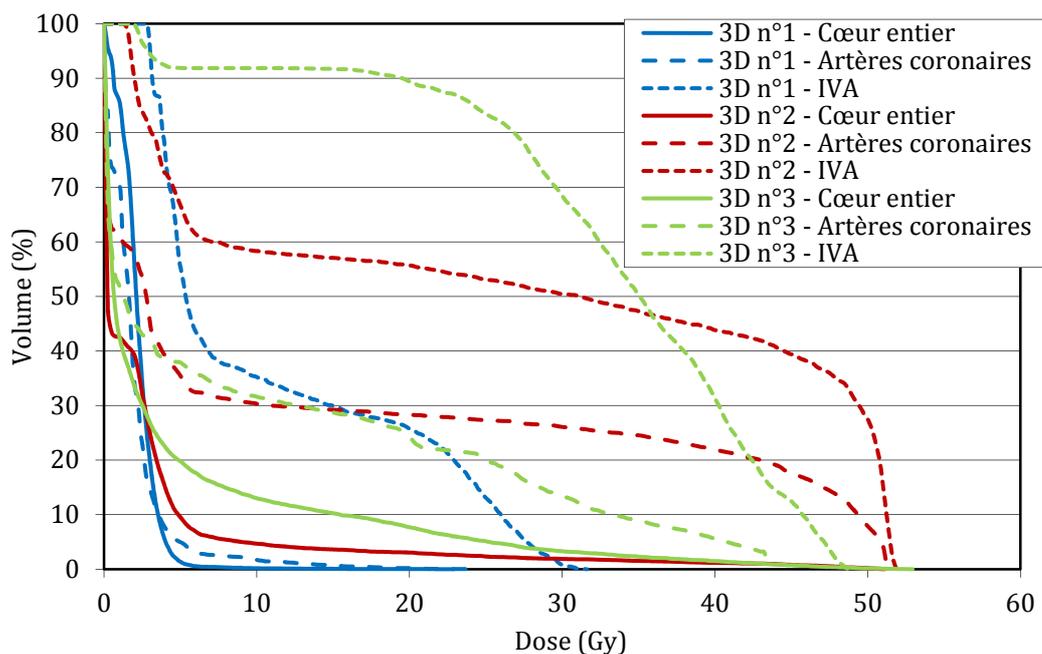


Figure 32. Comparaison des dosimétries au cœur entier, au réseau d'artères coronaires et à l'IVA pour les trois patientes 3D.

Tableau 14. Doses moyennes et écart-type pour le cœur, le réseau d'artères coronaires et l'IVA des trois patientes 3D.

		Cœur entier	Artères coronaires	IVA
3D n°1	Dose moyenne (Gy)	2,2	3,9	10,9
	Écart-type (Gy)	4,2	5,1	9,1
3D n°2	Dose moyenne (Gy)	3,3	14,6	24,3
	Écart-type (Gy)	6,4	19,4	21,7
3D n°3	Dose moyenne (Gy)	5,0	10,5	33,3
	Écart-type (Gy)	8,7	13,9	11,7

VI. DISCUSSION

L'insertion des fantômes numériques hybrides dans un TPS constitue en soi une méthode intéressante pour accroître les applications de ce type de fantôme, notamment avec la dosimétrie en radiothérapie. En effet, la maîtrise des variations anatomiques avec ce type de fantôme associée à l'utilisation d'un outil de calcul employé en clinique permet par exemple d'envisager de nombreuses études de sensibilité, comme l'illustrera le chapitre 4. L'insertion de tels fantômes dans un TPS semble être peu représentée dans la littérature. Des travaux s'en approchant sont ceux de [Alziar et al. 2009] où des fantômes corps entier sont adaptés aux images CT de la planification de RT de patients dans un logiciel construit de sorte à présenter une interface

semblable à un TPS afin d'effectuer des évaluations dosimétriques hors du champ dans un but d'optimisation de la radioprotection patient. Un autre exemple de travaux utilisant un TPS pour des reconstructions dosimétriques suite à la génération de modèles d'organes à partir d'informations anatomiques 2D sont ceux de [Ng et al. 2012 Red Journal] qui seront détaillés ci-dessous.

La génération d'une imagerie pseudo-CT, basée sur un fantôme numérique hybride, peut reproduire avec fidélité les structures segmentées sur une imagerie 3D telle que le scanner de RT. Une bonne modélisation morphologique assure une dosimétrie fiable vis-à-vis de celle issues de l'imagerie scanner de RT. À travers l'utilisation de cette imagerie 3D, la méthode développée a été validée. Au-delà de la validation de la méthode, l'imagerie pseudo-CT avec un modèle de cœur détaillé générique a permis d'effectuer une dosimétrie ne se limitant pas au cœur entier. En effet, l'imagerie scanner de RT ne présente pas une résolution et un contraste suffisant pour permettre une visualisation précise de ces structures. Certaines équipes souhaitant procéder à des dosimétries sur de telles structures se basent sur des positions déterminées par *a priori* anatomique parfois sur la base d'atlas anatomiques [Dodge et al. 1988, Netter et Colacino 1989, Feng et al. 2011]. L'utilisation de ce modèle de cœur permet donc d'avoir une position probable des différentes structures indépendante de la subjectivité de la personne devant réaliser leur segmentation si le positionnement du cœur est fait de façon robuste. À moins de développer un certain nombre d'automatisations, la méthode en l'état actuel ne serait pas adaptée à une utilisation clinique.

Dans le cas de dossiers patients trop anciens pour présenter une imagerie scanner, les fantômes numériques présentent un potentiel intéressant. En effet, l'utilisation de l'imagerie scanner d'une patiente jugée représentative a pour limite principale de réduire l'étude à une seule morphologie. Les fantômes numériques hybrides offrent quant à eux la possibilité d'avoir une patiente représentative dont la morphologie est ajustable aux quelques données anatomiques disponibles dans le dossier (au-delà des radiographies orthogonales, les radiographies en vue de faisceau, le contour externe au conformateur et d'éventuelles photographies). Nos travaux ne permettent pas d'affirmer que leur utilisation réduit systématiquement les incertitudes dosimétriques par rapport à des imageries de patientes représentatives. Cependant, ils semblent permettre de faire au moins tout aussi bien que l'imagerie de la patiente représentative en termes de taille et de poids et présentent une anatomie plus semblable à celle attendue que les patientes représentatives, limitant les incertitudes dosimétriques. Cette similarité anatomique entre le CT et le pseudo-CT est ce qui permet un positionnement des faisceaux plus réaliste vis-à-vis du vrai traitement. Une librairie de fantômes numériques hybrides serait un outil intéressant pour diminuer les incertitudes dosimétriques liées à la prise en compte d'une unique morphologie comme l'effectuent actuellement [Taylor et al. 2007, Taylor et al. 2009, Darby et al. 2013]. Dans la littérature, Ng présente un ensemble de travaux sur la reconstruction de volumes 3D à partir d'imagerie 2D de RT en particulier pour le cas du lymphome de Hodgkin [Ng et al. 2010, Ng et al. 2012, Ng et al. 2012b]. Leur approche a commencé par la création d'un modèle *Mesh* représentatif de sein, de cœur et de poumons à partir de la compilation de données scanners de RT et par l'établissement de cartographie de déformations en s'appuyant sur les organes d'autres scanners de RT (patients de « référence »). Ainsi, lors du processus de génération de volume 3D à partir de radiographies, la première étape est d'identifier un patient de « référence » proche de celui d'intérêt sur la base de mesures thoraciques relevables sur les radiographies. La deuxième étape

consiste à prendre des repères sur les contours d'organes identifiables sur les radiographies du patient de « référence » et du patient d'intérêt afin d'estimer les écarts et de pouvoir adapter les cartographies de déformations. Au final, la troisième étape emploie ces cartographies de déformations sur les organes *Mesh* représentatifs. Dans leurs études, ils obtiennent une bonne concordance entre la modélisation s'appuyant uniquement sur les informations anatomiques des radiographies et les morphologies attendues. Leur méthode s'avère plus robuste que la nôtre puisque les déformations sont réalisées de façon semi-automatique grâce à des canaux de détection de contours et qu'elle permet une meilleure modélisation des organes d'après les résultats en termes de *Dice Index*. Cependant, une des améliorations nécessaire dans leurs travaux, qu'ils notifient comme prochaine étape, est l'utilisation d'un modèle de cœur détaillé permettant une dosimétrie aux différentes sous-structures cardiaques afin de tenir compte d'une différence de radiosensibilité.

Dans notre étude, il s'avère que la dosimétrie au cœur est un bon substitut à la dosimétrie au myocarde, ce qui rejoint les résultats de [Gagliardi et al 1996], mais la dosimétrie au cœur n'est pas un bon substitut pour la dosimétrie à l'IVA. En effet, les doses moyennes au cœur et à l'IVA présentent au minimum un facteur 5. Ce facteur est plus important que celui trouvé par [Taylor et al. 2008] puisque sur 50 imageries CT de patientes traitées pour un cancer du sein gauche, un facteur 3 est obtenu en moyenne. Seul un des dossiers des 50 patientes de l'étude de [Taylor et al. 2008] présente un facteur 5 entre la dose moyenne au cœur et la dose moyenne à l'IVA. Cette différence est en partie explicable par les différences de protocole de RT puisque [Taylor et al. 2008] ont exclus les dossiers avec traitement de la CMI mais inclus des dossiers de patientes ayant eu une mastectomie. De plus, l'IVA n'est pas segmentée de la même manière puisqu'ils considèrent une marge d'1 cm sur la position estimée de la coronaire afin de tenir compte d'une incertitude de position en raison d'un défaut de visualisation et du mouvement cardio-respiratoire. Dans le cas de notre modèle, aucune marge n'est prise en compte et les coronaires sont modélisées jusque l'apex du cœur, partie pouvant se trouver dans le champ d'irradiation et substantiellement influencer la dose moyenne à l'IVA. Par ailleurs, une partie des différences est probablement attribuable à l'algorithme de calcul de dose utilisé puisque les kernels sous forme de *pencil beam* sont connus pour être moins performant que le point kernel *Collapsed Cone* dans la prise en compte des hétérogénéités et des interfaces de type poumon-tissus mous [Krieger et al. 2005, Knöös et al. 2006].

Quoi qu'il en soit, la considération d'un unique volume sur lequel s'appuyer d'un point de vue dosimétrique pour protéger les structures cardiaques semble discutable comme l'évoque [Aznar et al. 2011] qui recommande de tenir compte à la fois de la dosimétrie au cœur entier et de la dosimétrie à l'IVA dans le cas d'une RT du sein.

CONCLUSION

Dans ce chapitre, le processus global de création de fantômes numériques hybrides et d'insertion dans un TPS est explicité et validé. Il permet d'envisager de nombreuses applications, que ce soit la réalisation de dosimétrie cardiovasculaire personnalisée comme l'illustrera le chapitre 3 avec la création de modèles de cœur avec coronaires issus de coroscanners pour des RT du lymphome de

Hodgkin, ou encore la réalisation d'études de sensibilité de la dose à des variations morphologiques à l'exemple du chapitre 4 avec des topologies de coronaires variables pour une RT du sein gauche. En revanche, la modélisation à partir de radiographies nécessiterait plusieurs améliorations à l'exemple des travaux de [Ng et al. 2010, Ng et al. 2012, Ng et al. 2012b] pour accroître la précision des reconstructions dosimétriques dans la mesure du possible étant donné la quantité d'informations anatomiques disponibles. À défaut d'automatiser la modélisation, la constitution d'une bibliothèque de fantômes numériques anthropomorphes aux morphologies représentatives de la variabilité observable dans la population serait nécessaire.

CHAPITRE 3

Chapitre 3

PERSONNALISATION DE LA DOSIMÉTRIE CARDIOVASCULAIRE SUITE À UNE RADIOTHÉRAPIE DU LYMPHOME DE HODGKIN : ÉTUDE DE CAS APRÈS DIAGNOSTIC DE STÉNOSES CORONARIENNES

INTRODUCTION.....	93
I. DESCRIPTION DE LA COHORTE DE PATIENTS TRAITÉS PAR RADIOTHÉRAPIE POUR UN LYMPHOME DE HODGKIN	93
I.1. Description de l'étude	93
I.2. Caractéristiques de la population.....	94
I.3. Résultats de l'étude	94
II. SÉLECTION DE DOSSIERS POUR UNE ÉTUDE CAS-TÉMOINS	95
II.1. Données requises	95
II.2. Sélection des cas	95
II.3. Sélection des témoins.....	95
III. CRÉATION D'UNE ANATOMIE CARDIOVASCULAIRE PERSONNALISÉE À L'AIDE DE FANTÔMES NUMÉRIQUES HYBRIDES.....	96
III.1. Segmentation et création des surfaces <i>mesh</i>	97
III.2. Fusion et recalage de l'anatomie thoracique avec l'anatomie cardiovasculaire.....	97
III.3. Création des images pseudo-CT à partir des fantômes numériques.....	98
IV. DOSIMÉTRIE CARDIOVASCULAIRE À L'AIDE DU SYSTÈME DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT	99
V. MÉTHODE D'ANALYSE	100
V.1. Cartographie 3D des doses aux coronaires.....	100
V.1.a. Méthode.....	100
V.1.b. Résultats.....	100
V.2. Dosimétrie aux segments de coronaires.....	105
V.2.a. Définition	105
V.2.b. Méthode	106
V.2.c. Résultats	106
V.3. Régression logistique conditionnelle.....	109
V.3.a. Définition	109
V.3.b. Méthode	109
V.3.c. Résultats	110
VI. DISCUSSION	111
CONCLUSION.....	113

INTRODUCTION

La cardiotoxicité de la radiothérapie est une préoccupation internationale majeure comme l'indique le rapport [NCRP 170]. Dans les recommandations de ce rapport vis-à-vis des atteintes cardiovasculaires figurent la nécessité de conduire des études de risque avec des dosimétries plus précises à des sous-structures cardiaques telles que le ventricule gauche et les artères coronaires, en regard de constatations cliniques. Étant donné le risque élevé d'atteintes coronariennes suite à une radiothérapie pour un lymphome de Hodgkin, un radiothérapeute de l'Institut Gustave Roussy a conduit une étude prospective de détection de ce type d'atteinte à l'aide d'un coroscanner, imagerie CT avec injection d'un produit de contraste permettant une visualisation 3D des cavités et vaisseaux du cœur, afin de réaliser une analyse de risque [Girinsky et al. 2014].

Les atteintes cardiaques peuvent se caractériser par des atteintes au niveau des artères coronaires, la dosimétrie au niveau de ces vaisseaux s'avère un enjeu capital. Or, l'étude de [Girinsky et al. 2014] présente des données anatomiques intéressantes pour de telles dosimétries puisque des coroscanners ont été réalisés afin de diagnostiquer la potentielle présence de sténoses plus ou moins graves. Le coroscanner permet une visualisation du réseau d'artères coronaires propre au patient. Cette visualisation étant justement celle faisant défaut au scanner de RT, le coroscanner est donc l'élément clé pour une dosimétrie rétrospective personnalisée aux coronaires.

Ainsi, ce chapitre est consacré à la dosimétrie aux coronaires pour des patients traités par radiothérapie pour un lymphome de Hodgkin à l'aide d'une fusion des informations anatomiques issues du scanner de RT et du coroscanner par le biais des fantômes numériques hybrides. A partir de la cohorte de [Girinsky et al. 2014], des dossiers de patients présentant l'ensemble des données requises pour la réalisation de ces dosimétries ont été sélectionnés. Pour chacun des dossiers de patients présentant des sténoses coronariennes (i.e. les cas), des dossiers de patients sans sténoses coronariennes (i.e. les témoins) ont été sélectionnés sur la base de certains cofacteurs de risques afin qu'ils aient un risque de base semblable aux cas. Ensuite, les reconstructions dosimétriques dans un TPS ont été effectuées après la génération d'une imagerie combinant l'anatomie thoracique d'un patient à son anatomie cardiovasculaire. Enfin, une analyse de risque a été conduite pour estimer l'influence de la dose sur l'apparition de sténoses coronariennes.

I. DESCRIPTION DE LA COHORTE DE PATIENTS TRAITÉS PAR RADIOTHÉRAPIE POUR UN LYMPHOME DE HODGKIN

I.1. Description de l'étude

Dans l'étude de [Girinsky et al. 2014], 201 patients traités à l'Institut Gustave Roussy pour un lymphome de Hodgkin entre 1971 et 2008 se sont vu proposer un suivi cardiovasculaire après

avoir été informés sur les risques cardiovasculaires de la RT. 179 patients, soit 89%, ont accepté d'intégrer l'étude et de passer une imagerie coroscanner après avoir été mis au courant de la dose de rayonnement due à l'imagerie avec la procédure de la clinique chirurgicale Marie-Lannelongue (4,5 mSv). Au cours des différentes consultations avant le coroscanner, divers cofacteurs de risque ont été relevés. Certains de ces cofacteurs sont relatifs au patient (e.g. âge au traitement, indice de masse corporelle, tension artérielle, taux de cholestérol, diabète, tabagisme) et d'autres relatifs au traitement (e.g. dose de chimiothérapie, dose de radiothérapie). De plus, certains cofacteurs de risques moins conventionnels ont été examinés tels que la longueur des télomères [Samani et al. 2001, Brouillette et al. 2007, M'Kacher et al. 2007, Maubaret et al. 2010] ou encore le taux de protéine C réactive [Koenig et al. 1999, Ridker et al. 2001, The Emerging Risk Factors Collaboration 2012]. La dose à l'origine des coronaires a été choisie comme indicateur de dose et a été établie de façon approximative à l'aide des isodoses présentées dans les dossiers patients et à l'aide de la position approchée de l'aorte sans que la méthode ne soit détaillée dans [Girinsky et al. 2014]. L'analyse de risque a été réalisée en deux temps : tout d'abord, elle a été faite en univarié, i.e. en tenant compte des facteurs de risque un à un, puis en multivarié, i.e. en créant un modèle statistique combinant l'ensemble des facteurs de risque.

I.2. Caractéristiques de la population

L'âge médian de la population est de 29 ans et l'intervalle de temps médian entre le début de la RT et le coroscanner est de 9,5 ans. La répartition des sexes est de 82 hommes et 97 femmes. 6% de la population présente de l'hypertension et 33% de l'hypercholestérolémie. Le traitement du lymphome de Hodgkin a combiné chimiothérapie et RT pour 97% de la population tandis que 3% de la population n'ont reçu qu'une RT. La dose à l'origine des coronaires est en moyenne de 33,3 Gy (intervalle de confiance à 95% noté IC 95% : 32,3 Gy – 34,4 Gy).

I.3. Résultats de l'étude

Les coroscanners ont identifié des sténoses chez 26% des patients de la cohorte. La localisation des sténoses était ostiale dans 28% des cas et non ostiale dans 89% des cas. Ces atteintes cardiovasculaires sont détectées pour 15% de la cohorte dans les 5 ans après RT et pour 34% de la cohorte dans les 10 ans après RT. Une chirurgie pour le placement d'un stent ou pour un pontage coronarien fut nécessaire pour 22% des patients avec un diagnostic de sténoses coronariennes. Au cours de ce suivi cardiovasculaire, 3 patients sont décédés après chirurgie ou après une sous-estimation de l'étendue des lésions.

D'après l'analyse de risque univariée, seuls les facteurs de risque suivants ressortent comme étant statistiquement significativement associés à la présence d'athérosclérose coronarienne : le sexe du patient, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, la longueur des télomères, l'âge au traitement, l'âge au coroscanner et la dose estimée à l'origine des coronaires. Dans l'analyse de risque multivariée, si la longueur des télomères est prise en compte bien qu'elle soit encore controversée, seules la longueur des télomères et l'hypertension apparaissent comme des facteurs de risque statistiquement significatifs. Cependant, en excluant la longueur des télomères, les facteurs statistiquement significatifs sont le sexe du patient, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'âge au traitement et la dose estimée à l'origine des coronaires.

II. SÉLECTION DE DOSSIERS POUR UNE ÉTUDE CAS-TÉMOINS

II.1. Données requises

Afin de réaliser une dosimétrie cardiovasculaire précise, un certain nombre de données sont requises. La première catégorie de données concerne les données anatomiques issues du scanner de RT pour l'anatomie thoracique globale et issues du coroscanner pour l'anatomie cardiovasculaire. La seconde catégorie de données est relative à la délivrance du traitement avec le nombre de faisceaux, leur conformation, le nombre d'unité moniteur délivré et le coefficient d'étalement au moment du traitement.

Étant donné que certains patients ont été traités à l'ère de la dosimétrie 2D, certains dossiers patients ne présentent pas de scanner de RT. En effet, l'utilisation du scanner CT pour la planification à l'Institut Gustave Roussy et son stockage sur un PACS ne remonte qu'à la fin de l'année 1999-début 2000. Ainsi, la cohorte de 179 patients ayant eu une RT pour un lymphome de Hodgkin médiastinal et un coroscanner est réduite à 87 patients (49%) sur ce seul critère.

II.2. Sélection des cas

La première étape est de sélectionner des cas, i.e. des patients pour lesquels de l'athérosclérose coronarienne a été diagnostiquée. Parmi les 87 patients ayant eu un scanner de RT, 19 ont été diagnostiqués avec des atteintes cardiovasculaires. Sur ces 19 patients, seuls 12 dossiers sont retenus pour aboutir à une reconstruction dosimétrique. En effet, certains dossiers sont éliminés en raison de cassettes DAT (enregistrements sur bandes magnétiques) cassées contenant les fichiers DICOM avec la conformation des faisceaux, de dossiers techniques (archive papier) incomplets ne permettant pas de redessiner la conformation ou également de la perte des données sur disques durs de RT réalisées en modulation d'intensité.

II.3. Sélection des témoins

La seconde étape est la sélection de témoins, i.e. de patients ne présentant pas d'athérosclérose coronarienne. Cette sélection s'est faite selon certains critères vis-à-vis des cas. Étant donné les résultats de l'analyse de risque multivariée de [Girinsky et al. 2014], les critères de sélection suivants ont été choisis : l'hypertension, l'âge au traitement et l'intervalle de temps entre la RT et le coroscanner. Parmi ceux statistiquement significatifs dans [Girinsky et al. 2014] figuraient également l'hypercholestérolémie et le sexe du patient. Cependant, ils ne sont pas retenus afin d'éviter le surajustement (*overfitting*) [Hawkins 2004] et afin de préserver un certain nombre de dossiers témoins. En effet, lorsque l'on effectue des analyses statistiques en ajustant sur trop de variables, cela peut « dégrader » les estimations de risque. Pour l'âge au traitement, le critère d'acceptabilité est fixé à ± 5 ans. Pour l'intervalle de temps entre la RT et le coroscanner, il est fixé à ± 2 ans.

Parmi les 65 dossiers présentant un scanner de RT et n'ayant pas d'atteintes coronariennes diagnostiquées, 21 dossiers ont été sélectionnés sur la base des critères décrits ci-dessus pour lesquels l'ensemble des données nécessaires à une reconstruction dosimétrique précises sont

disponibles. Pour 3 des 12 cas, aucun témoin n'a été trouvé. Pour les autres cas, l'ensemble des témoins pouvant aboutir à une dosimétrie précise sont retenus de sorte que selon les cas, le nombre de témoins varie de 1 à 8.

Les caractéristiques des cas et des témoins sont résumés dans le Tableau 15. La dose médiane prescrite pour la RT des cas et des témoins est de 36 Gy. Ils ont tous de l'hypertension et ils ont tous eu de la chimiothérapie. En ce qui concerne l'âge au traitement et l'intervalle de temps entre RT et coroscanner, les écarts observés entre les cas et les témoins excèdent les critères d'appariement en raison de l'absence de témoins pour 3 cas.

Tableau 15. Caractéristiques des patients et de leur traitement.

	Cas	Témoins
Effectif	12	21
Sexe (Masculin/Féminin)	42% (5/12)	52% (11/21)
Dose prescrite en RT (Gy)	36 (30-60)*†	36 (20-40)*
Cache cardiaque	50% (6/12)	43% (9/21)
Âge au traitement (ans)	36 (18-71)*	30 (15-50)*
Intervalle de temps entre la RT et le coroscanner (ans)	6 (1-10)*	4 (1-8)*
Hypertension	100%	100%
Hypercholestérolémie	42% (5/12)	61% (14/21)
Chimiothérapie	100% (ABVD** pour 11/12)	100% (ABVD** pour 19/21)

* Médiane (minimum-maximum)

† Cas avec une première RT de 20 Gy suivie quelques mois après, d'une seconde RT de 40 Gy après une rechute dans le médiastin supérieur

** Adriamycine, Bleomycine, Vinblastine, Dacarbazine

III. CRÉATION D'UNE ANATOMIE CARDIOVASCULAIRE PERSONNALISÉE À L'AIDE DE FANTÔMES NUMÉRIQUES HYBRIDES

Que ce soit pour les dossiers des cas ou des témoins, une même approche est adoptée pour la réalisation des dosimétries cardiovasculaires personnalisées. Cela commence par la fusion des informations anatomiques issues du scanner de RT et du coroscanner en suivant la méthode présentée au chapitre 2.

III.1. Segmentation et création des surfaces *mesh*

Tout d'abord, diverses structures thoraciques sont segmentées sur le scanner de RT lorsque celles-ci ne sont pas présentes dans le fichier RT structure contenant les contours des structures de la planification de traitement d'origine. Les structures nécessaires à la modélisation thoraciques sont le contour externe, les poumons, le cœur entier et l'aorte. À partir de ces contours importés dans le logiciel d'infographie Rhinoceros3D, le fantôme numérique thoracique au format *mesh* est généré en suivant la procédure décrite au chapitre 2.

Ensuite, diverses structures cardiovasculaires sont segmentées sur le coroscanner qui est choisi préférentiellement en phase de diastole lorsqu'elle est disponible et de qualité suffisante. Les structures d'intérêt pour la modélisation cardiovasculaire sont le cœur entier, l'aorte et les différentes coronaires principales qui sont le tronc commun (TC), l'artère coronaire inter-ventriculaire antérieure (IVA), l'artère coronaire circonflexe (CX) et l'artère coronaire droite (D). Cette segmentation est validée par le radiologue participant à cette collaboration. Comme pour le thorax, le fantôme numérique cardiovasculaire au format *mesh* est généré.

Pour les 2 imageries, les cœurs sont segmentés du tronc pulmonaire jusque l'apex. Cependant, la résolution et le contraste du coroscanner permettent une segmentation plus précise du cœur. L'inter-coupe du scanner de RT est généralement de 5 mm tandis que celui du coroscanner est submillimétrique. De plus, un agent de contraste iodé est injecté au patient lors de l'acquisition du coroscanner de sorte que les diverses structures du cœur soient visualisables.

III.2. Fusion et recalage de l'anatomie thoracique avec l'anatomie cardiovasculaire

Une fois les fantômes thoracique et cardiovasculaire personnalisés créés, les cœurs sont rassemblés et recalés au sein de Rhinoceros3D afin de modéliser le cœur détaillé au sein du thorax. Le cœur entier et l'aorte issus du coroscanner servent de repères pour le placement et l'ajustement du cœur avec coronaires issu du coroscanner. En raison de différences d'acquisition entre les deux imageries (année d'acquisition, position du patient et impact des mouvements cardio-respiratoires), les modèles de cœurs ne présentent pas exactement la même morphologie. En supposant que la morphologie du cœur évolue peu à l'âge adulte et que la position de traitement de radiothérapie diffère peu de celle lors de l'acquisition de l'imagerie pour le diagnostic d'atteintes coronariennes, la majorité des écarts sont estimés dus aux mouvements cardio-respiratoires n'impactant pas de la même manière la représentation du cœur sur chacune des imageries. En effet, lors de l'acquisition d'un scanner de RT, le patient est généralement en respiration libre et le temps d'acquisition est trop long pour s'affranchir d'un flou cinétique dû aux mouvements physiologiques. En revanche, lors de l'acquisition d'un coroscanner, le temps d'acquisition est suffisamment court pour qu'il soit demandé au patient de bloquer sa respiration lors de la réalisation de l'imagerie et la synchronisation sur l'électrocardiogramme (ECG) permet de reconstruire des images en dissociant les différentes phases du cycle cardiaque.

L'ajustement du modèle de cœur détaillé personnalisé (Figure 33), remplaçant le modèle de cœur détaillé générique présenté au chapitre 2 dans le processus de création des fantômes numériques hybrides, comprend donc diverses étapes qui sont :

- Une légère rotation du cœur selon l'axe cranio-caudal, quand cela est nécessaire pour que la pointe du cœur soit orientée de la même manière
- La mise à l'échelle selon les dimensions des boîtes de contour respectives des enveloppes de cœur des deux imageries
- Le recalage manuel au niveau de l'aorte à proximité de la valve aortique de façon à s'assurer que l'initiation des coronaires soit correctement positionnée

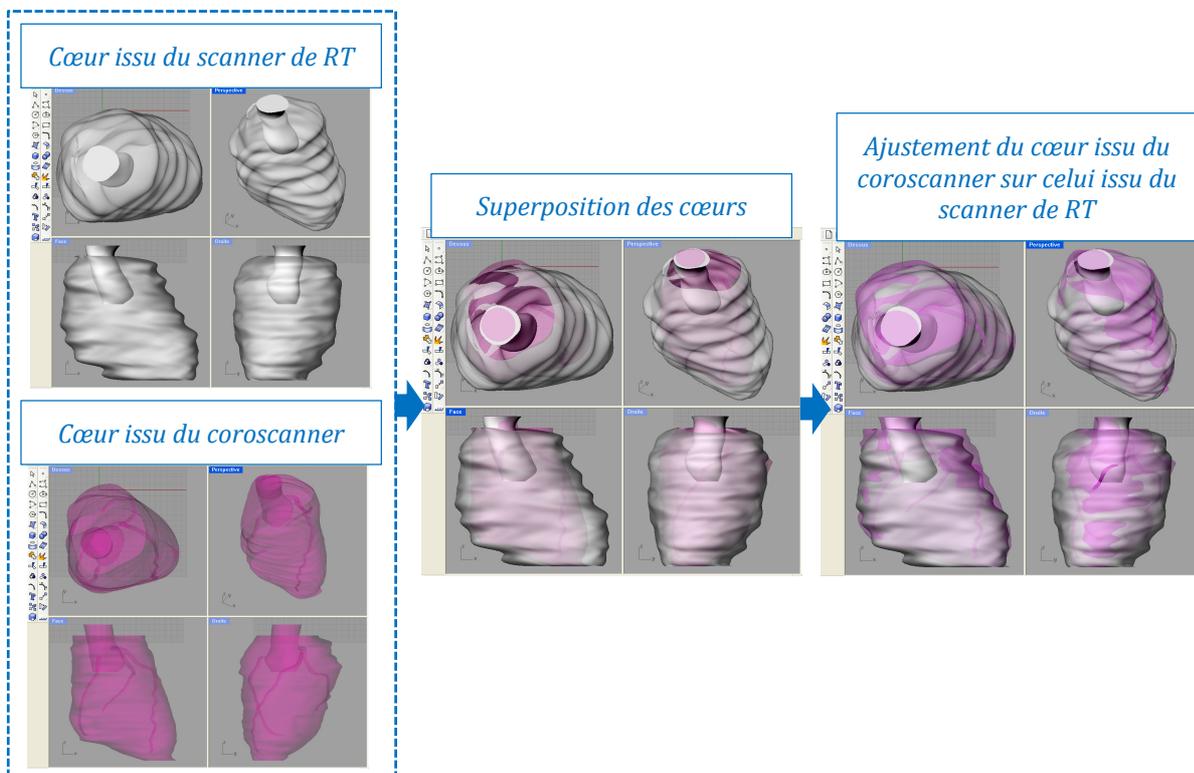


Figure 33. Visualisation de l'ajustement du cœur issu du coroscanner sur le cœur issu du scanner de radiothérapie.

III.3. Création des images pseudo-CT à partir des fantômes numériques

Afin de générer des images pseudo-CT à partir des fantômes numériques, les dimensions des images du scanner de RT sont relevées sous la forme $(X_{\min}, X_{\max}; Y_{\min}, Y_{\max}; Z_{\min}, Z_{\max})$ afin de repérer la position des images dans le repère image par la même occasion. La résolution au sein des coupes transverses du scanner de RT d'origine est préservée. En revanche, l'inter-coupe initial de 2,5 mm est remplacé par un inter-coupe de 1 mm lors de la sélection des tranches de fantômes devant être intégrées dans des images DICOM afin de générer les images pseudo-CT.

Pour chacune des structures modélisées, des valeurs d'unités Hounsfield (UH) sont affectées. Pour les tissus mous, les poumons et les structures cardiaques (aorte, cœur entier et différentes artères coronaires), les valeurs d'UH présentées au chapitre 2 sont préservées bien qu'elles seront personnalisées lors de la prise en compte d'hétérogénéités dans le calcul dosimétrique, comme expliqué au paragraphe IV.

Ainsi, pour chaque patient (cas et témoins), une série d'images pseudo-CT au format DICOM est obtenue en fusionnant l'anatomie thoracique à l'anatomie cardiovasculaire détaillée et personnalisée.

IV. DOSIMÉTRIE CARDIOVASCULAIRE À L'AIDE DU SYSTÈME DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT

Afin de réaliser la dosimétrie aux coronaires, les images pseudo-CT sont importées dans le TPS ISOgray de l'Institut Gustave Roussy. Les diverses structures modélisées sont segmentées, le fichier DICOM contenant les faisceaux d'origine (RT plan) est importé et un nombre d'unités moniteur (UM) est affecté à chaque faisceau. Deux exemples de balistiques représentatives pour un lymphome de Hodgkin médiastinal sont présentés à la Figure 34. Le bon positionnement des faisceaux est vérifié à l'aide du dossier technique et le nombre d'UM est calculé à l'aide de celui d'origine en tenant compte de l'évolution du coefficient d'étalonnage du faisceau entre la date du traitement et la date de la reconstruction dosimétrique. Pour 2 cas, des approximations de reconstructions dosimétriques sont faites en raison de l'indisponibilité de la bibliothèque de faisceaux d'origine. Par conséquent, une bibliothèque avec des énergies et des indices de qualité de faisceaux proches est sélectionné.

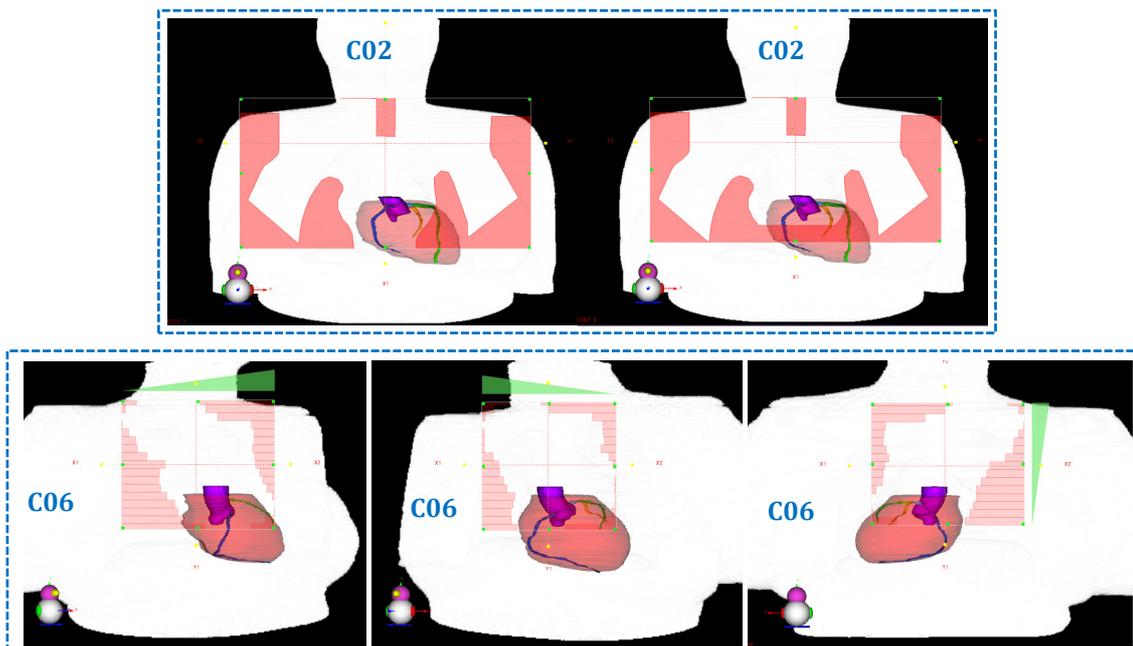


Figure 34. Exemple de balistiques typiques pour un lymphome de Hodgkin médiastinal. Présentation en vue de faisceau de chacune des incidences et visualisation du cœur et des artères coronaires.

Le seul algorithme implémenté dans le TPS ISOgray employé est celui de Clarkson avec options de double décomposition et de prise en compte d'hétérogénéités. Les corrections d'hétérogénéités sont basées sur les structures segmentées. Par conséquent, les contours du sternum et de la colonne vertébrale sont importés puisqu'ils ne sont pas modélisés dans le fantôme et que l'incidence des faisceaux suggère une influence potentielle de ces os. Ainsi, les

poumons, le sternum et la colonne vertébrale sont définis comme hétérogénéités en affectant une densité électronique basée sur celle calculée par le TPS sur le scanner de RT d'origine en tenant compte de la courbe de conversion entre densité électronique et unité Hounsfield à l'époque de la RT. La maille de calcul est choisie de sorte à être la plus fine possible soit $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$.

Le TPS permet d'obtenir les histogrammes dose-volume notamment du cœur et des artères coronaires ainsi que la statistique de dose associée telle que les doses moyennes, médianes, maximales ou encore $D_{2\%}$ correspondant à la dose minimale reçue par les 2% du volume de la structure les plus irradiés.

V. MÉTHODE D'ANALYSE

V.1. Cartographie 3D des doses aux coronaires

V.1.a. Méthode

Le TPS ISOgray n'offre pas la possibilité de visualiser aisément les doses en 3D reçues en isolant une structure donnée. Par conséquent, un programme IDL a été développé afin d'établir une cartographie 3D de la dose reçue par les artères coronaires.

Lors du calcul d'histogrammes dose-volume pour une structure segmentée donnée, le TPS tire un certain nombre de points à l'intérieur des contours de la structure avec une densité de point adaptée au volume de la structure de sorte à avoir une statistique de dose suffisante. La dose en chacun de ces points est calculée et est sauvegardé dans un fichier contenant également leurs coordonnées spatiales, récupérable dans le dossier informatique ISOgray du patient (chemin suivant l'architecture ISOgray : « isogray/data/studies/IG_NOM_Prenom_XXX/Etude/ » ; fichiers « .dosihdv »).

V.1.b. Résultats

À partir du coroscanner de chaque cas, le radiologue a déterminé l'étendue des lésions sur chacune des coronaires en estimant le diamètre des coronaires et en identifiant ainsi un rétrécissement notable de la lumière du vaisseau sur la base d'une donnée quantitative (Figure 35). Ce diagnostic a été fait sans prendre connaissance des cartographies 3D de doses aux coronaires. Après avoir évalué l'étendue des lésions sur les images du coroscanner, il a établi une cartographie schématique de celles-ci sur papier et a indiqué les segments de coronaires sténosés. Dans la Figure 36, l'ensemble des cartographies 3D des doses aux coronaires des cas est présenté et confronté à la cartographie des témoins associés. Les cas sont identifiés par la lettre « C » suivi d'un numéro. Les cas sans témoins ont tous été regroupés à la fin de la figure. Afin de faciliter les comparaisons visuelles, ces cartographies de doses présentent la même échelle de couleur avec un maximum fixé à 45 Gy, à l'exception du cas C11 avec un maximum fixé à 60 Gy. Les sténoses de chaque cas sont schématiquement reportées par un trait noir sur la Figure 36.

Ces cartographies 3D de la dose aux coronaires permettent de mettre en évidence la présence quasi systématique des lésions dans une région de forte dose contenant dans 11 cas sur 12 le point chaud sur les coronaires. Cependant, les cartographies montrent que les témoins peuvent recevoir des doses semblables, voire supérieures, à celles des cas. Par exemple, si l'on prend le cas C01, la partie sténosée de la coronaire droite présente des doses avoisinant les 43 Gy (Figure 36). Parmi ses 6 témoins, 5 ne reçoivent pas de doses supérieures à 36 Gy mais le 6^{ème} reçoit des doses avoisinant les 45 Gy. De même, les cas C04, C05, C07, C09 et C10 présentent des doses aux coronaires inférieures à celles de certains de leurs témoins (4 témoins sur 6 pour C04 ; 1 témoin sur 2 pour C05 ; 1 témoin sur 1 pour C07 ; 6 témoins sur 8 pour C09 ; 2 témoins sur 2 pour C10).

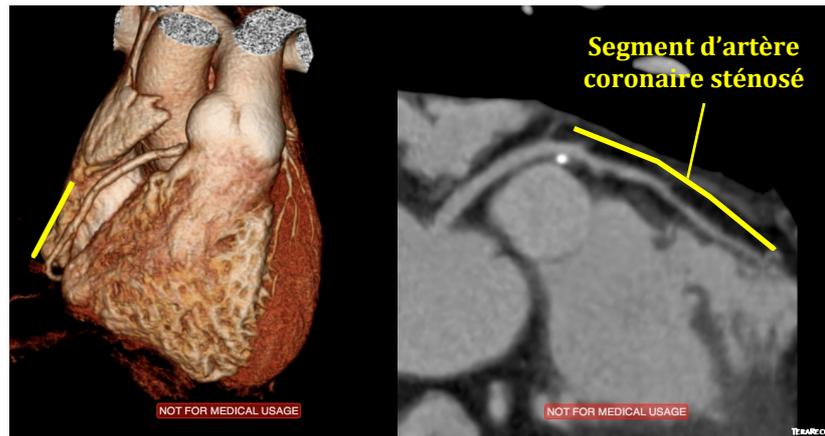


Figure 35. Images du coroscanner d'un patient présentant une sténose du segment médian de la coronaire droite.

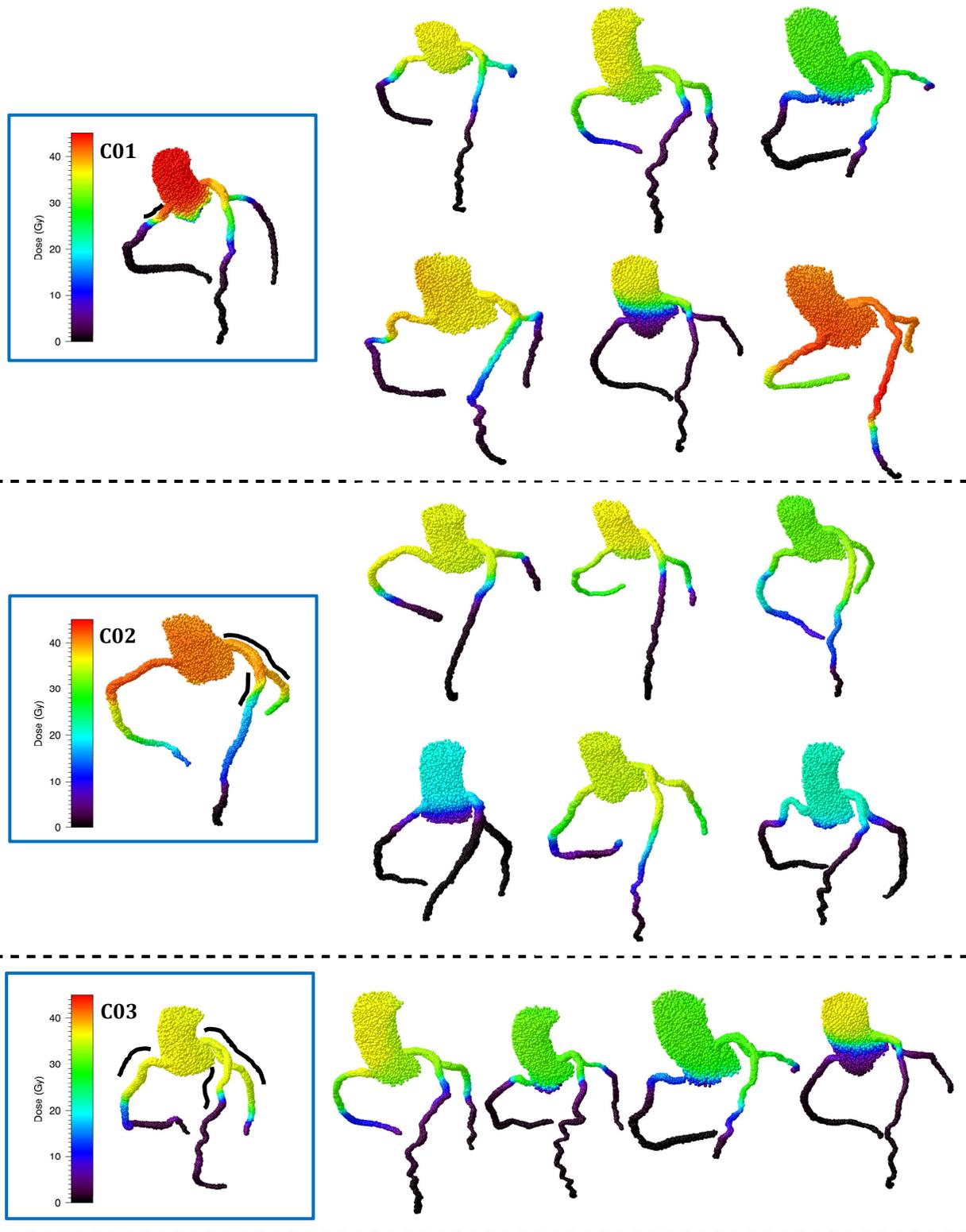


Figure 36. Cartographies 3D des doses au niveau de l'aorte et des artères coronaires des cas (cartographies encadrées en bleu) et des témoins associés. Les sténoses sont indiquées par un trait noir. La figure continue sur les pages suivantes.

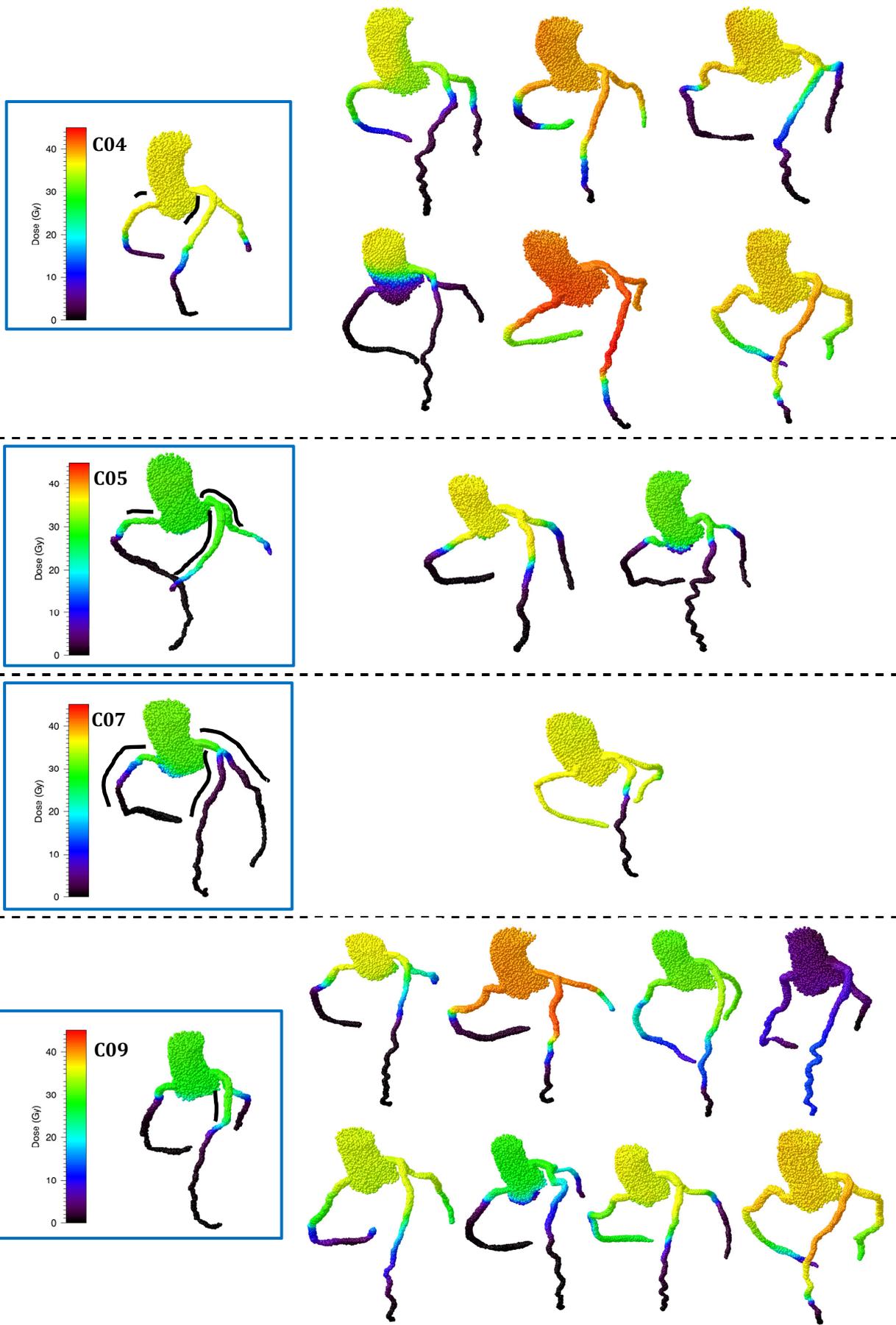


Figure 36. (suite)

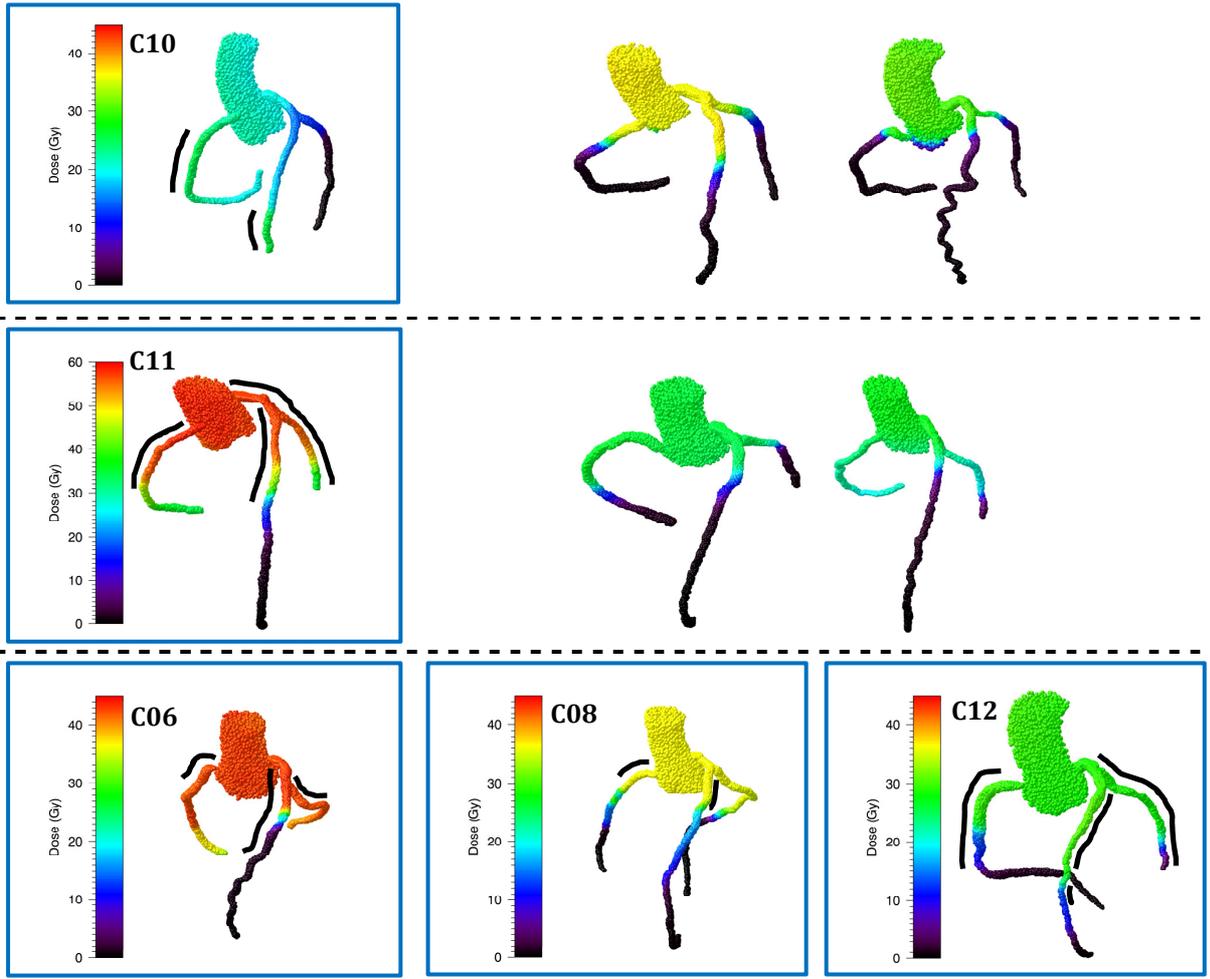


Figure 36. (fin)

V.2. Dosimétrie aux segments de coronaires

V.2.a. Définition

Les cartographies 3D de la dose aux coronaires permettent une visualisation précise de la distribution des doses et une localisation des points chauds sur les coronaires. Cet outil facilite l'identification des niveaux de dose au niveau des sténoses diagnostiquées. Cependant, il est difficile de conclure quant à l'influence de la dose sur l'apparition des sténoses sur la simple base d'une comparaison visuelle des cartographies de dose.

Ainsi, une analyse statistique est nécessaire pour évaluer la significativité du facteur dose sur l'apparition des sténoses. Cette analyse nécessite d'établir des variables explicatives quant à ce risque. Du point de vue de l'irradiation, un indicateur de dose sur des structures comparables entre un groupe avec atteintes et un groupe sans atteintes doit être choisi. Une approche basée sur les segments de coronaires est donc proposée puisqu'il s'agit de sous-structures cardiaques définies de façon standardisée par des comités scientifiques américains [Scanlon et al. 1999] et communément connu des radiologues et cardiologues permettant ainsi à la communauté scientifique de reproduire cette approche dans leurs études et de faciliter des inter-comparaisons.

Le réseau d'artères coronaires principales est divisé en 9 segments selon la définition fournie par [Scanlon et al. 1999] (Figure 37). L'artère coronaire gauche composée du tronc commun (TC), de l'inter-ventriculaire antérieure (IVA) et de la circonflexe (CX). Le TC constitue en lui-même un segment de coronaire. L'IVA est divisible en 3 segments : l'IVA proximale (IVA1), l'IVA médiane (IVA2) et l'IVA distale (IVA3). La CX est divisible 2 segments : la CX proximale (CX1) et la CX distale (CX2). La coronaire droite est divisible en 3 segments : la D proximale (D1), la D médiane (D2) et la D distale (D3). La limite de chacun de ces segments est caractérisée par la présence de bifurcations ou en l'absence de bifurcation par la division des coronaires en segments de longueurs identiques.

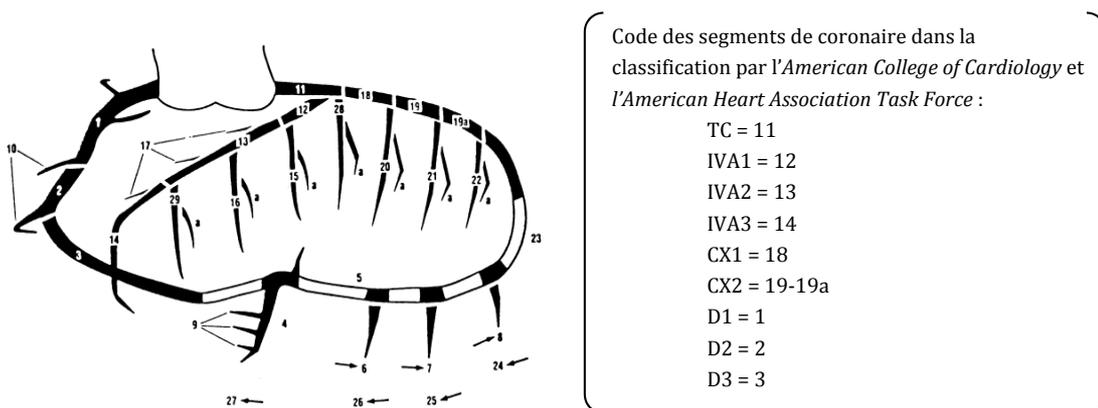


Figure 37. Codification des segments d'artères coronaires par l'American College of Cardiology et l'American Heart Association Task Force [Scanlon et al. 1999].

V.2.b. Méthode

Les 9 segments d'artères coronaires sont segmentés dans le TPS et validés par le radiologue. Une illustration pour 2 cas est fournie à la Figure 38. Le volume des segments varie globalement entre 0,1 cm³ et 0,5 cm³. La statistique de dose sur les segments est ensuite relevée.

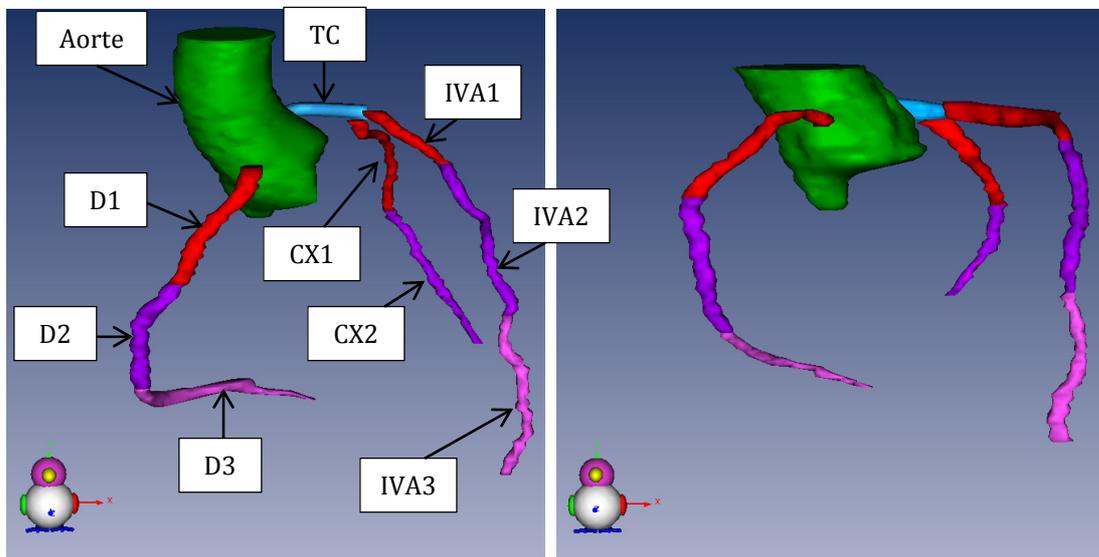


Figure 38. Représentation des segments d'artères coronaires segmentés dans le TPS et indication des dénominations dans notre étude.

Dans notre approche, au lieu de distinguer cas et témoins, deux groupes de segments d'artères coronaires ont été considérés : d'une part, les segments sténosés (des cas) et d'autre part, les segments non sténosés (des cas et des témoins). Cette approche permet de s'affranchir de la détermination précise de l'étendue de la sténose, celle-ci étant soumise aux incertitudes de détermination du diamètre des artères coronaires par le logiciel de diagnostic. De plus, elle permet d'augmenter la statistique tout en conservant une définition clinique des structures d'intérêt. Ainsi, chaque segment sera catégorisé par le radiologue en « sténosé » ou « non sténosé » en fonction de la présence ou non d'une portion lésée sur ce segment.

V.2.c. Résultats

Pour la dosimétrie sur les segments d'artères coronaires, on a choisi de se focaliser sur la dose médiane (D_{med}) et la dose $D_{2\%}$. D_{med} permet de synthétiser la distribution de la dose sur l'ensemble du segment tandis que $D_{2\%}$ permet de se focaliser sur le point chaud du segment.

La Figure 39 représente les diagrammes en boîte de D_{med} et $D_{2\%}$ pour les segments de coronaires sténosés et non sténosés. Quel que soit l'indicateur de dose (D_{med} ou $D_{2\%}$), la variabilité des distributions est clairement différente entre les segments sténosés et les segments non sténosés. En effet, l'inter-quartile est plus grand pour les segments non sténosés que ceux sténosés et il est particulièrement plus étendu vers les doses les plus faibles. De plus, la distribution pour chacun des indicateurs de dose aux segments sténosés est relativement symétrique se traduisant par une médiane proche de la moyenne de la distribution, contrairement à la distribution des doses aux segments non sténosés. Les médianes de D_{med} pour les segments sténosés et non sténosés sont

respectivement 30,3 Gy et 26,3 Gy. Les médianes de $D_{2\%}$ pour les segments sténosés et non sténosés sont respectivement 34,4 Gy et 30,9 Gy.

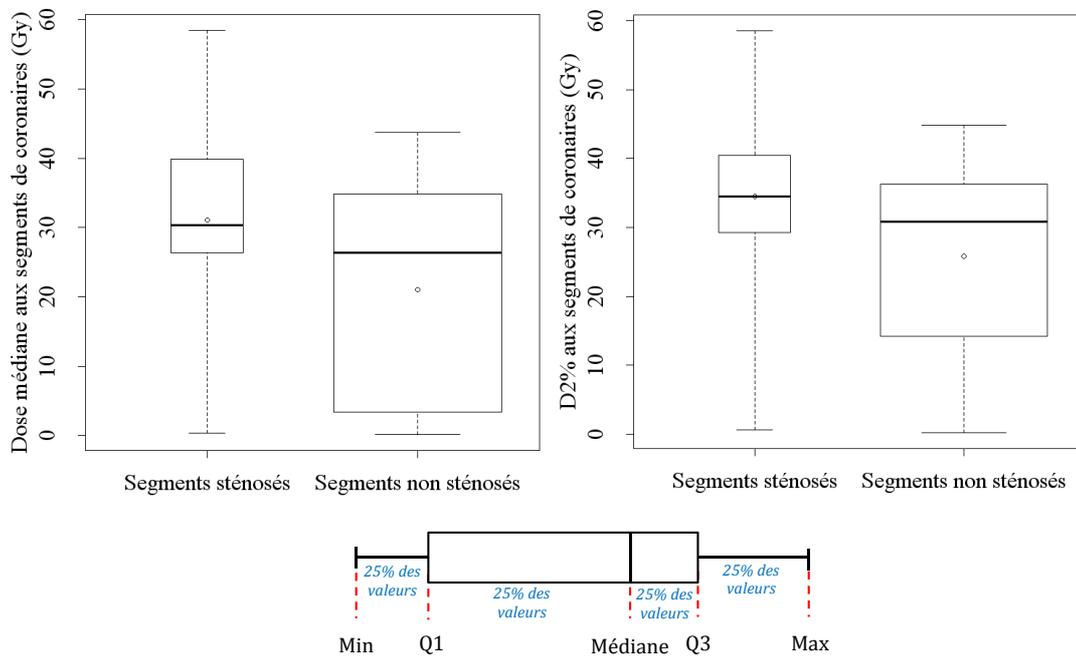


Figure 39. (a) Diagrammes en boîte des doses médianes (D_{med}) aux segments de coronaire sténosés et non sténosés ; (b) Diagramme en boîte des $D_{2\%}$ aux segments de coronaire sténosés et non sténosés. Les moustaches représentent le minimum et le maximum des indicateurs de doses. La largeur des diagrammes en boîte est proportionnelle au nombre de segments de coronaire.

Le Tableau 16 indique, pour chaque cas, la localisation des segments sténosés, la dose médiane reçue par les segments sténosés, le nombre de témoins associés et la médiane de la distribution de D_{med} sur l'ensemble des segments des témoins. Contrairement aux diagrammes en boîte, il permet d'avoir une visibilité sur les doses aux segments de coronaires en tenant compte de l'appariement cas-témoin. Comme cela a été constaté avec les cartographies 3D de doses aux coronaires, les sténoses surviennent majoritairement au niveau des segments proximaux et 80% des segments sténosés présentent une valeur de D_{med} supérieure à 20 Gy. Cependant, certains segments de témoins présentent des D_{med} tout aussi élevés que les segments sténosés puisque les D_{med} maximaux des témoins associés à chacun des cas sont compris entre 34,3 Gy et 43,7. Ainsi, l'existence de niveaux de doses similaires et parfois supérieurs chez les témoins tend à confirmer l'existence de plusieurs facteurs de risque comme diverses études dans la littérature le suggèrent [Mulrooney et al. 2009, Bovelli et al. 2010, Yusuf et al. 2011, Darby et al. 2013, Girinsky et al. 2014].

Tableau 16. Informations sur la localisation des segments de coronaire sténosés et les doses médianes associées (D_{med}) ainsi que sur le nombre de témoins associés à chaque cas et la médiane (minimum-maximum) des D_{med} des segments non sténosés (uniquement des témoins).

Cas	Segment sténosé		Segments non sténosés des témoins associés	Nombre de témoins associés
	Localisation	D_{med} (Gy)	Médiane (min-max) des D_{med} (Gy)	
C01	D1	13,4	23,1 (0,2-43,7)	6
C02	TC - IVA1 - CX1	40,5 - 40,2 - 39,9	21,8 (0,3-36,3)	6
C03	TC - IVA1 - IVA2 - CX1 - D1	35,8 - 36,0 - 15,8 - 35,8 - 36,8	11,7 (0,2-34,3)	4
C04	IVA1 - D1	35,6 - 37,0	31,8 (0,2-43,7)	7
C05	TC - IVA1 - IVA2 - IVA3 - CX1 - D1	29,1 - 29,4 - 29,3 - 15,7 - 28,8 - 29,2	6,8 (0,5-36,8)	2
C06*	IVA1 - IVA2 - CX1 - D1	43,2 - 4,2 - 42,9 - 42,8	--	0
C07	TC - IVA1 - IVA2 - CX1 - D1 - D2 - D3	30,2 - 3,3 - 1,5 - 3,5 - 26,4 - 5,4 - 0,4	36,2 (3,3-37,0)	1
C08	IVA1 - D1	36,3 - 36,3	--	0
C09	IVA1	29,4	31,0 (0,6-42,4)	8
C10	IVA3 - D2	33,2 - 32,8	6,8 (0,5-36,8)	2
C11*	TC - IVA1 - IVA2 - CX1 - CX2 - D1 - D2	57,4 - 57,2 - 21,1 - 57,3 - 52,3 - 58,4 - 55,9	29,3 (1,2-36,3)	2
C12	IVA1 - IVA2 - CX1 - CX2 - D1 - D2	29,9 - 30,4 - 29,0 - 28,1 - 30,0 - 23,5	--	0

* cas avec des approximations sur la dosimétrie en raison de l'utilisation d'une bibliothèque de faisceaux de substitution d'énergie proche

V.3. Régression logistique conditionnelle

V.3.a. Définition

Parmi les modèles d'analyses statistiques en épidémiologie figurent les régressions logistiques [Hosmer et Lemeshow 2000]. Une régression logistique est un modèle de régression binomiale, c'est-à-dire qu'elle modélise l'influence de variables X_i sur la variable binomiale Y . Soit Y , le paramètre caractérisant la présence ou l'absence d'une « maladie », dans notre cas, de sténose (variable binaire prenant respectivement les valeurs 1 et 0). Soit X_i , le paramètre caractérisant les facteurs de risque de sténoses (variables continues ou binaires). Dans les études cas-témoins, les régressions logistiques sont dites « conditionnelles » en raison des critères d'appariement entre les cas et les témoins.

La fonction logistique employée lors d'une régression logistique pour exprimer une probabilité conditionnelle est de la forme suivante :

$$P(Y = 1|X_1, \dots, X_N) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \sum_{i=1}^N \beta_i X_i)}}$$

Dans notre étude, cette formule représente la probabilité qu'un segment de coronaire soit sténosé sachant les divers facteurs de risques. Ainsi, la probabilité complémentaire d'absence de sténose est fournie par la formule suivante :

$$P(Y = 0|X_1, \dots, X_N) = 1 - P(Y = 1|X_1, \dots, X_N) = \frac{e^{-(\beta_0 + \sum_{i=1}^N \beta_i X_i)}}{1 + e^{-(\beta_0 + \sum_{i=1}^N \beta_i X_i)}}$$

Avec la fonction *Logit* définie par :

$$\text{Logit}(P(Y|X_1, \dots, X_N)) = \ln\left(\frac{P(Y = 1|X_1, \dots, X_N)}{1 - P(Y = 1|X_1, \dots, X_N)}\right) = \ln\left(\frac{P(Y = 1|X_1, \dots, X_N)}{P(Y = 0|X_1, \dots, X_N)}\right) = \beta_0 + \sum_{i=1}^N \beta_i X_i$$

Pour une variable X_i continue, β_i correspond à l'accroissement de *Logit*(P) par unité de X_i lorsque les autres variables sont fixées. En effet, si on fixe l'ensemble des variables X_1 à X_N , à l'exception de X_i , on obtient :

$$\text{Logit}(P(Y|X_1, \dots, X_i + 1, \dots, X_N)) - \text{Logit}(P(Y|X_1, \dots, X_i, \dots, X_N)) = \ln(OR_{X_i}) = \beta_i$$

Où, OR est l'*odds ratio* associé à un accroissement unitaire de la variable X_i . Ainsi, dans notre cas, le risque de sténose est multiplié par le facteur e^{β_i} pour un accroissement unitaire de la variable X_i (e.g. la dose) et par conséquent, par le facteur $e^{M\beta_i}$ pour une augmentation de M unités de la variable X_i (e.g. M Gy).

V.3.b. Méthode

Dans un premier temps, une analyse univariée, c'est-à-dire une régression logistique conditionnelle pour chacun des facteurs de risques pris individuellement, est réalisée. Cette étape

précède généralement l'analyse multivariée puisqu'elle permet de sélectionner les facteurs de risques les plus pertinents à intégrer dans cette analyse multivariée. Cependant, dans cette étude, cette sélection est fournie à travers l'étude de [Girinsky et al. 2014]. Ainsi, l'intérêt dans le cas présent de procéder à cette analyse univariée est de s'assurer que les OR et les intervalles de confiance à 95% diffèrent peu de ceux de l'analyse multivariée, de sorte qu'il est possible de considérer les facteurs de risques analysés comme indépendants (on parle alors d'absence de « multicollinéarité »).

Les facteurs de risques considérés sont D_{med} ou $D_{2\%}$ aux segments d'artères coronaires ainsi que les facteurs qui n'ont pas pu être intégrés dans les critères de sélection des témoins vis-à-vis des cas, i.e. le cholestérol (variable binaire avec 1 en présence d'hypercholestérolémie et 0 en l'absence d'hypercholestérolémie) et le sexe du patient (variable binaire avec 1 pour masculin et 0 pour féminin). Dans l'analyse multivariée, D_{med} et $D_{2\%}$ sont considérés séparément.

V.3.c. Résultats

En considérant l'ensemble des segments de coronaires (sténosés et non sténosés), les moyennes globales (minimum-maximum) de D_{med} et $D_{2\%}$ sont respectivement de 22,6 Gy (0,17 Gy – 58,4 Gy) et 27,1 Gy (0,24 Gy – 58,5 Gy). Ces valeurs permettent de savoir sur quelle gamme de doses les résultats de l'analyse statistique sont valables.

Les analyses univariées et multivariées sont respectivement présentées dans les Tableaux 17(a) et (b). Les analyses univariées montrent que D_{med} est un facteur de risque significatif dans notre étude puisqu'il a une valeur de p inférieure à 0,05. Cependant, $D_{2\%}$ est considéré comme relativement peu significatif avec une valeur de p supérieure à 0,05 mais inférieure à 0,10. Afin de départager ces 2 indicateurs de doses pour l'analyse multivariée, les valeurs d'AIC (*Akaike information criterion*) [Akaike 1974] quantifiant l'ajustement du modèle statistique sur les données peuvent être employées. Cependant, D_{med} et $D_{2\%}$ ne fournissant pas la même information dosimétrique, D_{med} est privilégié puisqu'il résume la distribution des doses sur le segment de coronaire tandis que $D_{2\%}$ fournit une indication sur la dose du point chaud sur ce segment. D_{med} est donc potentiellement moins soumis aux incertitudes liées à l'absence de prise en compte des mouvements physiologiques.

L'analyse multivariée ajustée sur le cholestérol et le sexe indique que le risque de sténose sur un segment de coronaire est multiplié par 1,049 (IC 95% : 1,004-1,095 ; valeur de $p < 0,05$) par Gray additionnel sur la dose médiane au segment. À titre indicatif, une dose médiane au segment de 30 Gy se traduit donc d'après notre étude par un risque de sténose multiplié par approximativement 4. Cette dose de 30 Gy symbolise le niveau de dose à partir duquel les radiothérapeutes prescrivent classiquement l'ajout d'un cache cardiaque lors d'une RT du lymphome de Hodgkin, en cohérence avec les résultats de [Hancock 1993b] trouvant un accroissement du risque pour une dose au cœur supérieure à 30 Gy.

Tableau 17. Résultats de la régression logistique conditionnelle pour les analyses de risque (a) univariée et (b) multivariée.

(a)	Analyse univariée	
	OR [IC 95%]	Valeur de p
D_{med}	1,048 [1,007-1,091]	0,023 ★
D_{2%}	1,057 [0,999-1,119]	0,055 *
Hypercholestérolémie	0,436 [0,828-2,295]	0,327
Sexe (masculin)	1,242 [0,172-8,973]	0,830

(b)	Analyse multivariée	
	OR [IC 95%]	Valeur de p
D_{med}	1,049 [1,004-1,095]	0,031 ★
Hypercholestérolémie	0,447 [0,116-1,716]	0,241
Sexe (masculin)	0,955 [0,131-6,934]	0,963

Abréviations : D_{med} = dose médiane au segment de coronaire ; D_{2%} = dose au 2% du volume de segment de coronaire les plus irradiés ; OR = *odds ratio* ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.

Symboles : ★ indique que 0,01 < p < 0,05 et * indique que 0,05 < p < 0,10.

VI. DISCUSSION

Dans la littérature, les évaluations dosimétriques pour étudier les effets cardiovasculaires tardifs de la RT rapportent des doses reçues par le cœur [Gagliardi et al. 1996, Tukenova et al. 2010, Ng et al. 2012b, Darby et al. 2013] mais certains se sont également intéressés aux doses aux coronaires en se basant en partie sur une segmentation par *a priori* anatomique sur le scanner de RT propre à la patiente ou le scanner de RT d'une patiente jugée représentative [Taylor et al. 2008, Darby et al. 2013]. De telles approches permettent de réaliser des reconstructions dosimétriques pour de grandes cohortes grâce au processus simple de reconstructions dosimétriques n'optimisant pas l'anatomie considérée. Cependant, avec l'ère de la dosimétrie 3D débutée il y a approximativement 15 ans, il est à présent possible d'effectuer des reconstructions dosimétriques pour des cohortes de patients dont la RT a été planifiée sur un scanner et pour lesquelles certains patients présentent des sténoses coronariennes. En effet, certaines études montrent la possibilité de diagnostiquer des sténoses dans les 5-10 ans après radiothérapie [Vallis et al. 2002, Nilsson et al. 2012, Girinsky et al. 2014]. Les reconstructions dosimétriques pourraient donc, à présent, se focaliser sur les doses à des sous-volumes cardiaques tels que les artères coronaires. Dans notre étude, nous bénéficions d'une imagerie capitale pour une dosimétrie aux artères coronaires, le coroscanner du patient acquis quelques années après la RT. Ainsi, la combinaison des informations anatomiques du scanner de RT et du coroscanner pour des patients traités pour un lymphome de Hodgkin médiastinal permet de réaliser une dosimétrie personnalisée aux artères coronaires avec la plus grande précision jamais présentée dans la littérature à notre connaissance. Cette étude est d'autant

plus importante qu'elle met en regard une cartographie 3D des doses aux coronaires à une cartographie des sténoses afin d'effectuer une analyse statistique fournissant des informations quant à la relation dose-effet.

Une approche basée sur les segments de coronaires est proposée afin d'avoir des sous-volumes comparables entre patients et de permettre une reproductibilité de la méthode grâce à une définition standardisée. Notre analyse multivariée indique un risque de sténose coronarienne multiplié par 1,049 par Gray additionnel sur la dose médiane au segment de coronaires. Une étude très informative d'un point de vue dosimétrique sur le risque d'ischémie myocardique suite à une RT du sein est celle de [Darby et al. 2013] où un risque augmentant linéairement de 7,4% (IC 95% : 2,9% à 14,5% ; $p < 0,001$) par Gray additionnel sur la dose moyenne au cœur est rapporté. À des fins de comparaison avec [Darby et al. 2013], une analyse de risque avec une régression linéaire basée sur l'excès de risque relatif plutôt qu'avec la forme classique exponentielle en OR a été effectuée, bien qu'elle s'ajuste moins bien aux données. Les résultats avec nos dosimétries indiquent un risque de sténose augmentant linéairement de 12,9% (IC 95% : 2,9% à 107,9% ; valeur de $p < 0,001$) par Gray additionnel sur la dose médiane au segment de coronaire. Ces résultats sont compatibles étant donné les intervalles de confiance à 95% bien qu'il faille noter qu'ils ne portent pas sur la même structure cardiaque. Le grand intervalle de confiance obtenu est en partie lié au fait que nous avons un nombre de dossiers très réduit (33 dossiers) comparativement aux 2168 dossiers de l'étude de [Darby et al. 2013]. Cependant, le point fort de notre approche par rapport à celle de [Darby et al. 2013] est la personnalisation de l'anatomie prise en compte lors des reconstructions dosimétriques grâce à l'accès au scanner de RT et au coroscanner du patient. Les résultats de chacune de ces études soutiennent une corrélation entre la dose et l'apparition d'atteintes cardiovasculaires. Cependant, la dose de rayonnement n'est probablement pas le seul facteur de risque bien que l'on n'ait pas pu le mettre en évidence dans notre étude. En particulier, la chimiothérapie à base d'anthracycline dont fait partie l'adriamycine est connue pour son potentiel cardiotoxique [Lenaz et al. 1976, Mulrooney et al. 2009, Chargari et al. 2014, Lipshultz et al. 2014].

D'un point de vue dosimétrique, certaines limitations en termes de précision sont liées à l'utilisation de l'algorithme Clarkson, seul algorithme implémenté pour les faisceaux employés dans les reconstructions dosimétriques. Or, cet algorithme tenant compte des hétérogénéités sous forme de corrections (algorithme semi-empirique) peut être source d'importantes incertitudes dosimétriques, notamment au niveau des interfaces de milieu poumon-tissus mous où se situent une partie des artères coronaires [Chenaf 2010]. Par conséquent, une librairie de faisceaux d'un accélérateur Clinac 2100C présentant à la fois l'algorithme Clarkson et l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* a été employée, l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* présentant une meilleure précision. En se limitant aux dosimétries des 6 premiers cas, les faisceaux avec l'énergie la plus proche de celle d'origine ont été sélectionnés : 18 MV avec un indice de qualité [Bridier et al. 1986] de 0,781 pour les faisceaux de 18 MV et 20 MV aux indices de qualité compris entre 0,785 et 0,792 ; 6 MV avec un indice de qualité de 0,665 pour les faisceaux de 6 MV avec un indice de qualité de 0,675. La moyenne des différences absolues sur la dose médiane aux segments de coronaires entre ces 2 algorithmes est évaluée à 0,8 Gy (écart-type : 0,8 Gy). Par ailleurs, dans le cas des dosimétries de patients pour lesquels la bibliothèque de faisceaux d'origine n'est plus disponible, la comparaison des courbes de rendement en profondeur entre le faisceau d'origine et le faisceau de remplacement permet d'estimer l'incertitude sur la dose à 0,2 Gy pour le patient C06 (données

indisponibles pour C11). Enfin, il est important de noter que l'absence de prise en compte des mouvements physiologiques dus à la respiration et aux battements cardiaques est également source d'incertitudes dosimétriques. Cependant, le choix de la dose médiane comme indicateur dosimétrique permet de limiter l'impact de cette incertitude par rapport à un indicateur de dose ponctuelle ou quasi-ponctuelle ($D_{2\%}$). Les conséquences de ces diverses sources d'incertitude (algorithme de calcul de dose, bibliothèque de faisceaux, mouvements physiologiques) sur l'analyse statistique sont difficiles à quantifier. Il existe des méthodes statistiques pour prendre en compte ces incertitudes si celles-ci étaient toutes quantifiées [Buzas et al. 2014], cependant cela sort du cadre de cette étude.

CONCLUSION

Cette étude à l'effectif limité montre pour la première fois dans la littérature, à notre connaissance, des dosimétries cardiovasculaires 3D personnalisées pour des patients traités par RT pour un lymphome de Hodgkin médiastinal en faisant la corrélation avec la localisation de sténoses. Dans le cadre de la RT du sein gauche, [Nilsson et al. 2012] présentent des travaux s'en approchant puisque le coroscaner de patientes présentant des sténoses coronariennes a été superposé au scanner de RT, sous forme de projection 2D, afin d'identifier les niveaux de dose reçus par les portions d'artères coronaires lésées. Dans cette thèse, l'approche proposée considérant les segments de coronaire comme sous-volumes cardiovasculaires permet de faciliter les inter-comparaisons grâce à leur définition standardisée. Les dosimétries aboutissent à un risque de sténose coronarienne multiplié par 1,049 pour chaque Gray additionnel sur la dose médiane au segment de coronaire.

Bien que le coroscaner s'impose comme l'imagerie optimale pour la visualisation des artères coronaires, des approches plus simples pourraient être testées avec des scanners de RT injectés ou des modèles statistiques de coronaires s'appuyant sur les contours de cœur. De plus, il est sans doute possible de s'affranchir des fantômes numériques hybrides à travers l'utilisation d'une approche directe de fusion et recalage des imageries thoracique et cardiovasculaire directement dans le TPS.

La réalisation de telles dosimétries à grande échelle avec un suivi longitudinal des patients, avant et après radiothérapie pourrait être bénéfique pour les modèles de probabilité de complication aux tissus sains cardiovasculaires. L'inclusion de divers facteurs cliniques et génétiques dans les analyses multivariées serait nécessaire. De plus, des études prospectives anticipant le relevé de certaines informations relativement au patient, à ses potentiels facteurs de risque et au traitement sont à envisager.

CHAPITRE 4

Chapitre 4

ÉTUDE DE SENSIBILITÉ DE LA DOSE AUX CORONAIRES EN FONCTION DE LA TOPOLOGIE DES CORONAIRES SUITE À UNE RADIOTHÉRAPIE DU SEIN GAUCHE

INTRODUCTION	119
I. MODÉLISATION DE DIFFÉRENTES TOPOLOGIES DE CORONAIRES DANS UN THORAX FÉMININ REPRÉSENTATIF	120
I.1. Thorax féminin représentatif	120
I.2. Modèles de topologies de coronaire	120
I.2.a. Origine des cœurs	120
I.2.b. Segmentation et création des <i>mesh</i>	120
I.2.c. Mise à l'échelle des cœurs.....	121
II. PROTOCOLES DE RADIOTHÉRAPIE DU SEIN GAUCHE	122
II.1. Traitement de la glande mammaire et du lit tumoral	122
II.2. Traitement de la glande mammaire, du lit tumoral et de la chaîne mammaire interne	122
II.3. Dosimétrie	123
III. RÉSULTATS	124
III.1. Validation de la modélisation	124
III.2. Comparaison inter-topologie des dosimétries aux coronaires	128
III.2.a. Dose moyenne et $D_{2\%}$	128
III.2.b. Histogrammes dose-volume	128
III.2.c. Cartographie de dose.....	131
IV. DISCUSSION	134
CONCLUSION	136

INTRODUCTION

Suite à la focalisation croissante sur les doses reçues par les artères coronaires lors d'une radiothérapie (RT), les chercheurs effectuant des reconstructions dosimétriques et les cliniciens planifiant les traitements, tentent de les prendre en compte en plus des doses au cœur [Storey et al. 2001, Taylor et al. 2008, Aznar et al. 2011, Pili et al. 2011]. Dans le cadre de la RT du sein gauche, l'artère coronaire la plus susceptible de recevoir de fortes doses est l'inter-ventriculaire antérieure (IVA). Un des protocoles de RT controversé est celui incluant le traitement de la chaîne mammaire interne (CMI). En effet, la RT de la CMI telle que délivrée par le passé a été décrite avec un haut potentiel cardiotoxique expliquant les diverses modifications de protocole visant à réduire les doses au cœur, à travers la modification de l'inclinaison, de la taille et du type de particule des faisceaux d'irradiation [Jin et al. 2005].

Que ce soit en recherche ou en clinique, la segmentation des coronaires sur le scanner de RT est principalement basée sur des *a priori* anatomiques s'appuyant notamment sur des atlas d'anatomie [Dodge et al. 1988, Netter et Colacino 1989, Feng et al. 2011]. En effet, les dossiers anciens ne contenaient pas d'imagerie 3D et les dossiers récents présentent généralement uniquement un scanner de RT dont la résolution et le contraste sont insuffisants pour permettre la visualisation des artères coronaires. La dosimétrie aux artères coronaires est donc soumise à diverses sources d'incertitudes : l'incertitude liée à la localisation de la coronaire (segmentation par *a priori* anatomique et mouvements liés au cycle cardio-respiratoire), les incertitudes liées à la reproductibilité des séances de traitement (placement du patient et positionnement des faisceaux) ainsi que les incertitudes liées aux outils d'évaluation dosimétrique (algorithme et modélisation dans le système de planification de traitement). L'évaluation de ces incertitudes nécessite d'effectuer des études systématiques en faisant varier les paramètres indépendamment les uns des autres. Les fantômes numériques sont donc particulièrement adaptés pour ce genre d'études puisqu'ils permettent de faire varier des paramètres anatomiques.

Dans cette étude, nous nous sommes donc intéressés à la variabilité des doses aux coronaires lorsque l'on tient compte de la variabilité topologique inter-patient pour une RT du sein gauche. Après avoir sélectionné une patiente avec une anatomie thoracique jugée représentative, diverses topologies d'artères coronaires basées sur des coroscanners de patients sont modélisées afin de les insérer dans l'anatomie thoracique de la patiente représentative. La simulation de deux protocoles de RT du sein gauche, l'un traitant uniquement la glande mammaire et le lit tumoral et l'autre traitant également la CMI, sur les modèles générés permet ainsi d'estimer la variabilité des doses aux coronaires attribuable aux différences topologiques.

I. MODÉLISATION DE DIFFÉRENTES TOPOLOGIES DE CORONAIRES DANS UN THORAX FÉMININ REPRÉSENTATIF

I.1. Thorax féminin représentatif

La première étape de cette étude est la sélection d'un dossier de patiente traitée par RT pour un cancer du sein gauche afin de générer un modèle thoracique féminin représentatif. Pour cela, la base de scanners de RT collectés au groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière et présentée au chapitre 2 est reprise. Sur des critères de volumes de seins et cœurs ainsi que de rapport de la largeur du cœur sur la largeur du thorax, d'épaisseur de tissus mous sur les parties antérieure et latérale, et de distance entre les centres de gravité des structures cœur et sein, la patiente 3D n°1 du chapitre 2 est sélectionnée. Le fantôme numérique hybride de ce thorax est généré en suivant la procédure décrite au chapitre 2 et contient les structures suivantes : surface externe, poumons, aorte, cœur, sternum, colonne vertébrale, sternum, côtes, clavicules, omoplates et humeri.

I.2. Modèles de topologies de coronaire

I.2.a. Origine des cœurs

La deuxième étape de cette étude est la construction de modèles de coronaires représentant la variabilité inter-patient des topologies d'artères coronaires. Pour cela, la base de coroscanners collectés à la clinique chirurgicale Marie Lannelongue et faisant partie de l'étude présentée au chapitre 3 est reprise. L'ensemble des coroscanners disponibles au moment de cette étude sont utilisés pour la construction des modèles d'artères coronaires. Ces coroscanners correspondent à des imageries cardiovasculaires de patients hommes et femmes diagnostiqués avec des sténoses coronariennes.

Après une révision des artères coronaires par un radiologue, leur topologie a été jugée sans anomalie excepté la présence de sténoses induisant une réduction de la lumière de ces vaisseaux sans en modifier leur topologie. De plus, par son expérience, les artères coronaires d'un homme et d'une femme sont jugées similaires en termes de topologie.

I.2.b. Segmentation et création des *mesh*

La convention de segmentation des cœurs adoptée au chapitre 3 est préservée. Pour rappel, le cœur est segmenté du tronc pulmonaire à l'apex sans exclure l'aorte. L'aorte est segmenté jusqu'au niveau de la valve aortique et les coronaires segmentées sont le tronc commun (TC), l'inter-ventriculaire antérieure (IVA), la circonflexe (CX) et la droite (D). Cependant, seul le TC et l'IVA sont d'intérêt dans le cadre d'une radiothérapie du sein gauche. Les surfaces *mesh* de ces structures sont générées dans Rhinoceros3D en suivant la procédure décrite au chapitre 2 (Figure 40).

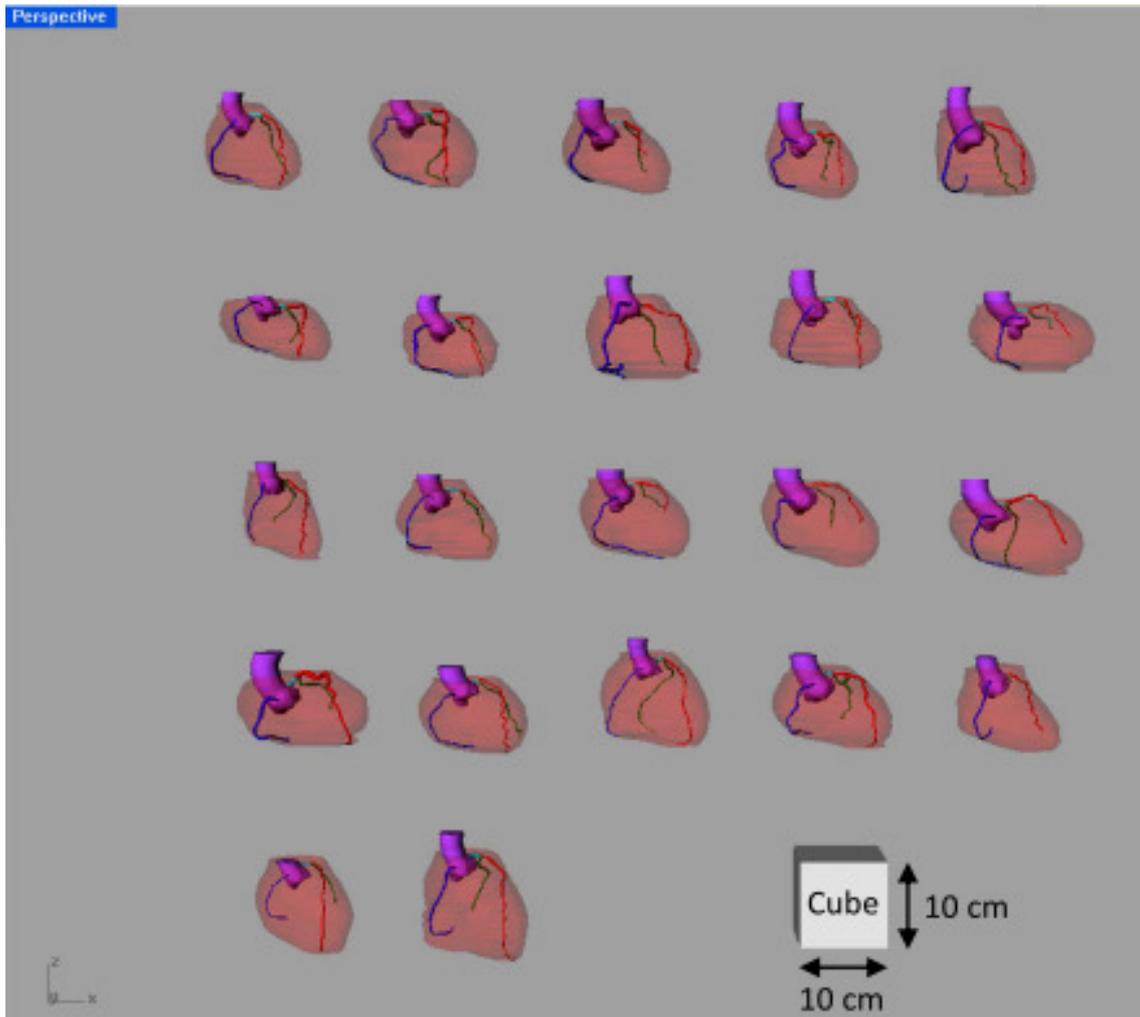


Figure 40. Représentation 3D des 22 modèles de cœur avec le réseau d'artères coronaires principales, issus de coroscanners.

I.2.c. Mise à l'échelle des cœurs

L'objectif étant de ne faire varier que la topologie des coronaires, une mise à l'échelle des cœurs est nécessaire. Pour cela, les dimensions de la boîte de contour du cœur d'origine du thorax féminin représentatif et de chaque cœur issu de coroscanner sont relevées, ainsi que les volumes de cœur. La mise à l'échelle des modèles de cœur avec artères coronaires issus des coroscanners sur le cœur du thorax représentatif se fait en 2 étapes :

- Tout d'abord, des facteurs d'échelle sont appliqués selon les 3 directions (X, Y, Z) établis par le rapport des dimensions des boîtes de contenance des cœurs ;
- ensuite, un facteur d'échelle homothétique est appliqué en 2D selon les directions gauche-droite et antéro-postérieure de sorte à avoir des cœurs aux volumes identiques à celui du thorax représentatif tout en préservant la dimension cranio-caudale.

Après cette mise à l'échelle, les modèles de cœur sont positionnés dans le thorax représentatif en s'appuyant sur la position du cœur d'origine. Les dimensions dans la direction tête-pied sont

identiques, contrairement à celles dans les directions gauche-droite et antéro-postérieure. Par conséquent, l'ajustement dans les directions gauche-droite et antéro-postérieure s'effectue de sorte que les centres des sections transverses des boîtes de contenance des cœurs soient au plus proches. Les intersections éventuelles entre le cœur et les poumons sont gérées en donnant la priorité au cœur lors du regroupement des structures voxélisées dans le processus de création des images pseudo-CT.

Les fantômes numériques résultants de l'association du thorax de la patiente représentative avec les différents modèles de cœur aux topologies de coronaires distinctes sont ensuite insérés dans le TPS ISOgray selon la procédure décrite au chapitre 2.

II. PROTOCOLES DE RADIOTHERAPIE DU SEIN GAUCHE

Deux protocoles typiques de RT du sein gauche sont planifiés avec l'aide des dosimétristes du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière.

II.1. Traitement de la glande mammaire et du lit tumoral

Le protocole de RT d'origine de la patiente dont l'anatomie thoracique a servi à la constitution des fantômes numériques hybrides aux diverses topologies de coronaires a été repris tel quel pour notre étude. La balistique contient des faisceaux tangentiels avec filtres en coin (externe noté TGE et internes notés TGI et TGI bis) traitant la glande mammaire ainsi qu'un *boost* sur le lit tumoral (LitT). La balistique complète est notée TGs_LitT. Les caractéristiques de la balistique TGs_LitT sont résumées dans le Tableau 18.

Tableau 18. Caractéristique des faisceaux constituant la balistique TGs_LitT : type de particule, énergie et angle du bras de l'accélérateur.

	BALISTIQUE : TGs_LitT	
	Énergie (particules)	Angle
TGE	4 MV (photons)	131°
TGI	4 MV (photons)	306°
TGI bis	4 MV (photons)	306°
LitT	12 MeV (électrons)	74°

II.2. Traitement de la glande mammaire, du lit tumoral et de la chaîne mammaire interne

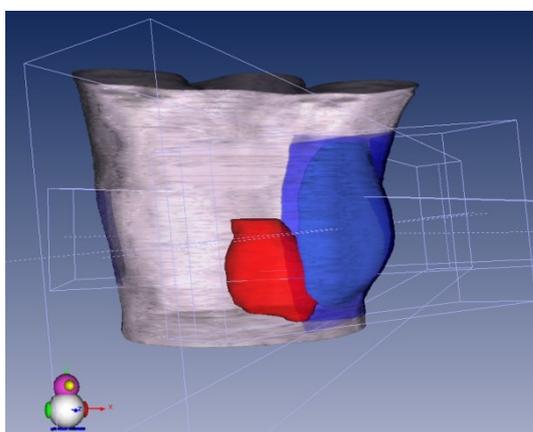
Sur la base du protocole de RT d'origine, la simulation du traitement de la CMI est ajoutée. Pour cela, une inclinaison additionnelle de 4° est appliquée sur les faisceaux tangentiels de sorte que les faisceaux traitant la CMI soient jointifs aux tangentiels (absence de superposition des faisceaux). De nos jours, la CMI est traitée par la combinaison de faisceaux obliques de photons (CMIp) et d'électrons (CMIe) afin de minimiser le volume de cœur dans le champ d'irradiation par rapport à une incidence antérieure. La balistique complète est notée TGs_LitT_CMI. Les caractéristiques de la

balistique TGs_LiT_CMI sont résumées dans le Tableau 19. La Figure 41 représente les 2 balistiques simulées.

Tableau 19. Caractéristique des faisceaux constituant la balistique TGs_LiTT : type de particule, énergie et angle du bras de l'accélérateur.

BALISTIQUE : TGs_LiT_CMI		
	Énergie (particules)	Angle
TGE	4 MV (photons)	135°
TGI	4 MV (photons)	310°
TGI bis	4 MV (photons)	310°
LiT	12 MeV (électrons)	74°
CMIp	4 MV (photons)	338°
CMle	9 MeV (électrons)	343°

TGs_LiT - Sans CMI



TGs_LiT_CMI - Avec CMI

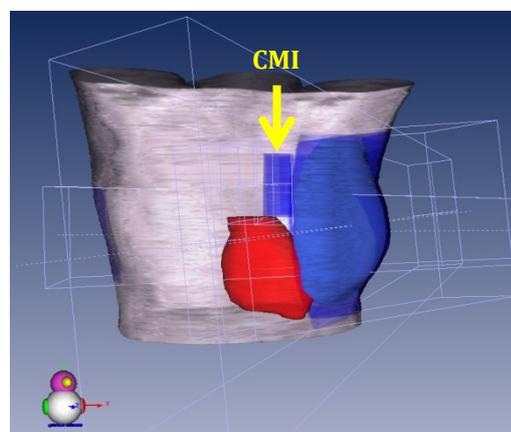


Figure 41. Représentation des deux protocoles de RT du sein gauche : TGs_LiT à gauche et TGs_LiT_CMI à droite.

II.3. Dosimétrie

Les caractéristiques en termes de prescription de la dose pour les balistiques d'intérêt sont résumées dans le Tableau 20.

Les contributions à la dose à l'isocentre des faisceaux tangentiels et du lit tumoral reprennent celles d'origine du dossier de la patiente à l'anatomie thoracique jugée représentative. Le faisceau TGE contribue pour 25 Gy à l'isocentre, les faisceaux TGI et TGI bis contribuent cumulativement pour 25 Gy à l'isocentre et le LiT contribue pour 16 Gy à la profondeur du maximum du rendement en profondeur. Pour les faisceaux traitant la CMI, les pratiques diffèrent d'un hôpital à un autre. Par conséquent, après une investigation sur les pratiques de quelques hôpitaux, les caractéristiques les plus fréquentes sont choisies en les adaptant à l'anatomie de la patiente d'intérêt. La CMIp contribue pour 24 Gy à 2 cm de profondeur et la CMle contribue pour 26 Gy à la profondeur du maximum du rendement en profondeur.

Tableau 20. Caractéristique des faisceaux constituant la balistique TGs_LitT : type de particule, énergie et angle du bras de l'accélérateur.

	Dose prescrite	Point de prescription
TGE	25 Gy	Isocentre
TGI	10 Gy	Isocentre
TGI bis	15 Gy	Isocentre
LitT	16 Gy	Profondeur du maximum
CMIp	24 Gy	2 cm de profondeur
CMIE	26 Gy	Profondeur du maximum

Les calculs dosimétriques sont réalisés dans le TPS ISOgray avec la bibliothèque de faisceaux d'un accélérateur Varian Clinac 2100C. Les algorithmes choisis sont ceux les plus performants à notre disposition : l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* pour les photons et l'algorithme de type Monte Carlo pour les électrons. Ces algorithmes sont décrits au chapitre 1 (cf I.3).

Les histogrammes dose-volume, la statistique de dose et les fichiers nécessaires à la cartographie 3D de la dose ont été exportés du TPS pour chacune des structures d'intérêt (cœur, aorte et artères coronaires). Des diagrammes en boîte de la dose moyenne (D_{moy}) et de la dose minimale reçue par les 2% du volume les plus irradiés ($D_{2\%}$) ont été construits pour le cœur, le TC et l'IVA des différents modèles. Les critères classiques d'identification des valeurs atypiques sont basés sur l'inter-quartile IQ (écart absolu entre le 1^{er} quartile Q1 et le 3^{ème} quartile Q3 de la distribution) [Emerson et Strenio 1983, Han et al. 2006]. Toute valeur supérieure à $Q3 + 1,5 \times IQ$ ou inférieure à $Q1 - 1,5 \times IQ$ est considérée comme atypique.

III. RÉSULTATS

III.1. Validation de la modélisation

Afin d'évaluer la modélisation des cœurs issus de coroscanners dans le thorax représentatif par rapport au cœur initial, les volumes des cœurs fournis par le TPS ISOgray après leur segmentation ont été comparés. Le cœur d'origine présente un volume de 461 cm³. Les modèles de cœur ont quant à eux un volume variant de 440 à 473 cm³ avec une moyenne à 460 cm³ et un écart-type relatif de 0,5%. 14 des 22 modèles de cœur ont un volume présentant des écarts de $\pm 1\%$ avec le cœur d'origine.

Additionnellement à la comparaison des volumes, les dosimétries sur les modèles de cœur peuvent être comparées à la dosimétrie sur le cœur d'origine. La dose moyenne (D_{moy}) au cœur et la dose minimale reçue par les 2% du volume du cœur les plus irradiés ($D_{2\%}$) ont été choisies comme facteur de comparaison. La D_{moy} au cœur d'origine est de 2,2 Gy avec TGs_LitT et 2,3 Gy avec TGs_LitT_CMI. Ces valeurs sont proches des moyennes inter-modèles de D_{moy} au cœur avec 2,1 Gy pour TGs_LitT et 2,2 Gy pour TGs_LitT_CMI. L'écart-type relatif inter-modèle de D_{moy} au cœur est de 7,3% avec TGs_LitT et 5,8% avec TGs_LitT_CMI. La $D_{2\%}$ au cœur d'origine est de 4,7 Gy pour TGs_LitT et 6,2 Gy pour TGs_LitT_CMI, correspondant respectivement au 1^{er} quartile et au 3^{ème}

quartile des valeurs de $D_{2\%}$ des modèles de cœurs pour ces mêmes balistiques. L'écart-type relatif inter-modèle de $D_{2\%}$ au cœur est de 18,3% avec TGs_LiT et 10,5% avec TGs_LiT_CMI. Le Tableau 21 et les Figures 42(a) et (b) synthétisent ces données.

Un des modèles de cœur (P09) est identifié comme atypique du point de vue des indicateurs D_{moy} et $D_{2\%}$ avec TGs_LiT. En l'excluant, les moyennes inter-modèle de D_{moy} et $D_{2\%}$ avec TGs_LiT sont respectivement de 2,1 Gy (écart-type relatif : 5,9%) et 5,2 Gy (écart-type relatif : 9,8%). Cependant, ce modèle de cœur est préservé dans notre étude puisqu'il n'est pas identifié comme atypique au regard des doses aux coronaires.

Tableau 21. Valeurs de D_{med} et $D_{2\%}$ avec le cœur d'origine du scanner de RT et avec le modèle générique de cœur et d'artères coronaires Anatomium3D ainsi que la moyenne inter-modèle, l'écart-type relatif, le minimum et le maximum de D_{moy} et $D_{2\%}$ pour les 2 balistiques : (a) TGs_LiT ; (b) TGs_LiT_CMI.

(a)		TGs_LiT				
	Cœur d'origine	Cœur Anatomium	Moyenne inter-modèle	Écart-type relatif	[min ; max]	
Cœur	D_{moy}	2,2 Gy	2,2 Gy	2,1 Gy	7,3%	[1,9 Gy ; 2,6 Gy]
	$D_{2\%}$	4,7 Gy	5,3 Gy	5,4 Gy	18,3%	[4,3 Gy ; 9,2 Gy]
TC	D_{moy}		2,5 Gy	2,0 Gy	9,8%	[1,5 Gy ; 2,3 Gy]
	$D_{2\%}$		2,8 Gy	2,1 Gy	10,5%	[1,8 Gy ; 2,7 Gy]
IVA	D_{moy}		13,7 Gy	4,2 Gy	19,0%	[3,2 Gy ; 6,4 Gy]
	$D_{2\%}$		37,9 Gy	8,7 Gy	48,5%	[4,6 Gy ; 20,5 Gy]

(b)		TGs_LiT_CMI				
	Cœur d'origine	Cœur Anatomium	Moyenne inter-modèle	Écart-type relatif	[min ; max]	
Cœur	D_{moy}	2,3 Gy	2,3 Gy	2,2 Gy	5,8%	[2,0 Gy ; 2,4 Gy]
	$D_{2\%}$	6,2 Gy	5,4 Gy	5,9 Gy	10,5%	[5,0 Gy ; 7,2 Gy]
TC	D_{moy}		5,6 Gy	2,5 Gy	39,5%	[1,4 Gy ; 6,6 Gy]
	$D_{2\%}$		7,0 Gy	3,2 Gy	79,7%	[2,0 Gy ; 14,4 Gy]
IVA	D_{moy}		6,9 Gy	5,0 Gy	35,4%	[3,8 Gy ; 11,6 Gy]
	$D_{2\%}$		9,6 Gy	9,3 Gy	75,5%	[4,9 Gy ; 29,6 Gy]

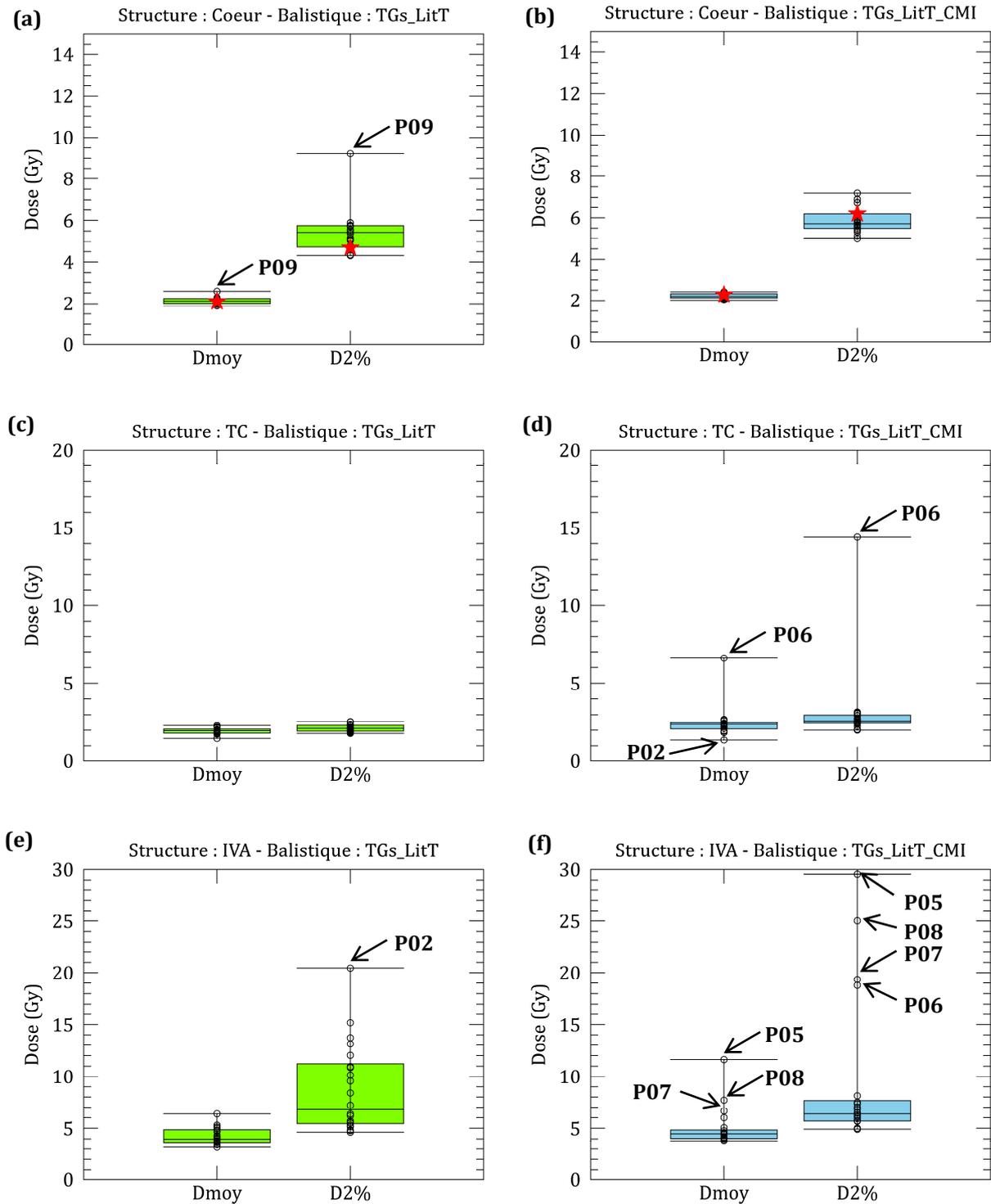


Figure 42. Diagrammes en boîte de D_{moy} et $D_{2\%}$ pour le cœur entier (a et b), le TC (c et d) et l'IVA (e et f) avec les 2 balistiques : TGs_LitT à gauche et TGs_LitT_CMI à droite. Les cercles indiquent les valeurs individuelles pour chaque modèle. L'étoile rouge indique les valeurs pour le cœur d'origine du thorax représentatif. Les moustaches représentent les valeurs minimale et maximale.

L'indicateur de dose $D_{2\%}$ des modèles de cœur ajusté sur le cœur d'origine présente une dispersion plus importante que D_{moy} en raison de la forte sensibilité de $D_{2\%}$ à de petites variations géométriques locales à proximité du fort gradient de dose. Par conséquent, la validation dosimétrique de la modélisation des cœurs repose essentiellement sur D_{moy} . Les faibles écarts en volume et la faible dispersion des D_{moy} entre les modèles de cœur ajustés sur le cœur d'origine et le cœur d'origine permettent de s'assurer du bon ajustement des modèles de cœur issus de coroscanners dans le thorax représentatif. Ainsi, les différents modèles de cœur résultant de cet ajustement diffèrent essentiellement par leur topologie d'artères coronaires. Ces topologies sont jugées réalistes par un radiologue expert en coroscaner et sont cohérentes avec celles présentées dans d'autres études [Konen et al. 2007, PejkoVIC et al. 2008, Malago et al 2011]. À noter que dans notre approche, ces topologies sont considérées comme non corrélées au volume de cœur.

À titre informatif, les valeurs de D_{moy} et $D_{2\%}$ obtenues avec le modèle générique de cœur et d'artères coronaires d'Anatomium adapté dans le thorax représentatif sont données dans le Tableau 21. À l'exception des résultats dosimétriques de l'IVA avec la balistique TGs_LitT, les résultats dosimétriques obtenus avec ce modèle générique sont cohérents avec l'amplitude des valeurs de D_{moy} et $D_{2\%}$ des modèles basés sur des coroscanners. Avec TGs_LitT, les valeurs de D_{moy} et de $D_{2\%}$ de l'IVA du cœur générique sont significativement supérieures à celles calculées avec les topologies d'IVA issues de coroscanners. La Figure 43 illustre la raison d'une telle différence de dose. L'IVA du modèle de cœur générique présente un volume plus important à l'intérieur du champ géométrique des faisceaux tangentiels que les IVA modélisées à partir des coroscanners. Cet exemple illustre la sensibilité des indicateurs de dose à la position des coronaires.

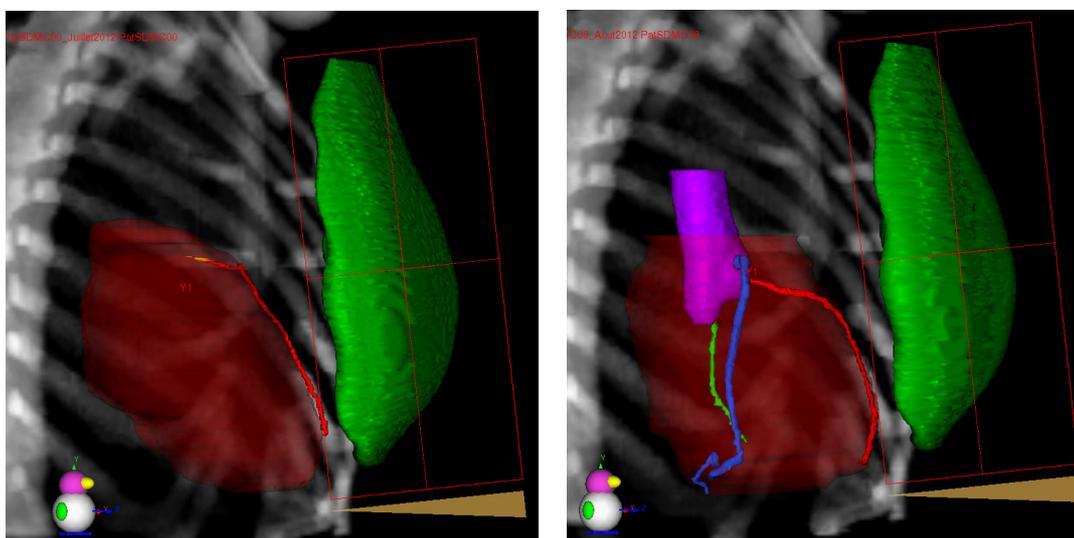


Figure 43. Vue de faisceau (tangentielle interne) du modèle de cœur générique d'Anatomium (à gauche) et du modèle de cœur issu d'un coroscaner de P02 (à droite). Le rectangle rouge représente la bordure du faisceau. L'IVA est l'artère coronaire en rouge.

III.2. Comparaison inter-topologie des dosimétries aux coronaires

III.2.a. Dose moyenne et $D_{2\%}$

La comparaison inter-topologie des dosimétries aux coronaires s'est focalisée sur les artères coronaires les plus irradiées dans le cadre d'une RT du sein gauche, i.e. le TC et l'IVA. Les résultats quant à la dispersion des indicateurs de dose D_{moy} et $D_{2\%}$ pour ces artères coronaires sont fournis dans le Tableau 21 et visualisables à travers les diagrammes en boîte de la Figure 42.

Pour le TC, les moyennes et dispersions relatives inter-modèle de D_{moy} sont respectivement de 2,0 Gy et 9,8% pour TGs_LiT et 2,5 Gy et 39,5% pour TGs_LiT_CMI (Tableau 21). Les moyennes et dispersions relatives inter-modèle de $D_{2\%}$ sont respectivement de 2,1 Gy et 10,5% pour TGs_LiT et 3,2 Gy et 79,7% pour TGs_LiT_CMI. Sur la base de ces indicateurs dosimétriques, 2 topologies aux dosimétries atypiques avec TGs_LiT_CMI sont identifiées (P02 et P06) (Figure 42, c et d).

Pour l'IVA, les moyennes et dispersions relatives inter-modèle de D_{moy} sont respectivement de 4,2 Gy et 19,0% pour TGs_LiT et 5,0 Gy et 35,4% pour TGs_LiT_CMI (Tableau 21). Les moyennes et dispersions relatives inter-modèle de $D_{2\%}$ sont respectivement de 8,7 Gy et 48,5% pour TGs_LiT et 9,3 Gy et 75,5% pour TGs_LiT_CMI. Sur la base de ces indicateurs dosimétriques, 1 topologie à la dosimétrie atypique avec TGs_LiT (P02) contre 5 topologies avec TGs_LiT_CMI (P02, P05, P06, P07, P08) sont identifiées (Figure 42, e et f). À noter que l'IQ est significativement plus grand pour TGs_LiT que pour TGs_LiT_CMI, expliquant le nombre réduit de dosimétries atypiques dans le cas de TGs_LiT.

III.2.b. Histogrammes dose-volume

Les HDV fournissent plus d'informations sur la variabilité inter-topologie des dosimétries aux artères coronaires puisqu'ils intègrent la notion de volume. Ils permettent d'identifier les volumes impliqués pour différents niveaux de doses d'intérêt. Sur les Figures 44 et 45, les HDV respectifs du TC et de l'IVA sont présentés pour 8 topologies sur 22, les 5 topologies aux dosimétries atypiques et 3 autres typiques, afin de faciliter la visualisation des données.

Quelle que soit la balistique (Figure 44), la distribution des doses sur le TC est homogène pour l'ensemble des topologies à l'exception de celle de P06 qui présente une dose minimale de 2,7 Gy et une $D_{2\%}$ de 14,4 Gy due à l'irradiation de la CMI. Pour les cas de distributions de dose homogène, les D_{moy} au TC sont comprises entre 1,4 Gy et 2,7 Gy en fonction des topologies.

Quelle que soit la balistique (Figure 45), la distribution des doses sur l'IVA est fortement variable en fonction de la topologie. $D_{2\%}$ varie jusqu'à un facteur 4 entre certaines topologies. En se focalisant sur la dose de 10 Gy, les HDV montrent que les volumes d'IVA recevant au minimum une telle dose sont significatifs pour P02 et P06 avec TGs_LiT (18,3% et 12,1% respectivement) et pour P05, P06, P07 et P08 avec TGs_LiT_CMI (valeurs entre 11,4% et 36,7%).

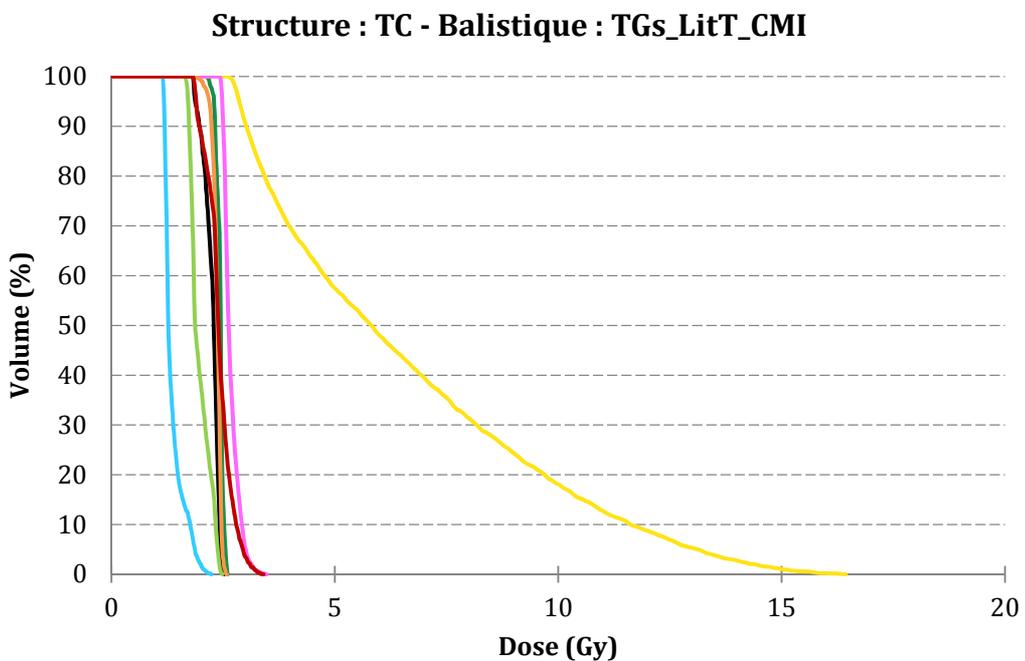
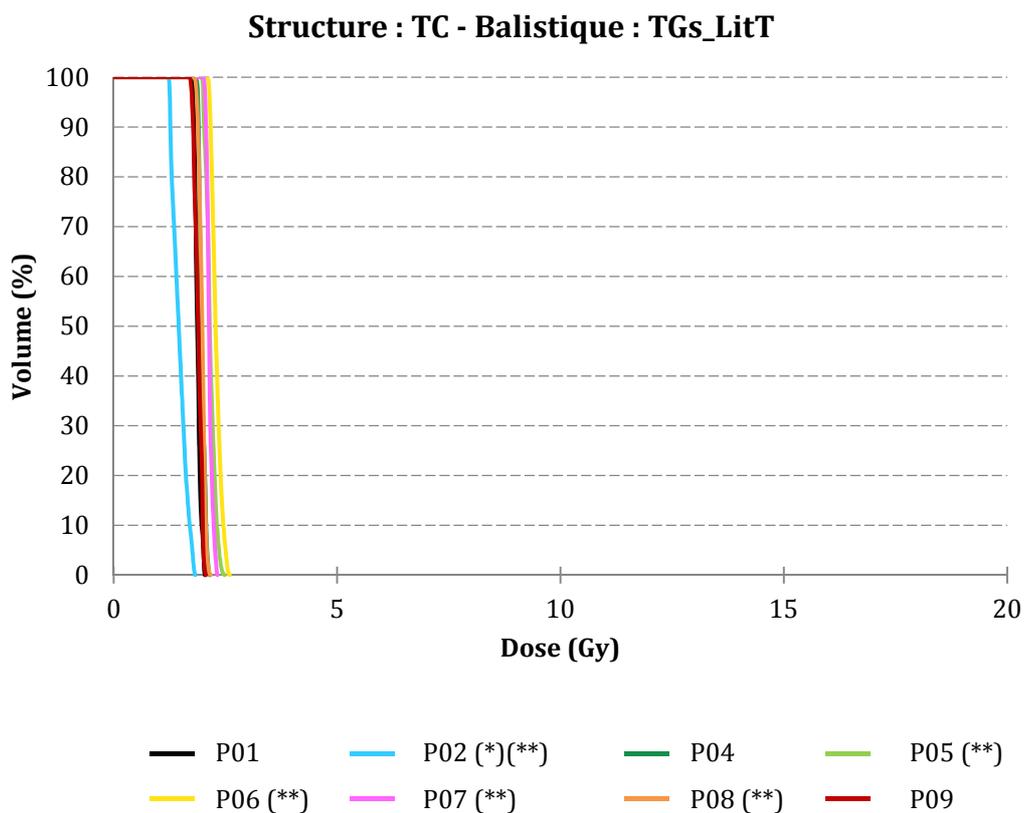


Figure 44. Histogrammes dose-volume de différents TC avec les 2 balistiques : TGs_LitT en haut et TGs_LitT_CMI en bas. Les topologies avec une dosimétrie atypique sont indiquées par (*) pour TGs_LitT et () pour TGs_LitT_CMI.**

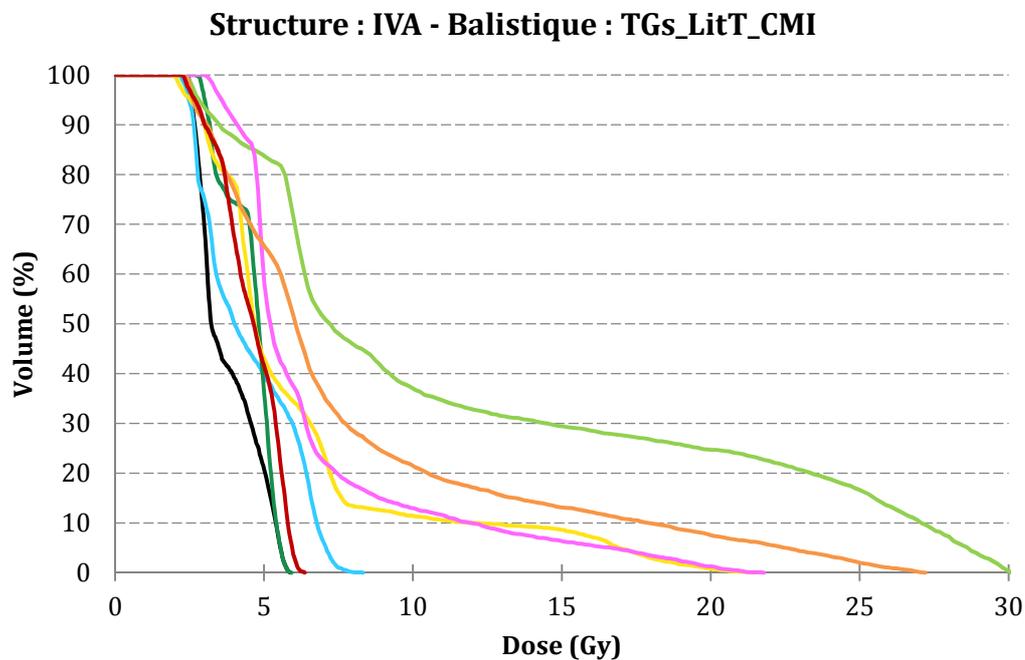
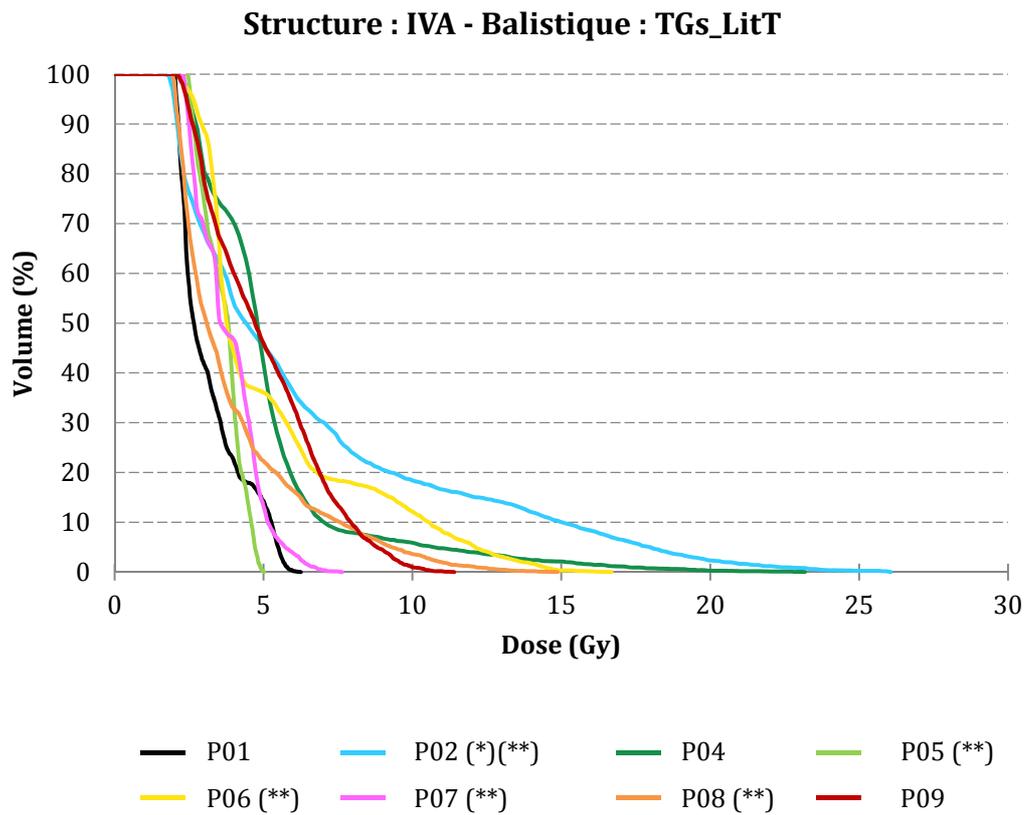


Figure 45. Histogrammes dose-volume de différentes IVA avec les 2 balistiques : TGs_LitT en haut et TGs_LitT_CMI en bas. Les topologies avec une dosimétrie atypique sont indiquées par (*) avec TGs_LitT et () avec TGs_LitT_CMI.**

III.2.c. Cartographie de dose

Enfin, la meilleure compréhension de la variabilité des distributions de doses est fournie par la visualisation des cartographies 3D de la dose aux coronaires. Elles permettent de se rendre compte visuellement des volumes impliqués pour une dose donnée mais surtout elles permettent d'identifier la position des points chauds sur les artères coronaires en même temps que le niveau de dose impliqué. Ces cartographies sont générées en suivant la même procédure que celle décrite au chapitre 3. La Figure 46 met en parallèle la cartographie avec TGs_LitT et celle avec TGs_LitT_CMI pour chaque topologie de coronaire et permet une comparaison inter-topologie.

Avec TGs_LitT, les points chauds des différentes topologies d'artères coronaires présentent des doses comprises entre 5,2 Gy et 26,1 Gy et sont toujours localisés sur les segments médians ou distaux de l'IVA. En effet, ce sont ces segments qui sont généralement les plus à proximité de la bordure des faisceaux tangentiels (exemples : P02, P03, P09, P11, P18).

Avec TGs_LitT_CMI, les points chauds peuvent être classés en 2 catégories en fonction de leur localisation et du niveau de dose impliqué. En effet, une première catégorie de points chauds concerne des doses comprises entre 20 Gy et 30 Gy sur le TC ou le segment proximal de l'IVA. Ces fortes doses sont induites par les faisceaux traitant la CMI et situés sur la partie haute du cœur. Parmi les 22 topologies d'artères coronaires, cela concerne soit des topologies présentant une forme d'arche au niveau du TC et du segment proximal de l'IVA avant que l'IVA ne descende vers l'apex du cœur (P05, P07 et P08) soit des topologies où l'ostium de la coronaire gauche est située à proximité de la bordure du champ traitant la CMI (P06), comme l'illustre la Figure 47. La seconde catégorie de points chauds concerne des doses comprises entre 5,1 Gy et 9,0 Gy situés sur les parties médianes et distales de l'IVA comme pour TGs_LitT. Ces doses sont moins élevées qu'avec les tangentiels de TGs_LitT (exemples : P03, P11, P21) en raison d'une différence d'inclinaison, celle-ci ayant permis la simulation des faisceaux traitant la CMI tout en évitant une superposition avec les tangentiels.

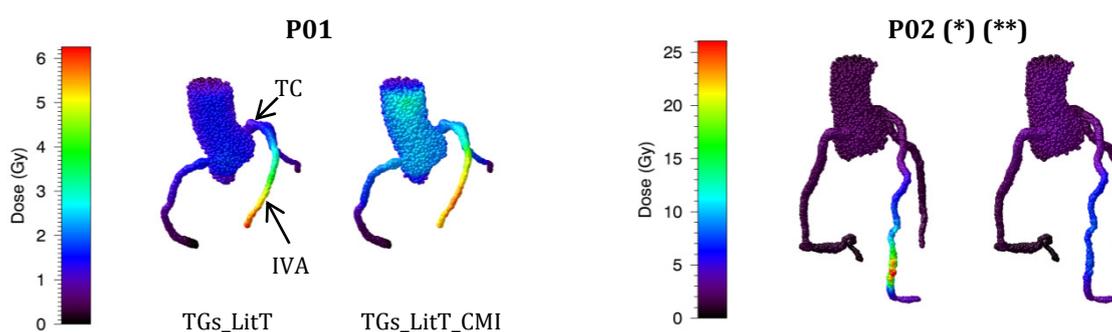


Figure 46. Cartographie 3D des doses à l'aorte et aux artères coronaires pour les 22 modèles de P01 à P22, avec la comparaison des résultats obtenus avec TGs_LitT (gauche) et TGs_LitT_CMI (droite). Les topologies avec une dosimétrie atypique sont indiquées par (*) avec TGs_LitT et () avec TGs_LitT_CMI.**

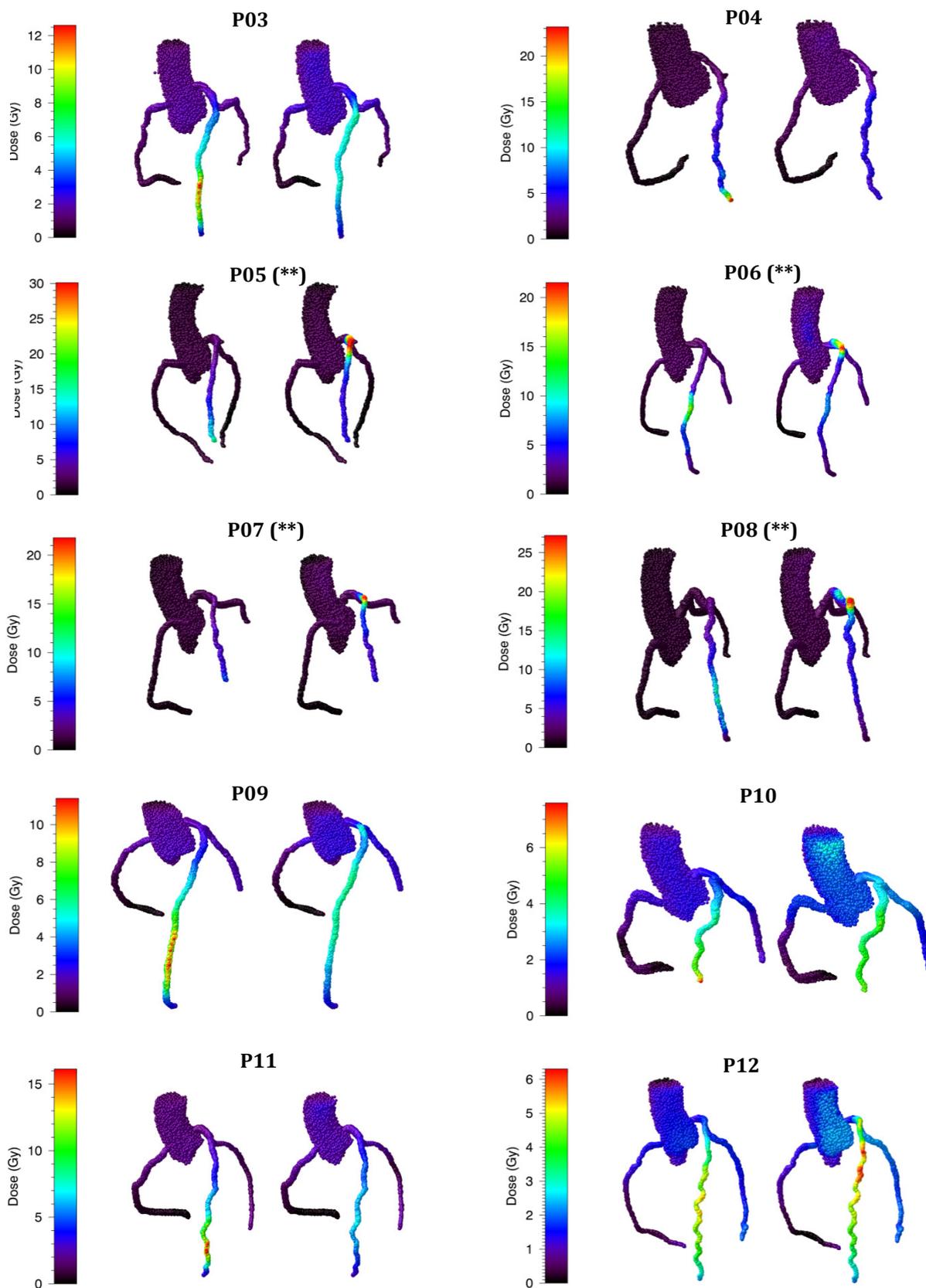


Figure 46. (suite)

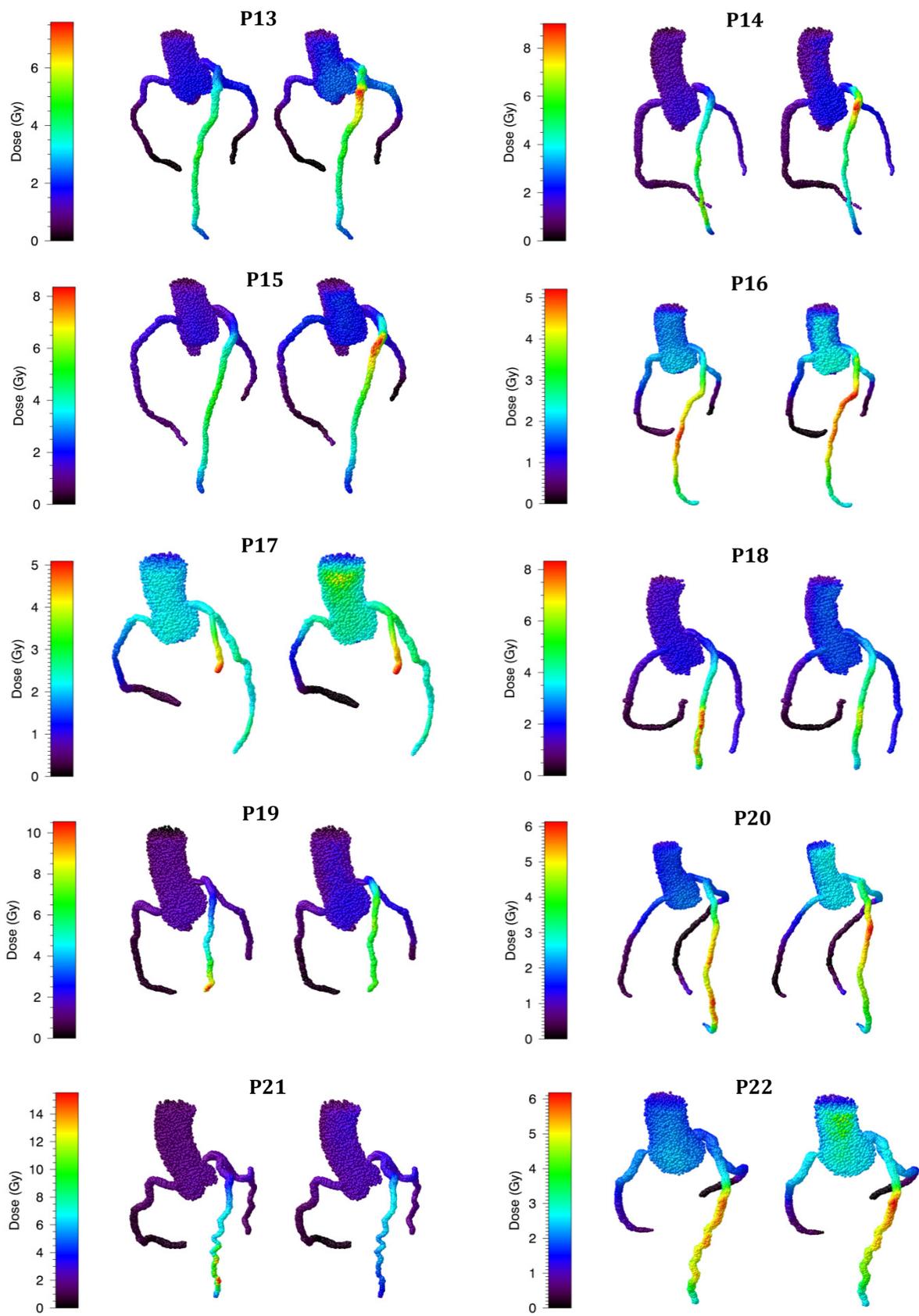


Figure 46. (fin)

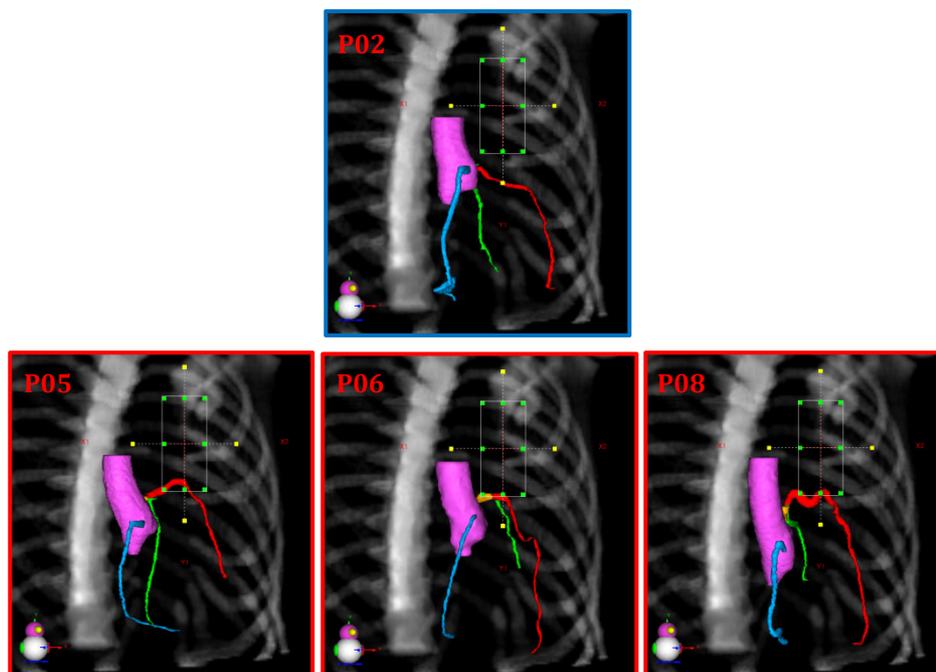


Figure 47. Vue de faisceau obtenue avec le faisceau de photons traitant la CMI pour les modèles P02, P05, P06 et P07 où P05, P06 et P07 présentent des topologies engendrant des dosimétries atypiques avec TGs_LitT_CMI. Aorte en violet, TC en orange, IVA en rouge, CX en vert et D en bleu.

IV. DISCUSSION

La simulation de différentes topologies d'artères coronaires dans un unique thorax jugé représentatif de notre cohorte permet de fournir des ordres de grandeurs de l'incertitude dosimétrique associée à l'absence de visualisation des coronaires. Pour une radiothérapie conventionnelle du sein gauche avec une balistique semblable à celles présentées dans cette étude, nos résultats suggèrent que l'incertitude (à 1 écart-type) sur la dose moyenne à l'IVA en l'absence de visualisation de celle-ci est de l'ordre de $\pm 20\%$ pour le traitement de la glande mammaire et $\pm 35\%$ en associant le traitement de la CMI. En se focalisant sur un indicateur dosimétrique représentatif des fortes doses, $D_{2\%}$, cette incertitude devient encore plus importante avec $\pm 50\%$ pour le traitement de la glande mammaire et $\pm 75\%$ en associant le traitement de la CMI. Seuls des ordres de grandeur sont évoqués car les résultats sont dépendants du positionnement des faisceaux, de la dose prescrite et de l'anatomie thoracique globale. Cette importante variabilité inter-topologie de la dose peut s'expliquer par l'aspect filiforme des artères coronaires à proximité d'un fort gradient de dose. Un léger décalage dans les positions moyennes des différentes topologies de coronaires induit des différences dosimétriques significatives. Une balistique légèrement différente pourrait induire des différences significatives de distribution de dose à l'IVA pour une topologie donnée ; cependant, on peut raisonnablement penser que la dispersion inter-topologie des doses resterait du même ordre.

Dans l'étude de [Lorenzen et al. 2013], la variabilité inter-observateur de la segmentation du cœur et de l'IVA a été étudiée ainsi que son impact sur la dosimétrie. Sur la base de 15 dossiers de patientes ayant reçu une RT pour un cancer du sein gauche, 9 observateurs expérimentés de 5 centres hospitaliers différents ont effectué la segmentation du cœur et de l'IVA sans, puis avec l'atlas de [Feng et al. 2011]. Les résultats ont montré que l'utilisation de cet atlas d'anatomie permet de réduire la dispersion inter-observateur des doses moyenne et maximale au cœur mais que ce n'est pas concluant pour les doses à l'IVA. La dispersion inter-observateur des doses moyenne et maximale à l'IVA sont en moyenne respectivement de 27% et 39% (moyenne des dispersions inter-observateur des 15 dossiers de patientes), ce qui semble cohérent avec nos résultats. Cependant, notre étude se focalise sur la variabilité inter-patient de la topologie des artères coronaires au lieu de la variabilité inter-observateur. Néanmoins, la similitude des dispersions des doses observées par ces deux méthodes de simulation de topologies d'artères coronaires pourrait indiquer que l'ordre de grandeur des dispersions des doses obtenu dans ce chapitre reflète l'incertitude moyenne des doses obtenues par segmentation de l'IVA par *a priori* anatomique pour un protocole de RT semblable. L'importance de la variabilité des doses en fonction de la topologie des artères coronaires met en évidence le défi que constitue la dosimétrie à l'IVA en pratique clinique quotidienne. En l'absence de la visualisation de ces vaisseaux, l'application de contraintes sur la dose à l'IVA pourrait s'avérer insignifiante si celle-ci est segmentée sur la base d'*a priori* anatomiques. La considération d'une marge pour tenir compte d'une incertitude sur la position de la coronaire à la fois en raison d'une absence de visualisation mais aussi en raison de ces déplacements avec les mouvements physiologiques est une approche souvent employée en pratique clinique. Dans [Taylor et al. 2007], une marge d'1 cm sur les contours de l'IVA a été choisie sans que des explications soient fournies sur le choix de cette amplitude. Par conséquent, une étude dédiée à la détermination de l'amplitude de cette marge a été initiée à l'IRSN en collaboration avec le Centre de Cancérologie Paris Nord où des acquisitions de coroscanners ou de scanner de RT injecté permettront une comparaison avec la segmentation de l'IVA par *a priori* anatomique sur le scanner de RT conventionnel pour des patientes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein gauche.

Notre étude montre que le traitement de la CMI peut être responsable de points chauds sur le TC ou l'IVA dont les doses varient entre 40% et 60% de la dose prescrite à la CMI. L'ensemble des coronaires présentant un tel point chaud présente une même caractéristique plus ou moins prononcée : la présence d'une forme d'arche au niveau de l'initiation de la coronaire gauche en suivant le TC puis l'IVA avant que celle-ci ne descende vers l'apex du cœur. Cette forme particulière a également été relevée par [Evans et al. 2013]. Il serait intéressant de pouvoir disposer de dossiers de patientes ayant eu une RT du sein gauche avec traitement de la CMI selon un protocole moderne et diagnostiquées avec des sténoses coronariennes afin de comparer la localisation des lésions avec la cartographie 3D des doses aux coronaires de façon semblable à l'étude du chapitre 3 et à ce qu'ont initié [Nilsson et al. 2012]. Nos observations encouragent à recommander une imagerie permettant la visualisation des artères coronaires, à l'exemple d'un scanner de RT injecté dont le protocole d'acquisition serait optimisé, en particulier dans la situation où la CMI doit être irradiée.

Le traitement de la glande mammaire en l'absence de traitement de la CMI ne présente pas les mêmes caractéristiques dosimétriques au niveau des artères coronaires. En effet, le point chaud présente généralement une dose moins élevée et il est situé sur les segments médians ou distaux

des coronaires, segments les plus difficilement visualisables sur les scanners de RT, si ce n'est impossible [Pezner et al. 2013, Vennarini et al. 2013]. Il est remarquable de noter que [Nilsson et al. 2012] ont mis en évidence la présence de sténoses coronariennes sur le segment médian de l'IVA, à l'aide d'un coroscanner, pour des patientes ayant eu une RT du sein gauche. Sachant que les variations inter-topologies de la $D_{2\%}$ et de la dose maximale sont d'un facteur respectif de 4 et 5 dans notre étude, il apparaît qu'une meilleure connaissance de la topologie coronarienne pourrait permettre d'optimiser l'angle des tangentiels malgré une marge de manœuvre parfois faible si l'on souhaite préserver la couverture du volume cible.

Cette étude est confrontée à certaines limites. Tout d'abord, la puissance statistique est limitée avec 22 coroscanners. Ensuite, la dosimétrie aux coronaires ne prend pas en compte les déplacements des coronaires avec la respiration et les battements cardiaques puisque le coroscanner est acquis en respiration bloquée et est synchronisé avec le cycle cardiaque. Ce déplacement des coronaires a été quantifié pour 10 dossiers de patients par [Shechter et al. 2004, Shechter et al. 2006]. Au niveau des 5 premiers centimètres proximaux de l'IVA, les déplacements 3D sont évalués avec une amplitude moyenne d'approximativement 0,9 cm en raison du cycle cardiaque et 0,5 cm avec la respiration. Ce déplacement moyen de l'IVA au cours du cycle cardiaque est cohérent avec d'autres amplitudes reportées dans la littérature et allant de 0,5 cm à 1,1 cm [Al-Kwif et al. 2006, Hofman et al. 1998, Wang et al. 1999, Wang et al. 2012]. Dans notre étude, les modèles d'artères coronaires sont considérées comme représentant une position moyenne au cours du cycle cardiaque. À partir d'un point de la coronaire à proximité du fort gradient de dose, un déplacement 3D entre 0,6 cm et 1,0 cm a été simulé en première approximation par l'acquisition des profils de dose selon les trois directions. Les moyennes des doses des trois profils pour chaque amplitude de déplacement suggèrent que dans le pire des cas, ces déplacements sont responsables d'écart dosimétrique de 10% par rapport aux dosimétries sans prise en compte des mouvements physiologiques de cette étude.

CONCLUSION

Dans cette étude, nous sommes parvenus à simuler différentes topologies d'artères coronaires dans un unique thorax féminin en vue d'étudier la sensibilité de la dose à l'IVA à la variabilité inter-individu de sa topologie. Des variations significatives de la dose, notamment avec la $D_{2\%}$ reflétant la dose au niveau du point chaud, ont été mises en évidence. Seules les cartographies 3D ont permis une entière compréhension de la sensibilité de la dose aux coronaires en fonction de la topologie des coronaires. En fonction du protocole de RT (avec ou sans le traitement de la CMI), les points chauds ne présentent pas les mêmes caractéristiques en termes de position et de niveau de dose, en particulier lorsque le TC et l'IVA proximale possède une topologie caractéristique en forme d'arche. En pratique clinique, l'utilisation d'une imagerie dont la qualité est suffisante pour visualiser les coronaires pourrait diminuer les incertitudes sur l'évaluation des doses aux coronaires. Cette imagerie serait d'autant plus importante dans le cas d'une irradiation de la CMI. Bien qu'un coroscanner a été utilisé dans cette étude, son acquisition systématique ne saurait être envisageable en pratique clinique. L'optimisation des protocoles d'acquisitions de scanner de RT injecté semble une solution plus appropriée et accessible, d'autant plus si des outils de

segmentation automatique [Wang et al. 2010, Gu et al. 2011] sont utilisés afin de faciliter le processus de segmentation.

Ce type d'études systématiques pourrait être le début d'une longue liste. Du point de vue du protocole de RT, il serait intéressant de faire la même évaluation pour des protocoles anciens ainsi que pour des protocoles modernes moins conventionnels que les tangentiels avec filtres en coin à l'exemple de la tomothérapie. Pour les protocoles anciens, cela permettrait d'effectuer une analyse critique des reconstructions dosimétriques basées sur un unique scanner de RT d'une patiente jugée représentative de la cohorte à l'exemple de [Taylor et al. 2007, Taylor et al. 2009, Darby et al. 2013]. Pour les protocoles modernes, cela permettrait de discriminer certaines approches en ne se focalisant pas uniquement sur la dose au cœur mais aussi sur la dose aux coronaires en tenant compte de différentes topologies réalistes, modélisées à partir de coroscanners, plutôt que de topologies segmentées par *a priori* anatomiques [Kirby et al. 2010, Krengli et al. 2013, Verhoeven et al. 2014]. Additionnellement à la variation des protocoles de RT, ces études systématiques doivent aussi être conduites pour des variations anatomiques telles que le volume de sein, le volume de cœur ou encore le diamètre thoracique afin d'évaluer la variabilité de la dispersion inter-topologie des doses aux artères coronaires en fonction de la morphologie thoracique et de déterminer les paramètres ayant une influence prédominante. L'étude de [Lorenzen et al. 2013] sur la dispersion des doses à l'IVA en fonction de la segmentation de l'IVA par plusieurs observateurs donne un aperçu de cette variabilité puisque selon le dossier de la patiente, les dispersions inter-observateur des doses moyenne et maximale à l'IVA sont respectivement comprises entre 10% et 40% et entre 15% et 63%. La multiplicité des études de sensibilité peut vite croître en raison de la combinatoire, d'où l'intérêt d'un choix judicieux dans les variabilités tant anatomiques que balistiques. L'ensemble de ces études de sensibilités serait utile tout aussi bien pour les études rétrospectives que prospectives. De manière générale, les études de sensibilité de la dose à des variations morphologiques, que ce soit pour tenir compte des mouvements physiologiques pendant la séance de traitement (« mouvements intra-fraction ») ou des différences morphologiques d'une séance de traitement à une autre (« variations morphologiques inter-fraction »), sont au cœur des optimisations des planifications de traitement [Söhn et al. 2012].

CHAPITRE 5

Chapitre 5

COMPARAISON ENTRE DES MESURES ET DES CALCULS DE DOSE EN BORDURE DE CHAMP ET HORS DU CHAMP PAR LE SYSTÈME DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT ISOGRAY

INTRODUCTION	143
I. LES DÉFIS DE LA DOSIMÉTRIE EN BORDURE DE CHAMP ET HORS CHAMP	143
II. MATÉRIEL.....	146
II.1. Fantômes physiques	146
II.1.a. Cuve à eau	146
II.1.b. Fantôme <i>PlasticWater</i>	146
II.1.c. Fantôme anthropomorphe ATOM	147
II.2. Détecteurs et chaînes de mesure	149
II.2.a. Chambres d'ionisation et détecteur diamant.....	149
II.2.b. Films radiochromiques EBT2 et EBT3.....	150
III. ÉTUDE DE LA RÉPONSE DES FILMS RADIOCHROMIQUES	155
III.1. Dépendance en énergie de la réponse.....	155
III.1.a. Méthode.....	156
III.1.b. Résultats	156
III.1.c. Discussion.....	157
III.2. Mesure de la dose en profondeur lors d'une irradiation par la tranche	160
III.2.a. Méthode.....	161
III.2.b. Résultats	162
III.2.c. Discussion.....	162
IV. CONFIGURATION SIMPLE : DOSIMÉTRIE DANS UN FANTÔME PHYSIQUE SIMPLE SANS HÉTÉROGÉNÉITÉS	163
IV.1. Méthode	163
IV.2. Résultats	164
IV.2.a. Profondeur de 5 cm	164
IV.2.b. Profondeur de 10 cm	165
IV.3. Discussion	168
V. CONFIGURATION COMPLEXE : DOSIMÉTRIE DANS UN FANTÔME PHYSIQUE ANTHROPOMORPHE AVEC HÉTÉROGÉNÉITÉS.....	171
V.1. Méthode.....	171
V.2. Résultats.....	173
V.2.a. Dans le champ et dans la pénombre.....	173
V.2.b. Hors champ "proche"	174
VI. 3. Discussion	178
CONCLUSION.....	179

ANNEXE 5A - ÉTUDE DE LA RÉPONSE DU SCANNER EPSON 10000XL.....	200
ANNEXE 5B - THÈSE DE NICOLAS PERICHON - SPECTRE DU RQR9 [PERICHON 2012]	204
ANNEXE 5C - CONFIGURATION D'IRRADIATION POUR L'ÉTUDE DE LA RÉPONSE EN ÉNERGIE DES FILMS RADIOCHROMIQUES EBT2 ET EBT3	205
ANNEXE 5D - COMPARAISON DES CALCULS DE LA DOSE DANS L'EAU ET DANS LE <i>PLASTICWATER</i>	209
ANNEXE 5E - CONFIGURATION COMPLEXE - SEINS <i>SMALL</i>, TRANCHE 17-18.....	211

INTRODUCTION

Depuis que la communauté scientifique a pris conscience des effets à long terme de la radiothérapie affectant la survie des patients, de nombreuses études cherchent à établir une relation dose-effet pour les tissus sains. Les deux principales causes de mortalité suite à une radiothérapie autre que le cancer primaire sont les seconds cancers et les maladies cardiovasculaires [NCRP 170]. Or, [Diallo et al. 2009] ont montré que les seconds cancers se développent majoritairement dans la région s'étendant de -2,5 cm à +5,0 cm par rapport à la limite géométrique du champ (66% des cas). En ce qui concerne les maladies cardiovasculaires, elles sont principalement décrites pour des configurations où le cœur se retrouve partiellement dans le champ à l'exemple des radiothérapies du lymphome de Hodgkin et du sein gauche. Ainsi, il est nécessaire de pouvoir évaluer avec la meilleure précision possible les doses à la fois dans le champ, en bordure de champ et hors champ.

Au vu des écarts constatés entre la mesure par dosimètres thermoluminescents (TLD) et le calcul de dose du système de planification de traitement (TPS) par [Howell et al. 2010] pour les dix premiers centimètres après la limite géométrique du champ, il est apparu nécessaire d'évaluer les incertitudes associées à des évaluations de dose au niveau de la bordure du champ et dans le hors champ « proche » à l'aide du TPS ISOgray. Ce chapitre a donc pour but de présenter un ordre de grandeur de ces incertitudes dans un premier temps dans une configuration simple (faisceau ouvert et milieu homogène à géométrie simple) puis dans un second temps dans une configuration complexe de radiothérapie du sein gauche (faisceaux avec filtre en coin et fantôme anthropomorphe avec hétérogénéités).

I. LES DÉFIS DE LA DOSIMÉTRIE EN BORDURE DE CHAMP ET HORS CHAMP

Dans la littérature, il n'y a pas de définition unique de la notion de hors champ ou de périphérie (*out-of-field* ou *peripheral area*). Cela peut sous-entendre toute la région qui n'est pas dans le champ d'irradiation défini géométriquement, quand d'autres définiront cela par la région recevant des doses inférieures à un certain pourcentage de la dose prescrite au volume cible à l'exemple de [Howell et al. 2010b] avec le choix de l'isodose 5%. Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser à la dose en bordure de champ et dans le hors champ « proche », que nous définissons respectivement comme la région de pénombre, i.e. la région allant de 80% à 20% de la dose sur l'axe, et la région recevant des doses inférieures à 20% de la dose maximale et contenue dans les dix centimètres au-delà du champ géométrique défini par l'isodose 50%.

Diverses méthodes d'évaluation des doses à des organes hors champ ont été développées. Ces méthodes reposent d'une part sur une modélisation de l'anatomie du patient et d'autre part sur une modélisation généralement empirique du dépôt d'énergie dans le milieu. [Stovall et al. 2006] présentent les 3 principales méthodes et fournit des exemples d'études employant chacune des méthodes :

- La première méthode repose sur de mesures dosimétriques avec des TLD dans une cuve à eau. Puis, des calculs de dose sont réalisés à partir de l'interpolation des mesures en considérant comme modèles anatomiques des fantômes mathématiques à géométries simples (parallélépipèdes rectangles, ellipsoïdes, cylindres) aux dimensions adaptées à des données auxologiques. Cette méthode s'apparente à celle adoptée par l'INSERM (Villejuif, France) [François et al. 1988, Diallo et al. 1996, Shamsaldin et al. 1998, Benadjaoud et al. 2012] dans le logiciel Dos_EG en cours de développement. Ce logiciel présente deux modules. Le premier module permet la sélection d'une anatomie corps entier représentative du patient, ajustable en fonction des informations disponibles. Le second module permet des reconstructions dosimétriques grâce à la création d'un modèle multi-sources simulant les différentes composantes du rayonnement contribuant à la dose hors champ, basé sur des mesures par TLD dans une cuve à eau. [Van der Giessen 2001] a également développé un logiciel pour évaluer la dose hors champ, appelé Peridose. Ce logiciel ne modélise pas une anatomie mais requiert le renseignement de l'épaisseur approximative du patient sur l'axe du faisceau. D'un point de vue dosimétrique, il s'appuie sur des mesures dans une cuve à eau pour différentes qualités (^{60}Co , 4-25 MV) et configurations de faisceaux.
- La deuxième méthode est basée sur des mesures dosimétriques à l'aide de TLD dans des fantômes physiques anthropomorphes (à l'exemple du Alderson-Rando) après reproduction des champs d'irradiation du dossier patient [Carr et al. 2005, Kry et al. 2005]. Cependant, cette méthode ne permet pas la prise en compte d'une variabilité anatomique inter-patient, ce qui peut être une source d'incertitude significative.
- Enfin, la troisième méthode fait appel à un TPS permettant des dosimétries pour des champs à la conformation complexe notamment pour des organes à proximité de la bordure du champ [Travis et al. 2003]. [Stovall et al. 2006, Van der Giessen 2001] mettent en garde sur l'inadéquation des TPS pour l'estimation de la dose dans des régions au-delà de quelques centimètres après la bordure du champ d'irradiation. Les TPS sont des outils avant tout destinés à s'assurer que la dose délivrée au volume cible dans le champ d'irradiation est conforme à la dose prescrite par le radiothérapeute puisque le *commissioning* du TPS n'est pas adapté pour la dose hors du champ [Howell et al. 2010]. En fonction de la modélisation sous-jacente à l'algorithme, une évaluation plus au moins précise de la dose dans le champ est effectuée. La précision du calcul dosimétrique va en décroissant en s'éloignant de la bordure géométrique du champ [Howell et al. 2010]. Dans le cas du TPS commercial qu'ils utilisent, [Howell et al. 2010] ont évalué une sous-estimation moyenne du calcul de 40% par rapport à la mesure par TLD pour une distance allant de 3,8 cm à 11,3 cm par rapport à la limite géométrique du champ, avec un écart maximal estimé à 55% à 11,3 cm.

À ces méthodes s'ajoutent celles reposant sur du calcul Monte Carlo encore peu nombreuses pour l'évaluation de la dose hors champ [Kry et al. 2006, Bednarz et al. 2009, Joosten et al. 2011, Bessières 2013]. Les calculs dosimétriques basés sur du Monte Carlo sont réputés pour être les plus précis en radiothérapie. Mais cette précision se fait au prix d'un processus extrêmement chronophage puisqu'il est nécessaire de modéliser la géométrie de la tête de l'accélérateur, d'ajuster le modèle de source à des mesures dosimétriques et de simuler suffisamment de particules pour limiter l'incertitude statistique.

Dans le cadre de nos travaux, les calculs dosimétriques ont tous été effectués à l'aide d'un système de planification de traitement, le TPS ISOgray. Ce choix a été motivé par différents éléments :

- Le TPS permet de reproduire les conditions cliniques d'irradiation de façon fiable pour les dossiers de l'ère de la dosimétrie 3D et d'avoir des temps de calcul raisonnables.
- La possibilité d'utiliser les bibliothèques de faisceaux propres à la machine et à l'hôpital où le patient a été traité pour effectuer des reconstructions dosimétriques, à l'exemple des travaux entrepris dans le chapitre 3.
- Nos études se sont focalisées sur les radiothérapies du cancer du sein gauche et du lymphome de Hodgkin médiastinal où le cœur et les coronaires sont partiellement dans le champ d'irradiation, ayant pour conséquence que la contribution de la dose hors champ est limitée. De plus, nos travaux se sont essentiellement intéressés aux fortes doses.
- Le TPS est un outil de calcul de dose avec lequel les radiothérapeutes et les médecins médicaux sont familiers. L'insertion des fantômes numériques hybrides dans un TPS permet d'accroître leur utilisation pour des études en radiothérapie.

Dans ce chapitre, l'ordre de grandeur des incertitudes de calcul de dose en bordure de champ et dans le hors champ « proche » du TPS ISOgray pour des faisceaux de photon avec l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* est estimé par la comparaison avec des mesures. Le choix du détecteur et la connaissance de ses caractéristiques sont déterminants dans l'évaluation de ces incertitudes de calcul. La mesure de la dose en dehors du champ d'irradiation est en elle-même un défi majeur en raison de l'absence de dosimètre de référence pour de telles conditions. Le choix du détecteur nécessite l'analyse des qualités requises pour la configuration d'intérêt et repose principalement sur les éléments suivants :

- Le spectre en énergie des particules dans la région étudiée.
- La gamme de doses que l'on souhaite couvrir.
- La résolution requise en fonction du gradient de dose (élevé dans la zone de pénombre).
- Le milieu dans lequel les mesures sont effectuées (contraintes pour le placement du détecteur notamment selon que le milieu est solide ou liquide par exemple).
- La densité et la composition du détecteur influençant son équivalence eau ou tissu et sa sensibilité.

Pour la dosimétrie hors champ, le principal problème provient du spectre en énergie. Celui-ci est très différent selon que l'on est dans le champ ou hors champ [Scarboro et al. 2011] en raison de contributions d'origines distinctes (composantes primaire et diffusée versus composantes diffusée et transmise).

Dans notre étude, nous souhaitons aboutir à des mesures dans une situation proche de la clinique, i.e. avec une balistique de traitement du sein et avec un fantôme physique anthropomorphe, à l'aide de détecteurs présentant une bonne équivalence à l'eau, une bonne résolution et une faible dépendance en énergie. Par conséquent, le choix de détecteur s'est porté sur les films radiochromiques, en raison également de la possibilité de cartographier la dose en 2D. Ainsi, après une présentation du matériel utilisé lors des différentes expériences, la caractérisation des films radiochromiques EBT2 et EBT3 notamment en énergie sera présentée afin d'aider à l'interprétation des résultats de la comparaison entre la mesure et le calcul de dose dans la région en bordure de champ et dans le hors champ « proche ».

II. MATÉRIEL

II.1. Fantômes physiques

II.1.a. Cuve à eau

La cuve à eau est un instrument important pour la détermination des caractéristiques d'un faisceau. Elle permet notamment l'acquisition de rendements en profondeur et de profils de dose. La cuve à eau utilisée lors de nos mesures est le modèle MP3 de PTW (Figure 48). La motorisation du support des détecteurs permet des déplacements automatisés dans les 3 dimensions (X, Y, Z) de la cuve, avec une précision de 0,1 mm [WEB13].

La première étape de l'utilisation de la cuve à eau consiste en son positionnement minutieux sous l'accélérateur. L'horizontalité de la cuve est ajustée à l'aide d'un niveau à bulle. Puis, le centrage se fait à l'aide des lasers et du croisillon dont l'ombre est projetée par le champ lumineux. La deuxième étape consiste à positionner le détecteur en tenant compte de la position du point effectif de mesure du détecteur. La cuve et le détecteur sont reliés à un ordinateur commandant le système motorisé de la cuve et enregistrant les mesures après le choix du type de mesure (rendement en profondeur ou profil) et du pas d'acquisition.

II.1.b. Fantôme *PlasticWater*

Un fantôme solide à géométrie simple sans hétérogénéités a été constitué à l'aide de plaques de *PlasticWater* (CIRS) (Figure 49).



Figure 48. Cuve à eau MP3 (PTW).

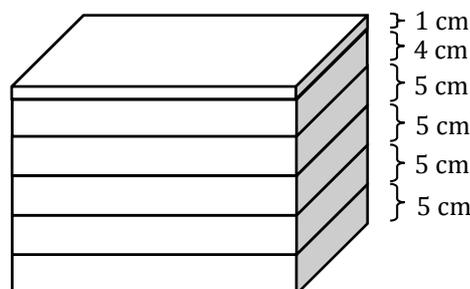


Figure 49. Fantôme à géométrie simple constitué de plaques de *PlasticWater*.

Ces plaques sont constituées de matériau considéré équivalent eau sur une gamme d'énergie allant de 150 keV à 100 MeV d'après les données du constructeur [WEB14]. La masse volumique de ces plaques est de 1.030 g.cm^{-3} et le numéro atomique effectif Z_{eff} est de 9,24 ($Z_{\text{eff}}(\text{H}_2\text{O})=7,34$) en utilisant la formule dans [Murty 1965]. D'après [Araki et al. 2009], les facteurs de corrections pour tenir compte d'une différence de mesure par la chambre d'ionisation de référence entre la configuration dans le *PlasticWater* et la configuration dans l'eau sont égaux à l'unité à $\pm 0,5\%$ pour

des qualités de faisceaux de photon comprises entre 0,615 et 0,779. Ces résultats confirment une bonne équivalence à l'eau au moins pour des énergies nominales de 4 MV à 18 MV.

Plusieurs épaisseurs de plaque de 30 cm x 30 cm sont disponibles à l'IRSN. Une plaque de 2 cm permettant l'insertion d'une chambre d'ionisation a été utilisée lors de l'étalonnage des films avec le faisceau de 4 MV de l'accélérateur Varian Clinac 2100C. Ce fantôme a été scanné afin de pouvoir planifier l'irradiation et de calculer les doses avec le TPS ISOgray.

II.1.c. Fantôme anthropomorphe ATOM

Le fantôme anthropomorphe ATOM homme (CIRS, [WEB15]) est constitué de matériaux équivalents aux tissus mous, aux poumons et aux os (Tableau 22). Les constructeurs indiquent dans leur documentation sur les fantômes ATOM que l'atténuation linéaire avec les matériaux constituant leur fantôme est égale à 1% et à 3% près à l'atténuation linéaire obtenue respectivement avec les tissus mous et les os d'une part et le poumon d'autre part pour des énergies comprises entre 50 keV et 15 MeV.

Tableau 22. Caractéristiques du fantôme anthropomorphe ATOM homme.

	Taille	Poids	Thorax Dimensions	
ATOM homme	173 cm	73 kg	23 x 32 cm	

	Masse volumique (g.cm ⁻³)		Densité électronique (x10 ²³ électrons.cm ⁻³)	
	ATOM	REF*	ATOM	REF*
Tissus mous¹	1.055	1.03	3.434	3.421
Os¹	1.60	1.577	5.028	5.035
Poumon²	0.21	0.2	0.681	0.663
Sein³	0.991	0.982	3.261	3.267

* REF correspond aux références bibliographiques fournissant des valeurs de comparaison avec les tissus humains : 1 = [CIPR 23] ; 2 = [Woodard et White 1986] ; 3 = [Hammerstein et al. 1979]

Il simule de façon réaliste la morphologie humaine (Figure 50). Il est composé de plusieurs tranches transverses d'épaisseur de 2,5 cm dont seules les tranches 17 à 21 sont intéressantes en raison de la présence du cœur.

Pour simuler les seins, des prothèses mammaires de deux tailles différentes sont ajustables sur le fantôme homme : *Small* (Bonnet B-C, 400 cm³) et *Medium* (Bonnet D, 800 cm³) (Figure 50, b et c). La morphologie de ces prothèses est représentative de la morphologie des seins d'une patiente allongée sur le dos.

Pour pouvoir simuler un plan de traitement sur ce fantôme physique, une imagerie scanner CT a été acquise. La position du fantôme sur la table du scanner était identique à la position envisagée pour l'irradiation du sein gauche par l'accélérateur linéaire puisque le fantôme a été placé sur un plan incliné de 5° (Figure 51). Les paramètres ont été réglés de la même manière que lors de

l'acquisition d'un scanner de patiente pour la RT : l'épaisseur de coupe était de 2,5 mm, le voltage de 120 kV et l'ampérage de 400 mA.

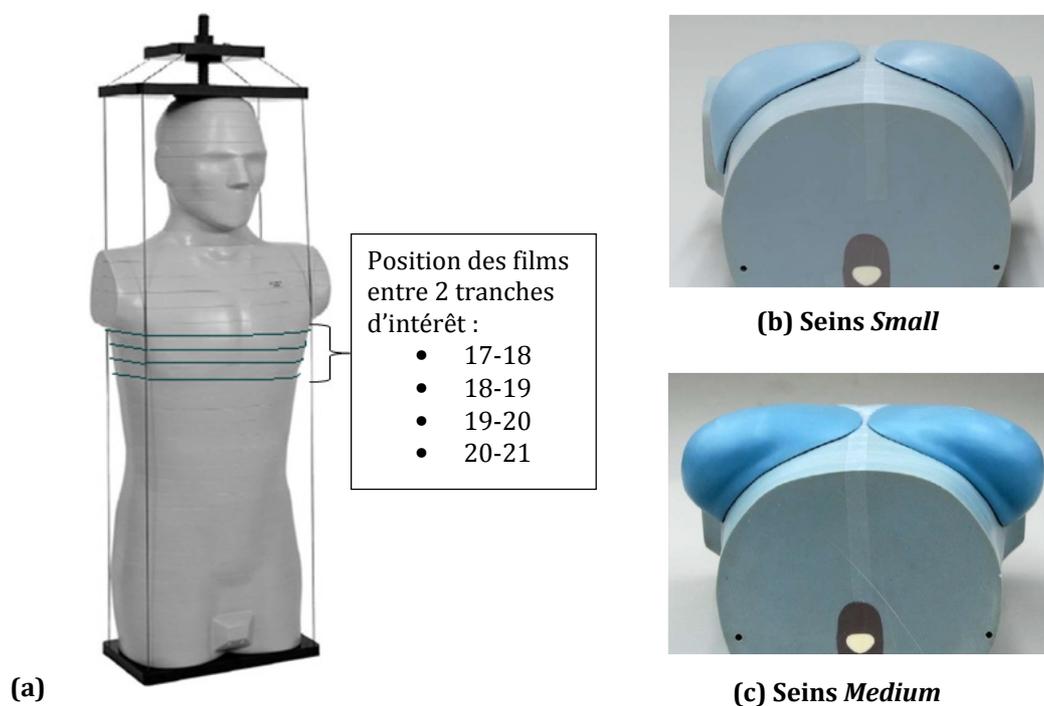


Figure 50. Fantôme anthropomorphe CIRS ATOM homme (a) et les prothèses mammaires (b, c).

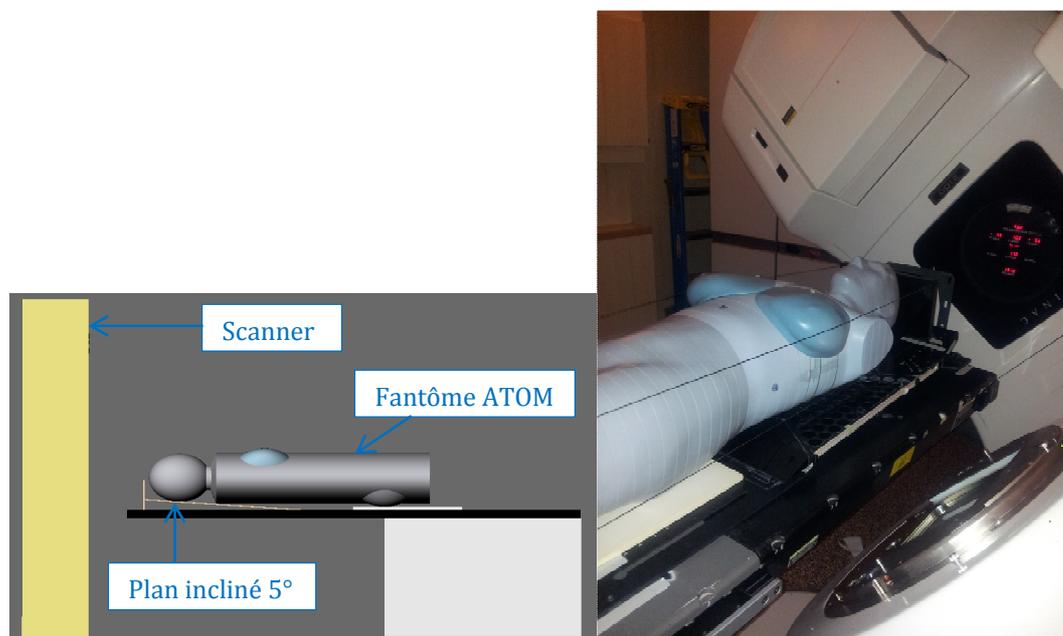


Figure 51. Vue schématique et photographie de la position de traitement du fantôme anthropomorphe sur la table du scanner CT effectuant l'acquisition des images pour la planification de traitement avec le TPS (plan incliné de 5°).

Ainsi, la cuve à eau, le fantôme de *PlasticWater* et le fantôme anthropomorphe ATOM constituent les milieux de mesure. Pour l'étude de la dose dans la pénombre et hors du champ, on parlera de configuration simple lors de l'irradiation par un faisceau ouvert de la cuve à eau avec mesure de la dose au moyen de divers détecteurs actifs (chambres d'ionisation et détecteur diamant) et du fantôme de *PlasticWater* avec mesure de la dose au moyen de films radiochromiques. La configuration complexe, quant à elle, correspond à l'irradiation du fantôme anthropomorphe ATOM par des faisceaux tangentiels avec filtre en coin sur le sein gauche, avec des films radiochromiques entre les tranches transverses.

II.2. Détecteurs et chaînes de mesure

II.2.a. Chambres d'ionisation et détecteur diamant

La chambre d'ionisation est le détecteur de référence pour la mesure de la dose en physique médicale [AIEA TRS-398]. Elle est constituée d'une cavité d'air entourée d'électrodes soumises à une différence de potentiel de quelques centaines de volts. Le principe de la chambre d'ionisation est de collecter et de mesurer les charges créées dans l'air lors de l'irradiation, au moyen d'un électromètre (modèle PTW UNIDOS E). Trois chambres d'ionisation (CI) ont été utilisées pour cette étude (Figure 52 et Tableau 23) : la CI cylindrique de type PTW 31013 (volume sensible de 0,3 cm³), la CI Farmer de type PTW 30013 (0,6 cm³) et la CI PinPoint de type PTW 31014 (0,015 cm³).

Un autre détecteur actif utilisé est le détecteur diamant de type PTW 60003 (Figure 52 et Tableau 23) présentant des caractéristiques intéressantes en raison d'une bonne équivalence à l'eau (carbone) et d'un petit volume sensible (0,006 cm³). De plus, [Kaderka et al. 2012] le présentent comme un bon détecteur pour la dose hors du champ en raison de ces caractéristiques ainsi qu'en raison d'une sensibilité importante et d'une gamme de détection allant du Gy jusqu'à moins de 10 µGy.

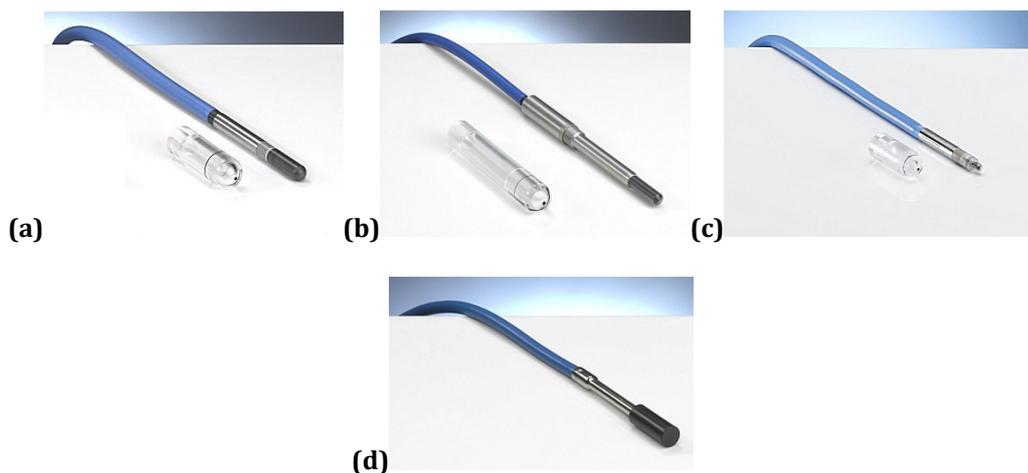


Figure 52. (a) Chambre d'ionisation cylindrique de volume sensible 0,3 cm³ (b) Chambre d'ionisation Farmer de volume sensible 0,6 cm³ (c) Chambre d'ionisation PinPoint de volume sensible 0,015 cm³ (d) Détecteur Diamant de volume sensible 0,006 cm³.

Tableau 23. Caractéristique des détecteurs (données du fabricant).

	Volume sensible			Point effectif de mesure (Y ; Z) (mm)**	Paroi entourant le volume sensible	Électrode centrale
	Volume (cm ³)	Dimensions : Rayon (R) et longueur (L) (mm)	Z _{eff} *			
CI type PTW 31013	0,3	R : 2,75 L : 16,25	7,64	(9,5 ; 1,6)	0,55 mm PMMA 0,15 mm graphite	Al
CI Farmer type PTW 30013	0,6	R : 3,05 L : 23,0	7,64	(13 ; 1,8)	0,335 mm PMMA 0,09 mm graphite	Al
CI PinPoint type PTW 31014	0,015	R : 1 L : 5	7,64	(3,4 ; 0,6)	0,57 mm PMMA 0,09 mm graphite	Al
Diamant type PTW 60003	0,0014	Épaisseur : 0,24 mm Aire : 5,8 mm ²	6	(0 ; 1,0)	---	---

* Numéro atomique effectif.

** Position donnée par rapport à la pointe de la chambre d'ionisation ou l'extrémité du détecteur diamant avec l'axe Y selon l'axe horizontal correspondant à la ligne de traitement et l'axe Z selon l'axe vertical de la pièce de traitement (système de coordonnées IEC). Les chambres d'ionisation ont une position horizontale tandis que le détecteur diamant a une position verticale.

Avant chaque expérience, la mesure de la dose absorbée dans le fantôme de *PlasticWater* au niveau des films a été effectuée selon le protocole [AIEA TRS-398] (à l'exception que le milieu de mesure n'est pas l'eau) avec la CI Farmer. La CI Farmer a été placée à 5 cm de profondeur avec une distance source-point d'entrée de 95 cm dans un champ de 10 x 10 cm². La CI de 0,3 cm³, la CI PinPoint et le détecteur diamant ont été utilisés pour la mesure de profils de dose dans la cuve à eau afin de les comparer aux mesures par films radiochromiques et au calcul dosimétrique du TPS ISOgray dans le fantôme de *PlasticWater*.

II.2.b. Films radiochromiques EBT2 et EBT3

Les films radiochromiques EBT2 et EBT3 sont développés par la compagnie ISP (International Specialty Products ; [WEB16]) pour une gamme de dose allant de 1 cGy à 10 Gy avec une lecture du canal rouge par un scanner de bureau et pour une large gamme d'énergie (typiquement de 100 keV à plusieurs MeV) d'après les données du constructeur. L'étude de la réponse en énergie des films radiochromiques de [Brown et al. 2012] a suscité notre intérêt pour les EBT3 puisqu'ils sont présentés comme indépendants en énergie jusqu'à des énergies de 25 keV.

Ils sont principalement utilisés pour le contrôle de qualité en radiothérapie. Ils présentent une bonne équivalence eau grâce à leur numéro atomique effectif Z_{eff} (pour le film global : Z_{eff}(EBT2)=6,71 ; Z_{eff}(EBT3)=6,69), leur densité et leur densité électronique relativement proches de ceux de l'eau (Z_{eff}(H₂O)=7,42) (Tableau 24), ainsi qu'une très bonne résolution spatiale

permettant une cartographie détaillée de la dose en 2D. De plus, ces dosimètres passifs sont auto-développant, contrairement aux films radiographiques nécessitant un développement dans un bain chimique.

Tableau 24. Numéro atomique effectif Z_{eff} (d'après les données du constructeur et la formule de [Murty 1965]), masse volumique, densité électronique relative à l'eau et composition atomique des films EBT2 et EBT3 en considérant l'ensemble des couches (données du fabricant).

	Z_{eff}	Masse volumique (g.cm ³)	Densité électronique relative à l'eau	Composition atomique (%)								
EBT2	6,71	1,33	1,26	C	H	O	Li	Al	Na	S	Cl	N
				42,3	41,5	16,0	0,1	<0,01	0,02	<0,01	0,1	0,01
EBT3	6,69	1,33	1,25	C	H	O	Li	Al				
				43,7	38,4	17,7	0,1	0,2				

Les films radiochromiques EBT2 et EBT3 d'une épaisseur d'environ 278 μm sont constitués de plusieurs couches : une couche active radiosensible entourée de couches de polyester pour une protection contre les dommages mécaniques et pour des utilisations aquatiques. Les films EBT2 présentent des couches de polyester asymétriques d'épaisseurs de 50 μm et de 175 μm (Figure 53) responsable d'une différence de signal lors de leur lecture en fonction du sens. Lors de leur lecture par un scanner de bureau, des anneaux de Newton peuvent se former au contact du film avec la vitre du scanner. Un support surélevant les films EBT2 est donc nécessaire pour éviter ces artefacts. Les films EBT3, dernière génération qui remplace les films EBT2, sont symétriques avec des couches de polyester d'épaisseur de 125 μm (Figure 53). Ces couches contiennent des particules de silice permettant d'éviter les anneaux de Newton. Que ce soit avec les EBT2 ou les EBT3, il est nécessaire de prêter attention à l'orientation des films lors de leur lecture (portrait ou paysage) en raison d'une différence de signal due à l'orientation des polymères influençant la polarisation de la lumière de la lampe du scanner [Butson et al. 2003, Reinhardt et al. 2012].

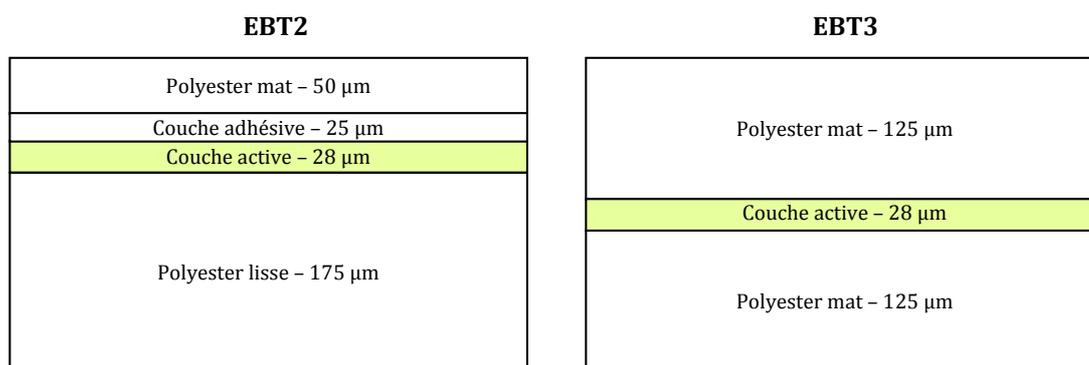


Figure 53. Schéma des différentes couches, avec leurs épaisseurs en μm , composant les films radiochromiques EBT2 (à gauche) et EBT3 (à droite) (données du fabricant).

La couche active est constituée de monomères cristallins intégrés dans une matrice gélatineuse. Elle est de couleur jaune en l'absence d'irradiation et est moins sensible aux ultraviolets que la première génération de films (EBT). Lors de l'irradiation, la couche radiosensible polymérise et

entraîne une coloration vert-bleu d'intensité dépendant de la dose absorbée (Figure 54). La réponse n'étant pas linéaire avec la dose, une courbe d'étalonnage est nécessaire afin de relier les valeurs de pixels de l'image du film acquise avec le scanner à la dose. Cette courbe d'étalonnage est effectuée pour chaque expérience avec le lot de film employé et nécessite l'irradiation de films à des niveaux de dose connus couvrant toute la gamme de dose d'intérêt. Pour nos expériences, la gamme d'étalonnage était typiquement comprise entre 0 Gy et 4 Gy avec des films de dimension 3 x 3 cm².



Figure 54. Coloration des films radiochromiques EBT2 et EBT3 en fonction de la dose reçue.

Dans notre étude, les lots utilisés pour réaliser les mesures étaient les suivants :

- EBT2 – A02241203, nommé EBT2 lot A
- EBT2 – A11031101, nommé EBT2 lot B
- EBT3 – A01171301, nommé EBT3 lot C
- EBT3 – A11081201, nommé EBT3 lot D
- EBT3 – A10251201, nommé EBT3 lot E

Un protocole d'utilisation de ces films a été défini par le Laboratoire de Dosimétrie des Rayonnements Ionisants à l'IRSN [Huet et al. 2012]. Les films radiochromiques doivent être découpés 48 heures avant de numériser le bruit de fond afin de laisser la distorsion mécanique induite par le découpage se relaxer. Puis, une attente de 24 heures minimum est conventionnellement choisie entre la lecture du bruit de fond et l'irradiation. Après irradiation, un délai supérieur à 48 heures est respecté avant la lecture du film irradié afin que la cinétique de la polymérisation se stabilise.

Deux scanners de bureau ont été utilisés pour la dosimétrie par films radiochromiques : l'Epson Perfection V700 de format A4 et l'Epson Expression 10000XL de format A3. La caractérisation des films radiochromiques EBT2 et EBT3 a été réalisée avec le scanner Epson Perfection V700. Le scanner Epson Expression 10000XL a été utilisé pour lire des films de plus grandes dimensions utilisés lors de l'irradiation du fantôme de *PlasticWater* et du fantôme anthropomorphe ATOM, et par conséquent, pour les courbes d'étalonnage associées à ces expériences. Cependant, avant d'utiliser les films radiochromiques avec le scanner Epson Expression 10000XL, il a été nécessaire de contrôler certains paramètres de la chaîne de lecture c'est-à-dire la stabilité et l'homogénéité du scanner (Annexe 5A). Selon le modèle de scanner, le protocole de lecture n'est pas exactement le même (Tableau 25) : pour le scanner Epson V700, le protocole s'appuie sur les travaux de [Huet et al. 2012] et pour le scanner Epson 10000XL, il a été adapté en tenant compte des recommandations du fabricant. Les films sont placés au centre du scanner afin de minimiser l'impact de l'inhomogénéité de lecture du scanner et l'acquisition des images se limite à une *Region Of Interest* (ROI) adaptée à la dimension des films. Par exemple, les films de dimension 3 x 3 cm² utilisés pour l'établissement de la courbe d'étalonnage (Figure 55) sont lus deux par deux en les plaçant au centre du scanner selon la direction de défilement de la lampe et avec une ROI

d'approximativement 10 x 6 cm². Quel que soit le scanner ayant servi à l'acquisition des images de film, la lecture de valeurs de pixel s'effectue avec le canal rouge des images.

Tableau 25. Protocole de lecture à l'aide des scanners Epson V700 et 10000XL.

<i>Utilisation pour la caractérisation des films radiochromiques</i>	<i>Utilisation pour l'étude des films dans des fantômes physiques</i>
Scanner Epson V700	Scanner Epson 10000XL
Logiciel d'analyse : FilmQA	Logiciel d'analyse : OmniPro
Configuration du scanner : - Mode transmission - 48-bit couleur - Résolution : 150 dpi (~ 0,17 mm/pixel) - Zone de scan : ROI (<i>Region Of Interest</i>) centrée avec une dimension ajustée au film lu	Configuration du scanner : - Mode transmission - 48-bit couleur - Résolution : 72 dpi (~ 0,35 mm/pixel) - Zone de scan : ROI centrée avec une dimension ajustée au film lu
Protocole de numérisation : - Préchauffage 10min - 10 numérisations à blanc avec aperçu et numérisation - T1 (entre aperçu et numérisation)= 30 s - T2 (entre chaque numérisation)= 5 min	Protocole de numérisation : - Préchauffage 10min - 30 numérisations à blanc avec aperçu et numérisation - T1 (entre aperçu et numérisation)= 30s - T2 (entre chaque numérisation)= 2 min

La prise en compte du bruit de fond, permettant de tenir compte de l'inhomogénéité du film, repose sur l'utilisation de la formule du *Net Optical Density* (NetOD) pour les analyses avec le logiciel FilmQA :

$$NetOD = \log_{10}\left(\frac{I_{un} - I_{bckg}}{I_i - I_{bckg}}\right)$$

Où

- I_{un} , la valeur moyenne de pixels dans la ROI avant irradiation
- I_i , la valeur moyenne de pixels dans la ROI après irradiation.
- I_{bckg} , la valeur moyenne de pixels dans la ROI d'un film laissé à la lumière solaire pendant plusieurs semaines de sorte qu'il soit considéré comme présentant une opacité maximale

Après une étude de l'influence de I_{bckg} sur le NetOD, cette constante n'a pas été intégrée dans les calculs de NetOD comme dans les travaux de [Devic 2011, Reinhardt et al. 2012].

Avec le logiciel Omnipro, les intensités de pixel I sont utilisées sans passer par la notion de densité optique. Dans OmniPro, les intensités de pixels sont nommées ADC (*Analog to Digital Converter*) par abus de langage et correspondent en réalité à l'*inverted* ADC (noté iADC) défini par $iADC =$

$I_{max} - I$ avec I_{max} l'intensité maximale ($I_{max} = 2^{16} - 1$) [Marder 2010]. La correction du bruit de fond se fait selon la soustraction suivante :

$$I = I_{un} - I_i$$

Ces grandeurs, NetOD et I , sont reliées à la dose à l'aide de courbes d'étalonnage (Figure 55). Pour le NetOD, la courbe d'étalonnage correspond à une régression polynomiale dont l'ordre dépend de la qualité de l'ajustement de la courbe sur les points de mesure. Pour l'iADC, le logiciel OmniPro relie les points de mesure de la courbe d'étalonnage, en s'affranchissant de la détermination d'une forme de régression.

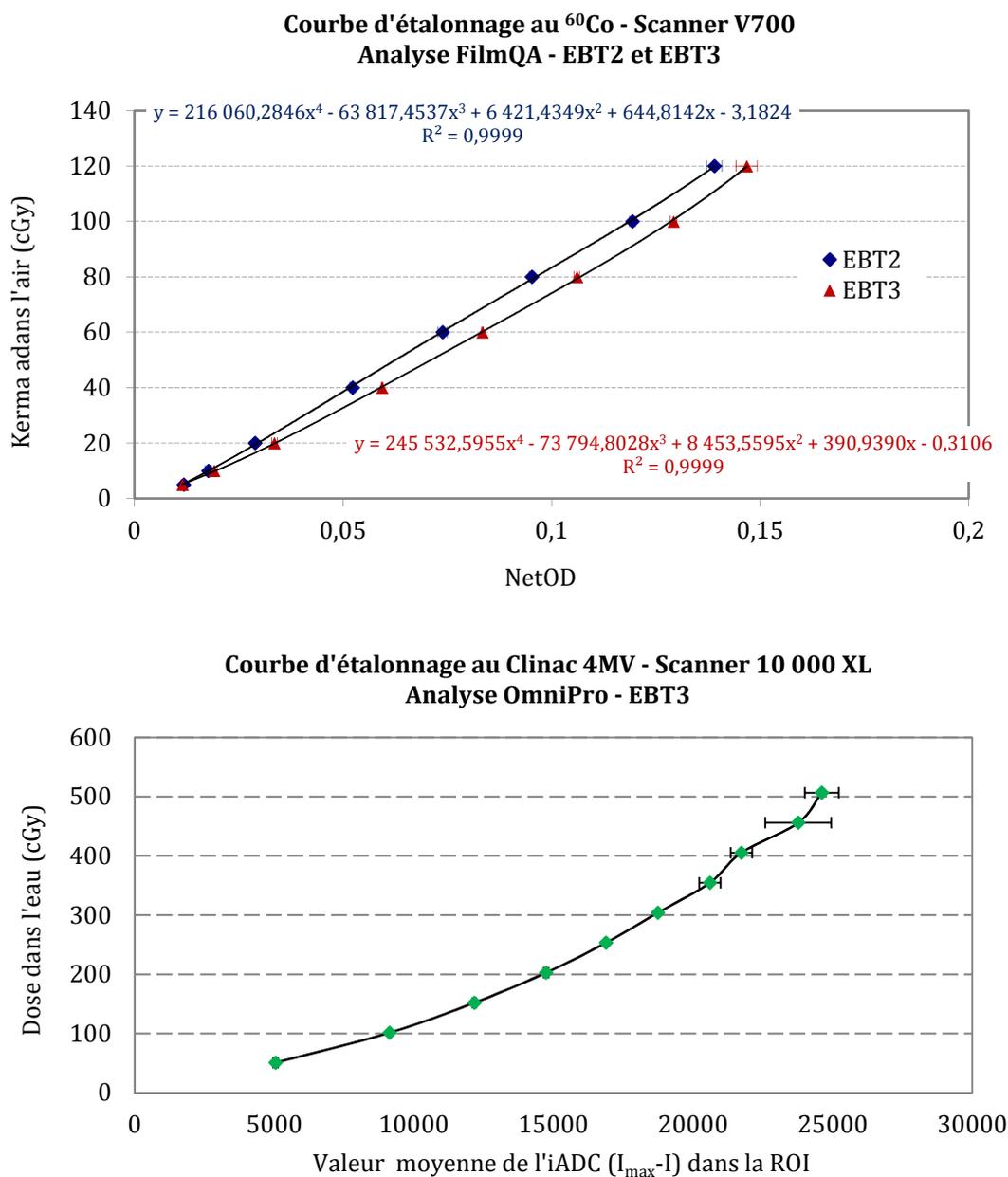


Figure 55. Exemple de courbes d'étalonnage avec les logiciels FilmQA et OmniPro.

[Huet et al. 2012] estiment l'incertitude sur l'évaluation de la dose avec les films radiochromiques EBT2 à 2% (à 1 écart-type) pour une gamme de dose entre 0,5 Gy et 4,0 Gy et pour un étalonnage

des films dans la même qualité de faisceau que lors de leur utilisation. Afin d'avoir une estimation des incertitudes associées à notre chaîne de mesure par films EBT3, des tests en aveugle ont été réalisés en irradiant des films à des doses inconnues de l'expérimentateur réalisant les lectures. Les écarts relatifs entre la dose délivrée et la dose mesurée n'excèdent pas 4,3%. Ces écarts restent cohérents avec les résultats de [Huet et al. 2012] (incertitude de 4% à 2 écarts-types).

III. ÉTUDE DE LA RÉPONSE DES FILMS RADIOCHROMIQUES

III.1. Dépendance en énergie de la réponse

Pour des faisceaux en radiothérapie externe, les spectres en énergie dans le hors champ sont larges et avec une énergie moyenne faible. Pour un faisceau de 6 MV d'un accélérateur Varian Clinac 21EX, [Scarboro et al. 2011] montre que l'énergie des photons dans le champ est principalement supérieure à 1 MeV tandis que dans la région hors du champ, les photons présentent des énergies principalement inférieures à 1 MeV avec une énergie la plus probable avoisinant 100 keV (Figure 56).

L'évaluation précise du spectre en énergie est fastidieuse puisqu'elle requiert une simulation Monte Carlo avec une prise en compte des spécificités de l'accélérateur. À défaut de pouvoir le simuler pour notre accélérateur, les spectres en énergie de [Scarboro et al. 2011] peuvent être utilisés afin d'évaluer l'ordre de grandeur des énergies dans le hors champ pour le faisceau de 4 MV du Varian Clinac 2100C de nos expériences. Cette énergie a été choisie plutôt que celles plus élevées en raison d'un spectre présentant des énergies plus basses dans le hors champ, susceptible d'induire des incertitudes de calcul plus grandes.

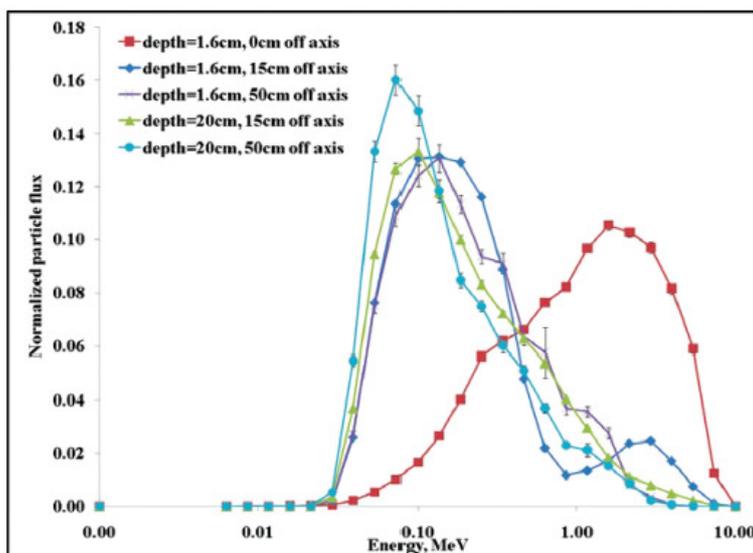


Figure 56. Variations du spectre en énergie des photons dans le champ et hors du champ en fonction de la distance par rapport à l'axe central d'un faisceau de 6 MV de 10 cm x 10 cm [Scarboro et al. 2011].

Par conséquent, la réponse des films pour des faisceaux de générateurs à rayons X de spectres larges et des énergies moyennes autour de 100 keV a été étudiée et comparée à la réponse au Cobalt 60 (énergie moyenne de 1250 keV). D'après [Huet et al. 2012, Borca et al. 2013, Villarreal-Barajas et Khan 2014], les films radiochromiques ne présentent pas de dépendance en énergie significatives pour des énergies supérieures à 1 MeV.

III.1.a. Méthode

Une première expérience a été réalisée, avec un étalonnage des films en kerma dans l'air (IRSN). Les faisceaux qui ont été choisis sont le W60, le W150 et le W300 ([ISO 4037-1] ; Tableau 26). Les spectres larges (type W) ont été préférés aux spectres étroits (type N) en raison d'une largeur plus proche de celle en dehors du champ des faisceaux de RT et en raison d'un débit de kerma dans l'air plus important réduisant les temps d'irradiation. Les films qui ont été testés sont les EBT2, lots A et B, ainsi que les EBT3, lots C et D.

La dose dans l'eau étant notre grandeur d'intérêt, une seconde expérience a donc été effectuée, avec un étalonnage en dose dans l'eau (LNHB). Le faisceau choisi pour cette expérience est le RQR9 ([IEC 61267] ; Annexe 5B). Les films qui ont été testés sont les mêmes que pour l'expérience en kerma dans l'air avec en plus les EBT3, lot E. Des mesures avec un étalonnage en kerma dans l'air du faisceau RQR9 ont également été réalisées afin de croiser les résultats avec les mesures dans les faisceaux de type W.

Tableau 26. Caractéristiques des faisceaux employés pour l'étude de la dépendance en énergie des films radiochromiques EBT2 et EBT3. CDA = Couche de Demi-Atténuation. Résolution = largeur à mi-hauteur du spectre divisée par l'énergie moyenne.

	Tension accélératrice	Filtration (1 ^{ère} CDA)	Énergie moyenne	Résolution
W60	60 kV	0,18 mm Cu	45 keV	48%
W150	150 kV	1,86 mm Cu	104 keV	56%
W300	300 kV	5,20 mm Cu	208 keV	57%
RQR9	120 kV	5,00 mm Al	60 keV	77%

Pour ces deux expériences, les films radiochromiques ont reçu une dose de 0,1 Gy et 1,0 Gy pour chaque énergie de faisceau afin d'étudier l'influence de la dose sur cette réponse en énergie, à l'exception de l'expérience en kerma dans l'air pour le faisceau RQR9 qui n'a été réalisée qu'à 1,0 Gy. Les schémas des configurations d'irradiation sont disponibles en Annexe 5C.

III.1.b. Résultats

Irradiation avec un kerma dans l'air de 1,0 Gy

La Figure 57(a) montre le NetOD normalisé au ⁶⁰Co obtenue avec les EBT2 (lots A et B) et les EBT3 (lots C, D et E) avec les faisceaux W60, RQR9, W150 et W300 délivrant un kerma dans l'air de 1,0 Gy. Globalement, la réponse des films radiochromiques diminue pour des énergies de l'ordre de 50 keV à 200 keV par rapport à des énergies de l'ordre du MeV. Cette diminution apparaît moins

importante avec les EBT3 qu'avec les EBT2, en particulier pour des énergies approchant les 50 keV, où pour une dose de 1,0 Gy, le NetOD diminue d'environ 15% pour les EBT3 et d'environ 25% pour les EBT2. En admettant que la courbe d'étalonnage des films en kerma dans l'air au ^{60}Co est proche de celles à des énergies avoisinant 50 keV, ces sous-réponses se traduisent par une sous-estimation du kerma dans l'air d'environ 0,19 Gy et 0,30 Gy pour les EBT3 et les EBT2 respectivement.

Irradiation avec un kerma dans l'air de 0,1 Gy

La Figure 57(b) montre le NetOD normalisé au ^{60}Co obtenue avec les EBT2 (lots A et B) et les EBT3 (lots C, D et E) avec les faisceaux W60, RQR9, W150 et W300 délivrant un kerma dans l'air de 0,1 Gy. Les résultats avec les EBT3 sont similaires à ceux obtenus à 1,0 Gy, contrairement aux EBT2. En effet, pour une irradiation à 0,1 Gy, les EBT2 ont une réponse (NetOD) globalement supérieure avec les faisceaux W300 et W150 d'énergies moyennes respectives 208 keV et 104 keV par rapport à des énergies de l'ordre du MeV. De plus, la diminution du NetOD avec le faisceau W60 d'énergie moyenne 45 keV est ici équivalente entre les EBT2 et les EBT3.

Irradiation avec une dose dans l'eau de 0,1 Gy et 1,0 Gy

La Figure 58 montre le NetOD normalisé au ^{60}Co obtenu après irradiation des films par le faisceau RQR9 d'énergie moyenne 60 keV pour des doses dans l'eau de 0,1 Gy et de 1,0 Gy. De façon similaire à l'expérience en kerma dans l'air, les films ont une réponse inférieure (NetOD), et par conséquent sous-estiment la dose, pour des énergies autour de 60 keV par rapport à des énergies de l'ordre du MeV. La diminution du NetOD va de 23% à 34% pour les EBT2 et de 10% à 22% pour les EBT3 en fonction du lot et de la dose dans l'eau. En admettant que la courbe d'étalonnage des films en dose dans l'eau au 4 MV est proche de celles à des énergies avoisinant 60 keV, des sous-réponses de l'ordre de 25% et 15% pour les EBT2 et les EBT3 respectivement avec une dose dans l'eau de 1 Gy se traduisent par une sous-estimation de la dose d'environ 30% et 20% respectivement.

Les résultats sont quantitativement similaires entre l'expérience en kerma dans l'air et l'expérience en dose dans l'eau pour les EBT2 à 1,0 Gy et pour les EBT3 à 0,1 Gy et 1,0 Gy. Par contre, la diminution de la réponse des EBT2 à 0,1 Gy est plus importante pour l'expérience en dose dans l'eau que pour l'expérience en kerma dans l'air.

III.1.c. Discussion

La dépendance en énergie des films radiochromiques EBT2 et EBT3 à des spectres d'énergie moyenne entre 45 keV et 208 keV semble induire une sous-réponse qui est environ deux fois plus importante avec les EBT2 qu'avec les EBT3. De plus, on observe la cohérence des résultats avec les EBT3 à travers les différentes évaluations de leur dépendance en énergie. En effet, que ce soit pour des kerma dans l'air ou des doses dans l'eau, les EBT3 présentent une sous-réponse aux alentours

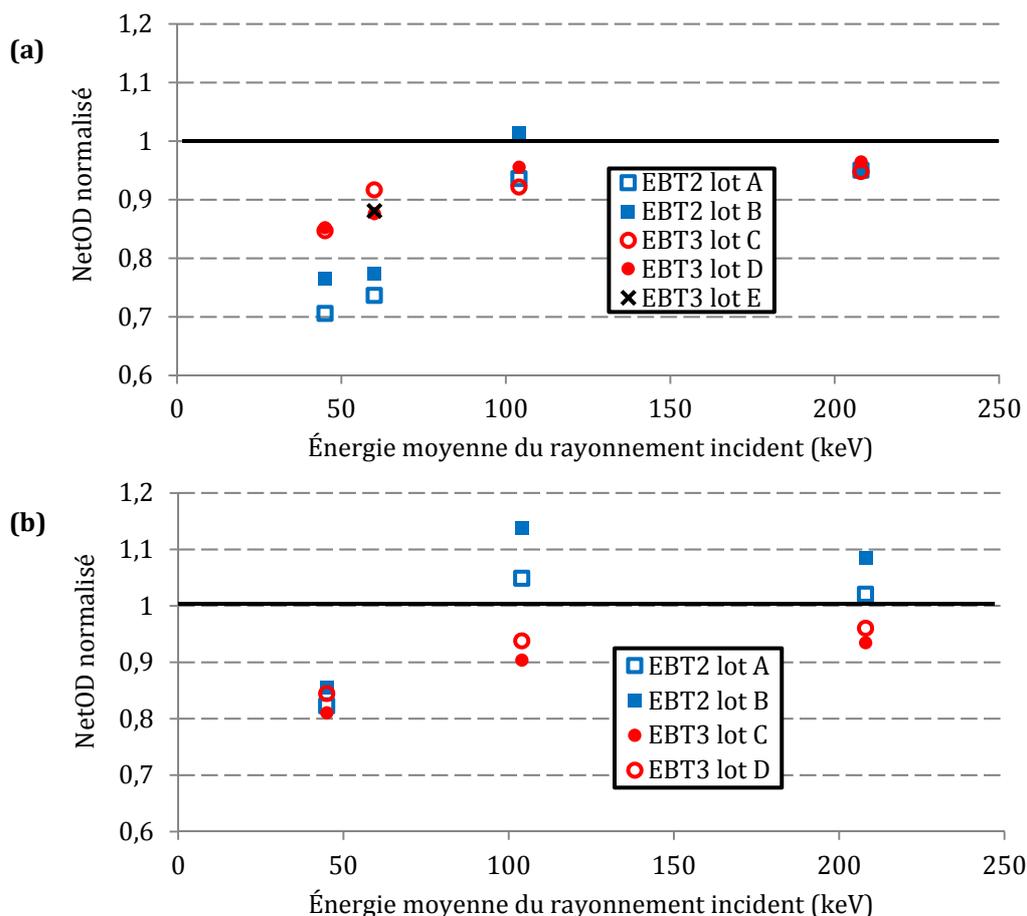


Figure 57. Réponse normalisée au ^{60}Co des films radiochromiques EBT2 et EBT3 en fonction de l'énergie moyenne du faisceau (W60 : 45 keV ; RQR9 : 60 keV ; W150 : 104 keV ; W300 : 208 keV) pour un kerma dans l'air de (a) 1,0 Gy et de (b) 0,1 Gy. La variabilité de la réponse des films pour chaque point de mesure est négligeable ($< 0,6\%$ à 1 Gy et $< 1,0\%$ à 0,1 Gy avec 2 films pour le générateur RX et 6 films pour le ^{60}Co).

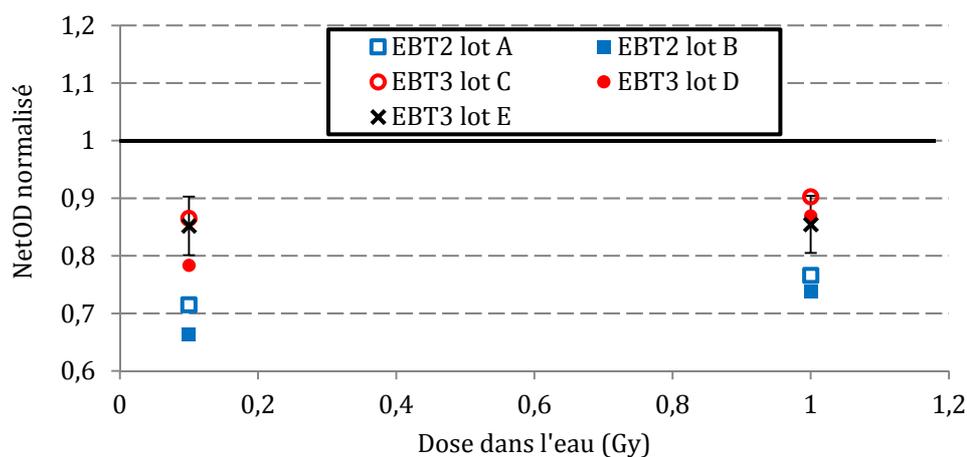


Figure 58. Réponse normalisée au ^{60}Co des films radiochromiques EBT2 et EBT3 en fonction de la dose dans l'eau (0,1 Gy et 1,0 Gy) pour le faisceau RQR9 d'énergie moyenne 60 keV. La variabilité de la réponse des films pour chaque point de mesure est négligeable ($< 0,7\%$ avec 4 films pour RQR9 et ^{60}Co) sauf pour les EBT3 lot E.

de 10%-15% pour 1,0 Gy et aux alentours de 15%-20% pour 0,1 Gy à des énergies moyennes avoisinant les 50 keV. Cette sous-réponse est inférieure à 10% pour les énergies moyennes supérieures à 100 keV que ce soit à 0,1 Gy ou à 1,0 Gy. Les EBT2 ont tendance à sous-répondre par rapport au ^{60}Co pour un kerma dans l'air à 1 Gy tandis qu'ils semblent sur-répondre à des énergies moyennes de 104 keV et 208 keV pour un kerma dans l'air de 0,1 Gy. Cette différence de réponse en fonction du niveau d'exposition est également observée par [Lindsay et al. 2010], en termes de dose dans l'eau.

[Brown et al. 2012] ont comparé la réponse en NetOD des films EBT, EBT2 et EBT3 aux énergies 25 keV, 30 keV et 35 keV produites par un synchrotron, pour des doses de 0,5 Gy, 1,0 Gy et 2,0 Gy, à celle obtenue avec un faisceau de photons de 4 MV d'un accélérateur linéaire (énergie moyenne proche de celle du ^{60}Co). Les EBT2 présentent une sur-réponse à ces faibles énergies par rapport au 4 MV, qui a tendance à décroître lorsque la dose augmente : 1,07-1,09 pour 25 keV, 1,17-1,23 pour 30 keV, 1,19-1,27 pour 35 keV. En revanche, les EBT3 ont une légère sous-réponse quelle que soit l'énergie par rapport au 4 MV : 0,97 pour 25 keV, 0,98-0,99 pour 30 keV, 0,97-0,99 pour 35 keV, suggérant une indépendance en énergie des EBT3. Nos résultats confirment que les EBT3 sont moins dépendants en énergie que les EBT2, sans pour autant montrer une indépendance en énergie.

Une autre étude de la dépendance en énergie des films radiochromiques EBT3 a été publiée récemment par [Villarreal-Barajas et Khan 2014] pour des qualités de faisceau comprises entre 70 kV et 300 kV (énergies moyennes comprises entre 32 keV et 168 keV). Pour une dose dans l'eau de 1 Gy, la réponse des films EBT3 diminue lorsque l'énergie du faisceau diminue. La sous-réponse par rapport au ^{60}Co est comprise entre 5% à 168 keV et 19% à 32 keV, en prenant la moyenne des résultats sur les deux lots d'EBT3 testés. L'énergie moyenne la plus proche de celle du faisceau RQR9 est celle de 47 keV (150 kV) qui présente une sous-réponse moyenne de 0,85 par rapport au ^{60}Co , cohérent avec nos résultats (Figure 58). [Villarreal-Barajas et Khan 2014] suggèrent que la différence entre leurs résultats et ceux de [Brown et al. 2012] serait due à une différence de composition des couches actives de leurs lots respectifs d'EBT3. Un autre résultat important dans l'étude de [Villarreal-Barajas et Khan 2014] est la mise en évidence d'une dépendance en dose de la réponse en énergie. Pour le faisceau de 70 kV (32 keV), la sous-réponse des EBT3 par rapport au ^{60}Co est de 24% à 0,5 Gy et 17% à 4,0 Gy. Pour le faisceau de 300 kV (168 keV), la sous-réponse est de 22% à 0,5 Gy et 6% à 4,0 Gy.

[Huet et al. 2014] ont également évalué la réponse des EBT3 pour des énergies allant de la dizaine de keV à la centaine de keV. Avec un étalonnage des films en kerma dans l'air, ils ont constaté une forte dispersion des valeurs obtenues pour une énergie donnée et pour un kerma délivré donné. Étant donné cette forte dispersion, ils ont considérés que les EBT3 ne présentaient pas de dépendance en énergie significative pour des énergies supérieures à 30 keV. Par rapport à notre étude, la normalisation s'est effectuée avec la réponse au ^{137}Cs et les faisceaux employés présentent un spectre étroit en énergie (faisceaux de type N de la norme [ISO 4037-1]), ce qui pourrait expliquer une partie des différences avec les résultats de ce chapitre.

Une inter-comparaison entre différents laboratoires primaires ou secondaires avec un même lot de films EBT3 serait intéressante pour s'affranchir de l'impact potentiel de différences de composition de la couche active et comprendre l'origine de la divergence des résultats entre les études. De plus,

des simulations Monte Carlo seraient intéressantes pour identifier les facteurs d'influence sur la réponse en énergie des films.

[Butson et al. 2010] ont quant à eux évalué la réponse en énergie des EBT2 pour des irradiations par un appareil d'orthovoltage et par un accélérateur linéaire (photons de 6 MV) à des doses de 0,5 Gy, 1,0 Gy et 2,0 Gy pour 7 niveaux d'énergie inférieurs au MeV. La réponse en NetOD relativement au faisceau de 6 MV, moyennée sur les différentes doses, indique que les EBT2 sur-répondent jusqu'à 5% à des énergies moyennes comprises entre 30 keV et 69 keV tandis qu'une sous-réponse de moins de 3% est observée à 123 keV, en désaccord avec nos résultats (sous-réponse allant jusqu'à environ 30%). Pour ce domaine d'énergie, l'effet photoélectrique n'est pas négligeable et sa section efficace est dépendante du numéro atomique des différents composants du film. [Lindsay et al. 2010] montrent que les EBT2 sont notamment composés de chlore, brome et potassium en quantité variable selon les lots. La comparaison de la réponse en énergie de lots présentant des proportions variables de ces éléments leur a permis de mettre en évidence que certains présenteront une sur-réponse (environ 20%) à un faisceau de 105 kVp par rapport au 6 MV quand d'autres présenteront une sous-réponse (environ 21%).

III.2. Mesure de la dose en profondeur lors d'une irradiation par la tranche

Les films radiochromiques n'étant pas parfaitement équivalents à l'eau, l'influence de la composition, de la densité et de la densité électronique du film lors d'une irradiation par la tranche a dû être étudiée (irradiation du fantôme anthropomorphe). Avec une irradiation par la tranche, la composante primaire du faisceau (i.e. le flux de photons n'ayant pas interagit avec le milieu) est a priori impactée par la présence du film. L'interaction majoritaire subie par les photons aux énergies considérées est l'effet Compton dont la section efficace dépend de la densité électronique. Or, la composition atomique des EBT2 et des EBT3 fournie par le fabricant (tenant compte de l'ensemble des couches) donne des densités électroniques relatives à l'eau de 1,26 et 1,25 respectivement en utilisant la formule suivante [Araki et al. 2009] :

$$\rho_{\text{électronique}}(\text{matériau}) = \rho_{\text{massique}}(\text{matériau}) \times \sum_{i=1}^N f_i \times \frac{Z_i}{A_i} \times N_A$$

Où

- $\rho_{\text{électronique}}$ est la densité électronique (en électron.cm⁻³)
- ρ_{massique} est la masse volumique (en g.cm⁻³)
- f_i est la fraction massique de l'atome i au sein du milieu d'intérêt (sans unité)
- Z_i est le numéro atomique de l'atome i constituant le milieu d'intérêt (nombre d'électron)
- A_i est la masse molaire de l'atome i (en g.mol⁻¹)
- N_A est le nombre d'Avogadro (6,022.10²³ mol⁻¹)

Par conséquent, des configurations permettant de minimiser le parcours du faisceau primaire dans le film ont été testées : irradiation hors axe pour voir si la divergence du faisceau a un impact et irradiation avec un angle d'1° par rapport à la tranche.

III.2.a. Méthode

Une irradiation dite « perpendiculaire » est une irradiation avec l'axe du faisceau parallèle à la normale au plan du film radiochromique. Plusieurs configurations différentes ont été comparées à une irradiation perpendiculaire à différentes profondeurs (1 cm, 5 cm, 10 cm, 15 cm et 20 cm) : une irradiation par la tranche du film, une irradiation avec un film décalé de 1,2 cm (demi-tranche de fantôme) par rapport à l'axe du faisceau (« irradiation hors axe ») et une irradiation par un faisceau incliné d'1° par rapport à l'irradiation par la tranche (Figure 59).

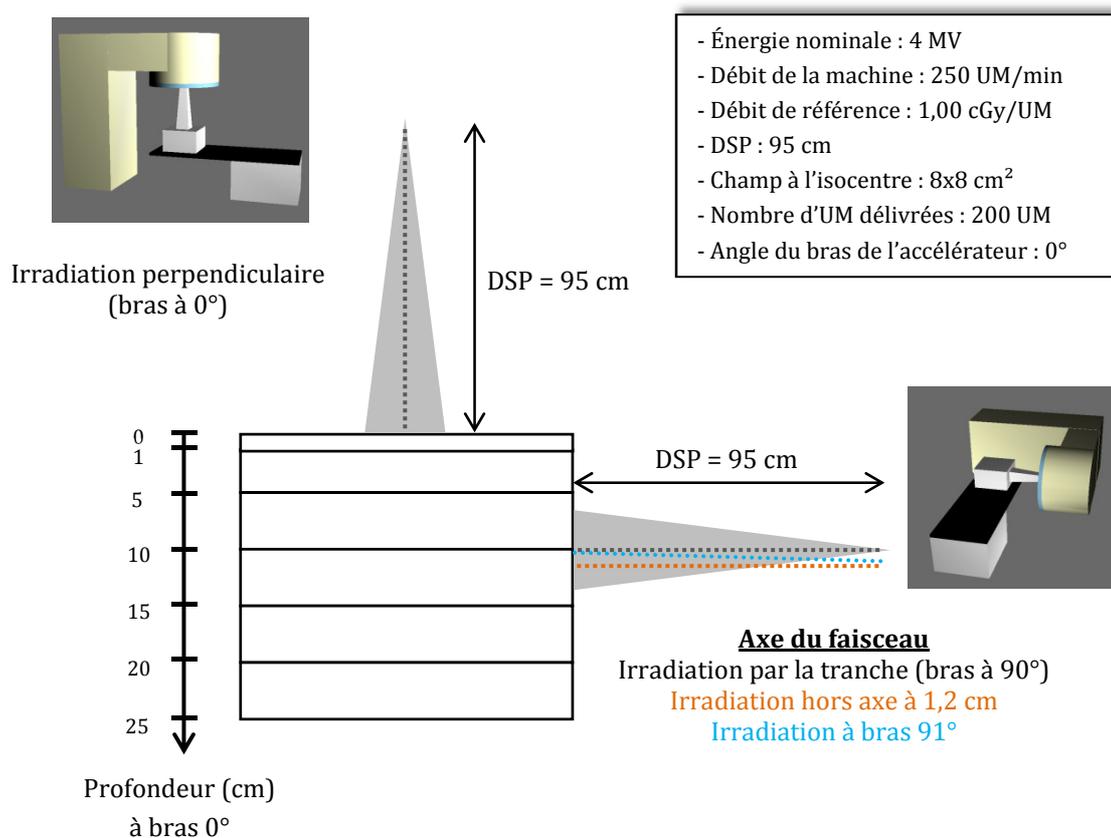


Figure 59. Configuration expérimentale pour la comparaison d'une irradiation perpendiculaire au film à une irradiation parallèle ou quasi-parallèle à la tranche.

L'expérience a été conduite avec les EBT 2 (lot A). Le débit dans les conditions de référence évalué lors de l'expérience était de 1,00 cGy/UM. L'étalonnage des films a été effectué dans les conditions de référence, à l'exception que le milieu de mesure était le *PlasticWater*, par des irradiations de 50 UM à 500 UM avec des pas de 50 UM. Les conditions expérimentales pour l'irradiation dite « perpendiculaire » sont présentées à la Figure 59.

Pour l'irradiation par la tranche, le bras a été tourné de 90° (Figure 59). La distance source-point d'entrée est restée de 95 cm avec un champ 8 x 8 cm² à l'isocentre. Le même nombre d'UM a été délivré. Pour l'irradiation hors axe, la table a été montée de 1,2 cm par rapport à la configuration irradiant par la tranche. Pour l'irradiation avec un léger angle par rapport au film, le bras de l'accélérateur a été incliné d'1° supplémentaire par rapport à la configuration irradiant par la

tranche. Sachant que l'épaisseur des films radiochromiques est de 278 μm , l'axe du faisceau traverse une épaisseur de film de 1,6 cm avec une irradiation à 1° par rapport à la tranche du film. L'expérience a été conduite dans la configuration décrite par la Figure 59 avec un fantôme de dimensions 30 x 30 x 25 cm^3 .

III.2.b. Résultats

Le Tableau 27 indique l'écart relatif de la dose dans les trois configurations décrites ci-dessus par rapport à la dose mesurée par l'irradiation perpendiculaire des films EBT2 (lot A) en fonction de la profondeur.

Tableau 27. Écarts en pourcentage entre la dose mesurée à différentes profondeurs par des films radiochromiques EBT2 lors d'irradiations « parallèles » et la dose mesurée pour une irradiation perpendiculaire.

	Profondeur	Irradiation par la tranche	Irradiation hors-axe +1,2 cm	Irradiation avec l'ajout d' 1° par rapport à la tranche
EBT2 lot A	1 cm	1,0%	0,9%	0,6%
	5 cm	-0,8%	1,2%	0,1%
	10 cm	-2,2%	3,4%	1,0%
	15 cm	2,9%	2,5%	1,9%
	20 cm	8,2%	1,9%	0,8%

Pour une irradiation par la tranche des EBT2, on constate que les écarts n'excèdent pas 3,0% en absolu, excepté à 20 cm de profondeur où on observe un écart de 8%. Pour une irradiation hors axe de 1,2 cm, on constate une surestimation n'excédant pas 3,4% quelle que soit la profondeur. Pour une irradiation avec un angle d' 1° , une surestimation de la dose inférieure à 1,9% est observée quelle que soit la profondeur.

III.2.c. Discussion

L'expérience avec les EBT2 montre que la configuration avec une inclinaison d' 1° par rapport à la tranche est celle qui minimise le plus les écarts de dose par rapport à la configuration où le film est irradié perpendiculairement. Cependant, [Huet et al. 2012] indiquent que l'incertitude sur la dose avec leur protocole est de 3,6% (à 2 écarts-types). Par conséquent, les écarts observés dans cette expérience entre une irradiation par la tranche et une irradiation perpendiculaire pour des profondeurs inférieures à 15 cm sont négligeables au regard de l'incertitude sur la mesure de la dose par film radiochromique. Les résultats sont supposés extrapolables aux EBT3. La validation de ces résultats par des simulations Monte Carlo serait intéressante.

IV. CONFIGURATION SIMPLE : DOSIMÉTRIE DANS UN FANTÔME PHYSIQUE SIMPLE SANS HÉTÉROGÉNÉITÉS

Avant de se placer dans une configuration réaliste vis-à-vis de la clinique, les incertitudes associées au calcul du TPS en bordure de champ et dans le hors champ « proche » ont été évaluées par comparaison avec des mesures dans une configuration dite « simple » puisqu'elle repose sur un milieu homogène irradié par un unique faisceau ouvert. Pour cette expérience, l'utilisation des EBT3 a été favorisée en raison de leur moindre dépendance en énergie que les EBT2 (résultats du III.1).

IV.1. Méthode

Les films EBT3 (lot E) ont été irradiés par un faisceau de 4 MV ouvert de $8 \times 8 \text{ cm}^2$ dans le fantôme de *PlasticWater* de dimension $30 \times 30 \times 25 \text{ cm}^3$, selon la configuration décrite à la Figure 60 pour des films placés à deux profondeurs différentes (5 cm et 10 cm). Des dosimètres actifs (CI $0,3 \text{ cm}^3$, CI PinPoint et détecteur diamant) ont également été irradiés dans la cuve à eau, afin de comparer d'une part les résultats obtenus avec différents dosimètres dans l'eau et d'autre part les mesures par film dans le fantôme de *PlasticWater* aux mesures dans l'eau. Chacun de ces dosimètres présente un intérêt : la CI de $0,3 \text{ cm}^3$ est le détecteur qui a servi à l'acquisition des données pour la mise en service du TPS, la CI PinPoint est appropriée pour les mesures dans un fort gradient de dose tel que c'est le cas dans la région de la pénombre et le diamant est décrit comme adapté à la mesure de la dose hors champ [Kaderka et al. 2012]. Le placement de ces dosimètres dans la cuve à eau a requis la prise en compte du point effectif de mesure propre au dosimètre ainsi que la prise en compte d'une utilisation en position horizontale (CI) ou verticale (diamant) (Figure 61).

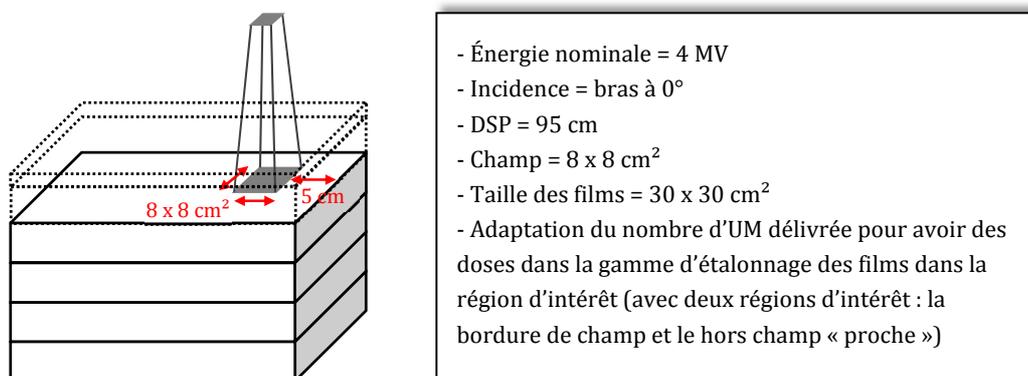


Figure 60. Configuration de l'irradiation perpendiculaire des films radiochromiques pour l'étude de la dose dans la région de la pénombre et dans le hors champ « proche ».

Afin de réaliser les calculs avec le TPS ISOgray, le fantôme de *PlasticWater* a été scanné pour simuler les conditions d'irradiation et pour calculer les doses à l'aide de l'algorithme évalué comme étant le plus performant (Chapitre 2), le point kernel *Collapsed Cone*. Le *PlasticWater* n'étant pas parfaitement équivalent eau, une densité électronique de 1 a été affectée au fantôme afin de réaliser le calcul de dose nécessaire à la comparaison avec les mesures dans la cuve à eau par la CI de $0,3 \text{ cm}^3$, la CI PinPoint et le détecteur diamant.



Figure 61. Position des détecteurs actifs lors de l'irradiation dans la cuve à eau : horizontale pour les chambres d'ionisation et verticale pour le détecteur diamant.

IV.2. Résultats

IV.2.a. Profondeur de 5 cm

Les écarts faibles entre les calculs de la dose dans l'eau et dans le *PlasticWater* par le TPS (Annexe 5D) permettent de considérer que les résultats des mesures réalisées dans l'eau et dans le *PlasticWater* sont comparables. La comparaison des profils de dose mesurés par film EBT3 et calculés par le TPS à 5 cm de profondeur (Figure 62) met en évidence que la dosimétrie par film n'évalue pas correctement la taille du champ puisque l'isodose 50% n'est pas située à la position -4,00 cm mais à -4,07 cm. La position -4,00 cm correspond à l'isodose 69%. Afin d'établir l'origine de cet élargissement du champ mesuré par rapport à la valeur attendue, le recalage des courbes et l'influence de la normalisation sur un profil mesuré non lissé ont été vérifiés. À l'aide du TPS, l'erreur de positionnement qui serait responsable de cet élargissement a été évaluée à 1,5 cm selon l'axe du faisceau. Toutes ces pistes ont pu être raisonnablement écartées. La reproduction de l'expérience serait nécessaire pour déterminer l'origine de cette taille de champ légèrement supérieure à celle attendue. En dépit de cette mauvaise évaluation de la taille du champ, les écarts relatifs entre la mesure par film et le calcul du TPS dans le *PlasticWater* en fonction de la position par rapport à l'axe du faisceau présentent la même tendance que ceux évalués dans l'eau avec les mesures par CI et par détecteur diamant.

Dans la région de fort gradient allant de l'isodose 95% (95% de la dose sur l'axe) à 10%, incluant la pénombre (80% à 20%), deux régions peuvent être identifiées selon que la mesure de la dose est supérieure ou inférieure au calcul du TPS (Figures 62 et 63). Dans la région allant de l'isodose 95% à 50% (incluant la pénombre dans le champ géométrique), les mesures sont supérieures au calcul de dose avec des écarts relatifs maximaux compris entre +5% et +39% en fonction du détecteur. Tandis que dans la région allant de l'isodose 50% à 10% (incluant la pénombre hors du champ géométrique), les mesures sont inférieures au calcul de dose (sauf les films entre les isodoses 50% et 40%) avec des écarts relatifs maximaux compris entre -15% et -41% en fonction du dosimètre. Dans cette région de fort gradient, la CI de 0,3 cm³ est le détecteur présentant le moins d'écart avec le calcul. Dans la région de la pénombre à l'intérieur du champ géométrique, les écarts entre la mesure et le calcul sont plus importants avec les films qu'avec les CI et le détecteur diamant. Dans la région de la pénombre à l'extérieur du champ géométrique, les écarts entre la mesure par film et le calcul sont similaires à ceux entre la mesure avec la CI PinPoint et le calcul. Dans le hors champ

« proche », les écarts entre la mesure par film et le calcul sont proches de ceux entre la mesure avec la CI de 0,3 cm³ et le calcul.

Dans la région correspondant aux isodoses inférieures à 10% de la dose sur l'axe (soit une partie du hors champ « proche »), les mesures sont supérieures puis inférieures au calcul de dose en s'éloignant de la bordure du champ. Dans la région où les mesures sont supérieures au calcul, les écarts relatifs maximaux sont compris entre +6% et +20% en fonction du détecteur. Tandis que dans la région où les mesures sont inférieures au calcul de dose, les écarts relatifs maximaux sont compris entre -20% et -33% en fonction du détecteur. La gamme d'étalonnage des films et l'utilisation de la PinPoint uniquement dans les 4 premiers centimètres après la bordure du champ expliquent l'absence de mesures avec ces dosimètres dans la région environnant les 10 cm hors axe.

IV.2.b. Profondeur de 10 cm

L'allure des courbes représentant l'écart relatif de la mesure par rapport au calcul de la dose est la même que ce soit pour des profils de dose à 5 cm ou à 10 cm de profondeur (Figures 62, 63, 64 et 65). De plus, à une distance donnée par rapport à l'axe, la position relative des courbes associées aux différents détecteurs est semblable aux deux profondeurs.

Dans la région allant de l'isodose 95% à 50%, les mesures par CI et par détecteur diamant sont supérieures au calcul de la dose avec des écarts relatifs maximaux compris entre +8% et +35% en fonction du détecteur. Tandis que dans la région allant de l'isodose 50% à 10%, les mesures sont inférieures au calcul de la dose (sauf les films entre les isodoses 50% et 35%) avec des écarts relatifs maximaux compris entre -9% et -33% en fonction du détecteur. Dans cette région de fort gradient, la CI de 0,3 cm³ est à nouveau le détecteur présentant le moins d'écart avec le calcul. Les écarts entre la mesure par film et le calcul sont à nouveau plus importants qu'avec les autres détecteurs dans la pénombre à l'intérieur du champ géométrique, similaires à ceux obtenus avec la CI PinPoint dans la pénombre à l'extérieur du champ géométrique et similaires à ceux obtenus avec la CI 0,3 cm³ le hors champ « proche ».

En revanche, dans la région correspondant aux isodoses inférieures à 10%, les écarts relatifs entre la mesure et le calcul sont globalement plus importants qu'à la profondeur 5 cm. Pour l'étendue de la région hors champ explorée, la mesure avec les différents détecteurs est à nouveau supérieure au calcul de dose en s'éloignant de la bordure du champ, avant d'être inférieure. Dans la région où la mesure est supérieure au calcul, les écarts relatifs maximaux sont approximativement compris entre +5% et +40% en fonction du détecteur. Tandis que dans la région hors du champ où la mesure est inférieure au calcul de dose, l'écart relatif maximal est approximativement de -10% avec la CI de 0,3 cm³ et -20% avec les films.

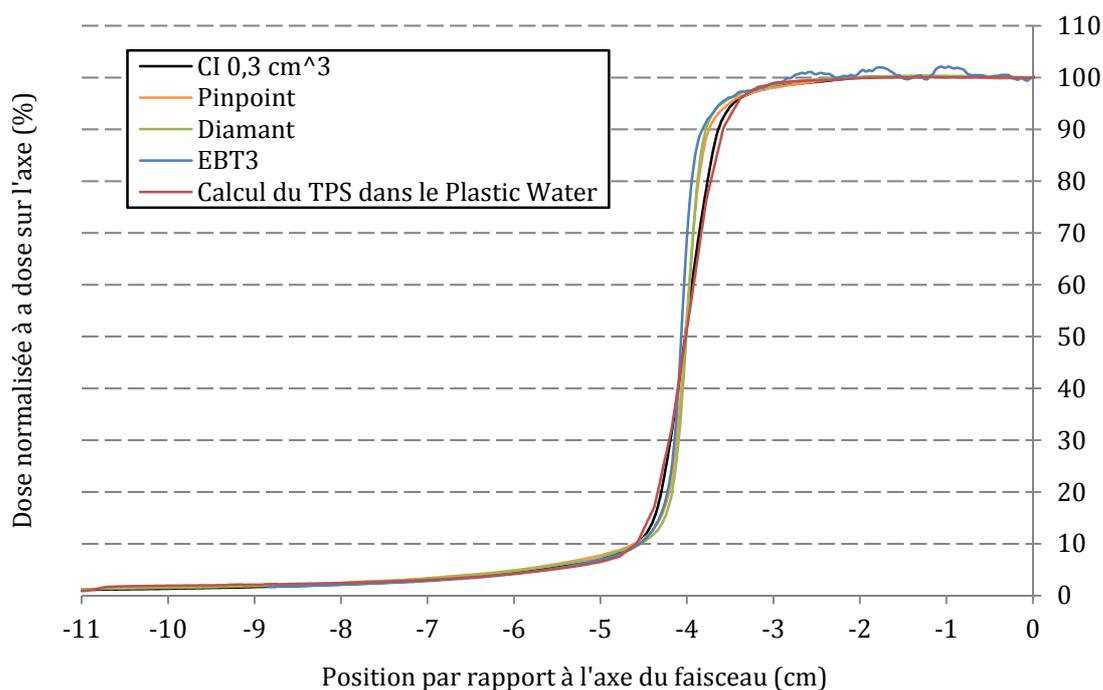


Figure 62. Comparaison des profils de dose à 5 cm de profondeur entre les mesures et le calcul de dose par le TPS dans le *PlasticWater* (pour les films EBT3) et dans l'eau (pour les autres détecteurs).

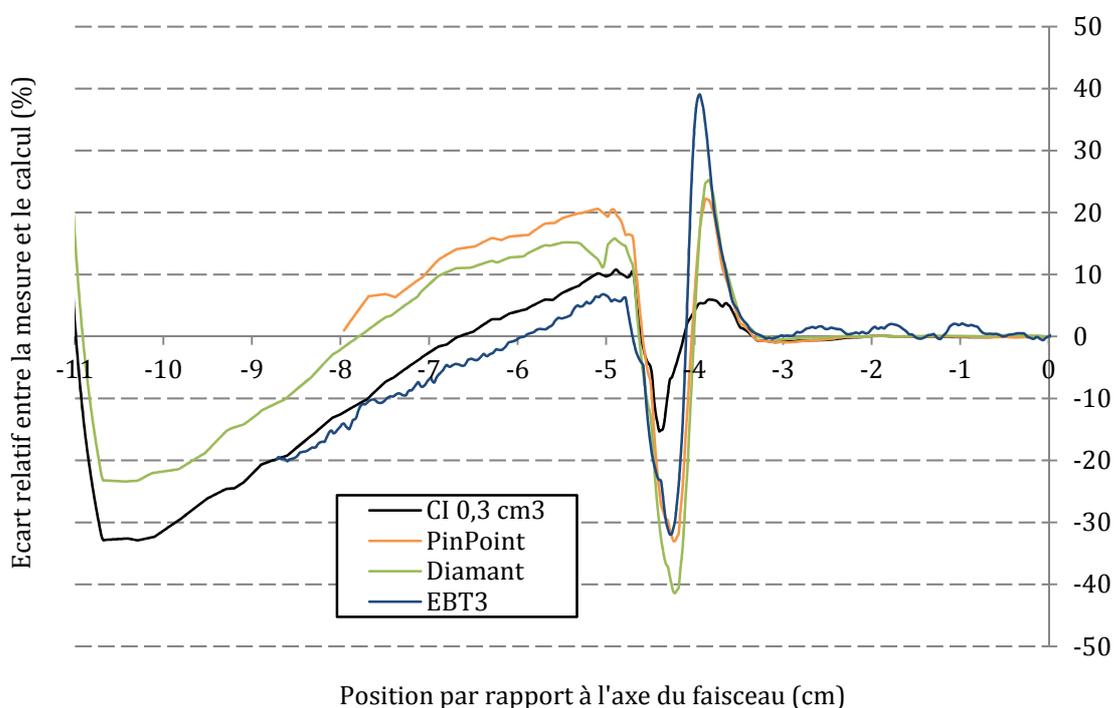


Figure 63. Écart relatif entre les mesures par CI et par détecteur diamant et le calcul de la dose par le TPS dans le *PlasticWater* (pour les films EBT3) et dans l'eau (pour les autres détecteurs), avec le calcul en référence, en fonction de la distance à l'axe du faisceau pour la profondeur de 5 cm.

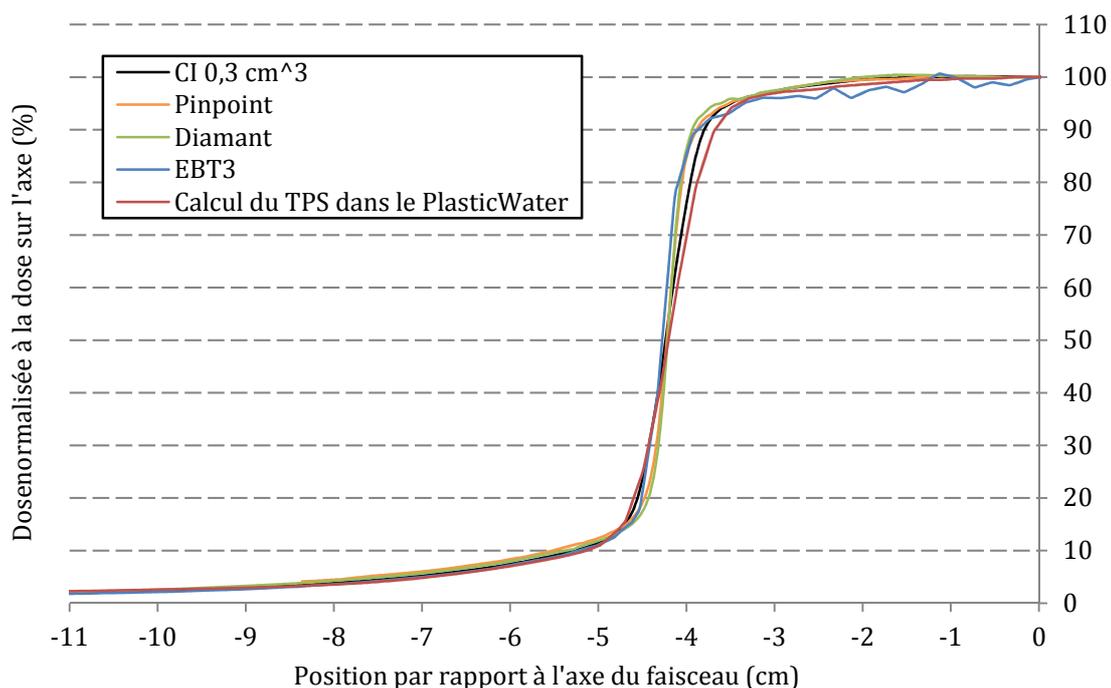


Figure 64. Comparaison des profils de dose à 10 cm de profondeur entre les mesures et le calcul de dose par le TPS dans le *PlasticWater* (pour les films EBT3) et dans l'eau (pour les autres détecteurs).

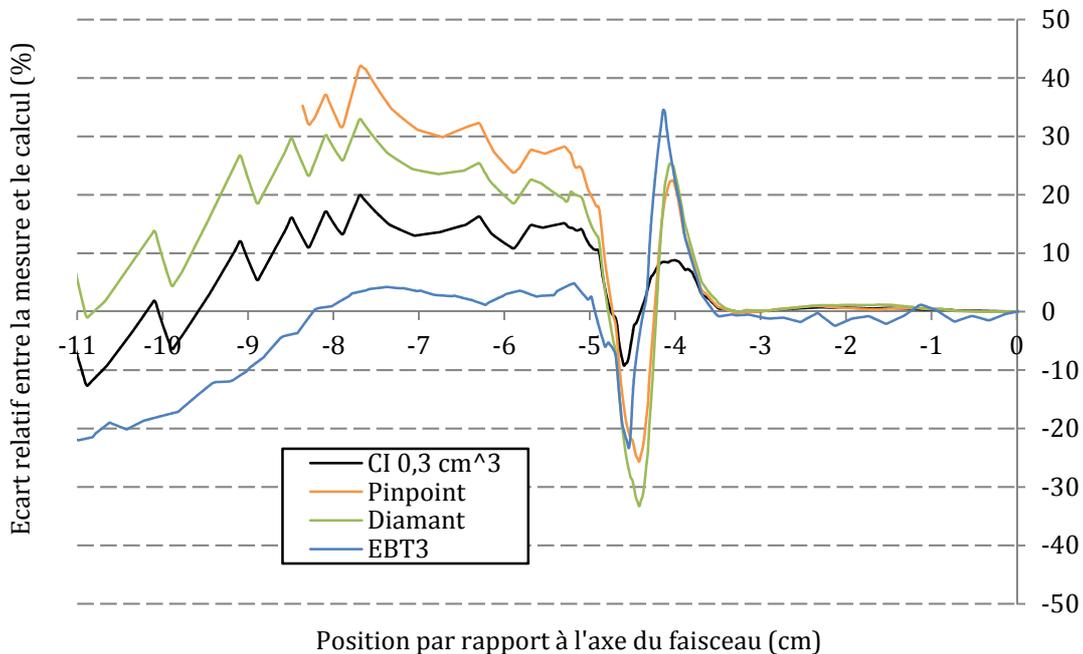


Figure 65. Écart relatif entre les mesures par CI et par détecteur diamant et le calcul de la dose par le TPS dans le *PlasticWater* (pour les films EBT3) et dans l'eau (pour les autres détecteurs), avec le calcul en référence, en fonction de la distance à l'axe du faisceau pour la profondeur de 10 cm.

IV.3. Discussion

L'implémentation de l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* repose en partie sur l'ajustement du spectre en énergie pour la modélisation globale du kernel, le paramétrage de la pénombre par l'ajustement des dimensions de la source primaire, le renseignement de la transmission des mâchoires et l'évaluation de la contribution extra-focale de la source (composante issue de la tête de l'accélérateur). L'ensemble de ces paramétrages peuvent être sources d'incertitudes sur l'évaluation des doses par le TPS.

Dans nos expériences, les écarts entre la mesure et le calcul en fonction de la distance à l'axe du faisceau présentent globalement la même tendance que ce soit à 5 cm de profondeur ou à 10 cm de profondeur. La CI de 0,3 cm³ est le détecteur présentant le moins d'écart avec le calcul, ce qui n'est pas surprenant étant donné qu'il s'agit de la CI utilisée lors de la recette (*commissioning*) de l'accélérateur pour la constitution de la bibliothèque de faisceaux dans le TPS. L'ajustement des paramètres de l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* a donc été réalisé à partir des mesures effectuées avec cette CI, notamment les profils. Cette CI présente un volume sensible important avec un diamètre de 5,5 mm engendrant un lissage de la pénombre du profil, et donc un élargissement de la pénombre mesurée par rapport à la pénombre réelle [Lauba et al. 2003]. Par conséquent, il n'est pas surprenant que la CI PinPoint (volume sensible de 0,015 cm³), le détecteur diamant (volume sensible de 0,0014 cm³) et les films radiochromiques mesurent des pénombres plus étroites en raison d'une meilleure résolution. Ces trois détecteurs mesurent des largeurs de pénombre proches. Ce constat permet de conclure que le TPS sous-estime probablement la dose entre les isodoses 80% et 50% et surestime probablement la dose entre les isodoses 50% et 20%, en partie en raison de la CI choisie pour réaliser la recette.

[Aspradakis et al. 2003] ont effectué des vérifications expérimentales des calculs de dose réalisés avec les algorithmes de type convolution/superposition en photon (*pencil beam* et point kernel *Collapsed Cone*) pour différentes configurations (tailles et formes de champ, accessoires, dans l'eau et dans un fantôme équivalent-eau avec présence d'hétérogénéités). Avec l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* du TPS Helax-TMS et pour des faisceaux carrés ouverts de 4 MV, 6 MV et 15 MV (5x5 cm², 10x10 cm², 15x15 cm², 20x20 cm²), des écarts significatifs entre la mesure par CI (volume sensible de 0,125 cm³ avec un diamètre de 5,5 mm) et le calcul de dose ont été trouvés au niveau de la bordure du champ. De façon similaire à nos résultats, les profils obtenus dans une cuve à eau à 10 cm de profondeur avec un faisceau d'énergie 15 MV et une taille de champ de 10x10 cm² indiquent que la mesure est supérieure au calcul de l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* dans la partie de la pénombre dans le champ géométrique et inférieure dans la partie de la pénombre hors du champ géométrique. En dépit de ces écarts dans la pénombre, la taille de champ s'avère bien prédite par l'algorithme point kernel *Collapsed Cone*. [Aspradakis et al. 2003] indiquent que des limitations pourraient provenir de la résolution du spectre en énergie, du diamètre effectif paramétré pour la modélisation de la source extra-focale destiné à simuler la composante diffusée dans la tête de l'accélérateur ou d'approximation sur l'énergie des kernels dans la région de la pénombre en raison de la discrétisation des points kernels en cônes.

Dans les premiers centimètres du hors champ « proche », les mesures de notre étude avec différents détecteurs révèlent que le calcul du TPS est inférieur à la mesure de la dose par différents dosimètres. Dans cette région, le spectre en énergie n'est pas connu. Cependant, le

spectre en énergie présenté par [Scarboro et al. 2011] est supposé être représentatif du cas le plus extrême de spectre en énergie que l'on pourrait obtenir dans les premiers centimètres du hors champ « proche », en termes de proportion des faibles énergies. En considérant que l'énergie moyenne des spectres en énergie dans le hors champ proche de nos expériences avoisine les 100 keV, l'étude de la dépendance en énergie des films EBT3 pour un étalonnage en kerma dans l'air indique une sous-estimation de la mesure d'approximativement 10% par rapport à une énergie de l'ordre du MeV (celle employée pour l'étalonnage des films). La réponse en énergie des EBT3 étant similaire pour un étalonnage en kerma dans l'air et en dose dans l'eau, les courbes d'étalonnage des films en dose dans l'eau peuvent être utilisées pour évaluer la sous-estimation de la dose en raison de cette dépendance en énergie. Cette sous-estimation est évaluée à environ 10% indiquant que dans les configurations de nos expériences, la mesure est supérieure au calcul du TPS avec l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* d'approximativement 10%-15%. [Aspradakis et al. 2003] indiquent que dans la région des isodoses inférieures à 20% et jusqu'à une demi-taille de champ hors des limites géométriques du champ carré sans accessoires, le calcul de dose de leur TPS avec l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* est en moyenne supérieur à la mesure par CI, avec une moyenne des écarts sur l'ensemble des configurations de champs carrés ouverts (toutes les tailles de champ carrés et toutes les énergies) de 2,4% en moyenne (écart-type de 1,3%). Les données ne sont malheureusement pas suffisamment détaillées pour savoir les résultats obtenus avec la configuration proche de celle de notre étude en termes d'énergie et de taille de champ.

Dans la littérature, les deux principales publications comparant des doses calculées par un TPS commercial à des doses mesurées et/ou calculées par simulation Monte Carlo spécifiquement dans le hors champ « proche » sont celles de [Howell et al. 2010] et [Joosten et al. 2011]. Un résumé de leurs outils et conditions de simulation numérique (TPS et algorithme) et de mesure (accélérateur, caractéristiques des faisceaux, milieu de mesure et dosimètre) est reporté dans le Tableau 28.

Dans les travaux de [Joosten et al. 2011], des configurations expérimentales simples ont été simulées afin de pouvoir étudier l'influence de paramètres tels que la taille et la forme du champ et la présence d'un filtre en coin. Une synthèse de leurs résultats est présentée dans le Tableau 29. Ces écarts sont des écarts relatifs du calcul par rapport à la mesure. Les écarts entre le calcul du TPS et les mesures par chambre d'ionisation sont particulièrement importants pour de petites tailles de champ et en présence d'un filtre en coin. La tendance à la sur-réponse ou à la sous-réponse du calcul par rapport à la mesure dépend de la configuration. La configuration avec le faisceau ouvert de 6 MV de 10x10 cm² avec des mesures selon la *Cross-Line* est la plus proche de la configuration simple utilisée dans ce chapitre (faisceau ouvert de 4 MV de 8x8 cm² avec des profils selon la *Cross-Line*, i.e. gauche-droite correspondant à l'axe X dans le système de coordonnées IEC). Pour cette configuration, la moyenne des différences absolues entre le calcul de dose du TPS et la mesure par CI pour des distances entre 2 cm et 9 cm par rapport à la bordure du champ est de 10%. Les écarts relatifs minimal et maximal entre le calcul et la mesure sont de -19% et +17%. Ces écarts semblent globalement cohérents écarts constatés dans ce chapitre avec les différents détecteurs.

Dans les travaux de [Howell et al. 2010], les mesures ont été effectuées dans des conditions proches de la clinique avec un faisceau de forme complexe (mantelet) simulant le traitement d'un lymphome de Hodgkin sur un fantôme anthropomorphe. De 3,75 cm à 11,25 cm, le calcul du TPS est inférieur à la mesure par TLD. Cette sous-estimation augmente en s'éloignant de la bordure du

Tableau 28. Détails des outils et des conditions de simulation numérique et de mesure pour l'étude de la dose hors champ dans les travaux de [Howell et al. 2010] et [Joosten et al. 2011].

	Howell et al. 2010	Joosten et al. 2011
Simulation Monte Carlo	Non	Oui
TPS	Eclipse v8.6 (Varian, Palo Alto, CA)	CMS XiO v4.6 (Elekta, UK)
Algorithme	AAA avec prise en compte des hétérogénéités	Convolution de kernel
Accélérateur	Varian Clinac 2100	Siemens Primus
Faisceaux	6 MV Champ en forme de mantelet avec 2 faisceaux, un antéro-postérieur et un postérieur-antéro	6 MV Champ carré ouvert et champ rectangulaire avec filtre en coin Conformation par les mâchoires hautes et par le MLC (collimateur multi-lame)
Milieu de mesure et /ou de calcul	Fantôme anthropomorphe ATOM	Cuve à eau
Dosimètre	Dosimètres thermoluminescents TLD-100, LiF, poudre en capsule	Chambre d'ionisation de 0,13 cm ³

Tableau 29. Écarts relatifs entre le calcul (du TPS ou de la simulation Monte Carlo) et la mesure pour la région du hors champ correspondant aux dix premiers centimètres après la bordure du champ, dans les travaux de [Joosten et al. 2011]. En dehors des crochets, moyenne des différences absolues pour chacune des tailles de champ et chacune des directions (IL = *In Line*, soit tête-pied ; CL = *Cross-Line*, soit gauche-droite). Entre crochets, le minimum et le maximum des différences relatives du calcul par rapport à la mesure.

Direction	Open fields					
	5 × 5		10 × 10		20 × 20	
	IL	CL	IL	CL	IL	CL
TPS	78 [-6, 179]	35 [-3, 75]	21 [-12, 49]	10 [-19, 17]	8 [-26, 7]	18 [-31, -6]
MC	14 [-20, -9]	6 [-12, 1]	5 [-9, -1]	4 [-7, 0]	5 [-7, -2]	5 [-9, -2]
Lehman <i>et al</i>	-	-	[-7, -17] ^a		-	-

Direction	Wedge field (60°) 10 × 20		
	Toe	Heel	Flat
	TPS	15 [-33, 7]	57 [-73, -42]
MC	2 [-3, 4]	2 [-3, 5]	3 [0, 13]

^a Data points were located at 8 cm, 10 cm and 14 cm from the central axis.

champ d'irradiation et varie de 28% (écart-type de 17%) à 55% (écart-type de 23%) entre 3,75 cm et 11,25 cm par rapport à la bordure du champ (direction *In-Line*, équivalente à la direction tête-pied), où l'écart-type correspond à la dispersion des écarts entre la mesure et le calcul pour

différentes profondeurs (à une même distance par rapport à la bordure du champ). En moyenne, les écarts sont donc de 40% en considérant l'ensemble des distances par rapport à la bordure du champ. La prise en compte de la réponse en énergie des TLD n'est pas explicitée. Une partie de ces écarts est donc probablement attribuable à une sur-réponse des TLD aux énergies de l'ordre de la centaine de keV dans le hors champ « proche » [Scarboro et al. 2011].

Afin de pouvoir s'approcher d'une balistique de configuration clinique d'irradiation du sein gauche, une étude dite en « configuration complexe » a également été réalisée.

V. CONFIGURATION COMPLEXE : DOSIMÉTRIE DANS UN FANTÔME PHYSIQUE ANTHROPOMORPHE AVEC HÉTÉROGÉNÉITÉS

La configuration dite « complexe » repose sur l'irradiation d'un fantôme anthropomorphe avec hétérogénéités par des faisceaux tangentiels en photon de 4 MV avec des filtres coin. Bien que les expériences aient été réalisées avec les 2 tailles de sein, seuls les résultats avec les seins *Small* seront présentés, ceux avec les seins *Medium* étant similaires. Pour les mêmes raisons que précédemment, le choix des films radiochromiques s'est porté sur les EBT3. Après l'étude du III.2, un léger angle par rapport à l'irradiation par la tranche a été introduit par précaution lors de l'irradiation du fantôme anthropomorphe.

V.1. Méthode

Dans le fantôme anthropomorphe ATOM, quatre positions entre deux tranches de fantôme (17-18, 18-19, 19-20, 20-21) ont fait l'objet de mesures par films (Figure 50). Des films EBT3 (lot E) ont été coupés selon la forme des tranches d'intérêt (Figure 66). Les prothèses de sein étant d'un seul bloc, aucun film n'était présent à l'intérieur de celles-ci.



Figure 66. Tranche 19-20 du fantôme anthropomorphe ATOM (à gauche). Film EBT3 découpé selon le contour du fantôme à la tranche 19-20 (au centre) et placé dans le fantôme (à droite).

Afin de faciliter le recalage rigide manuel dans le logiciel OmniPro entre les données obtenues par la mesure et par le calcul, des repères ont été placés sur les films avant irradiation : le dessin du contour de la moelle osseuse et la découpe du film au niveau des tiges en plastique assurant l'emboîtement des tranches du fantôme (Figure 66).

Comme pour la configuration dite « simple », la planification du traitement a été réalisée à l'aide du TPS. À partir du scanner CT du fantôme anthropomorphe réalisé en position de traitement, diverses structures comme le contour externe du fantôme, le sein gauche, les poumons et la région du cœur ont été segmentés. Ensuite, la balistique de la radiothérapie du sein gauche et la dosimétrie ont été réalisées avec l'aide de dosimétristes. Plusieurs faisceaux ont été simulés : des faisceaux tangentiels internes (TGI) et des faisceaux tangentiels externes (TGE). Chaque incidence a été pondérée par des faisceaux avec filtre en coin dynamique pour homogénéiser la dose. Seul le plan de traitement avec les seins *Small* est présenté ici dans le Tableau 30 et la Figure 67.

Tableau 30. Caractéristiques de la balistique pour l'irradiation du fantôme anthropomorphe avec les seins *Small*. DSP = Distance Source-Point d'entrée ; Coll = Collimateur.

	Contribution à la dose prescrite à l'isocentre (%)	DSP (mm)	Rotation (degrés)		Ouverture des mâchoires (mm)				Filtre
			Bras	Coll	X1	X2	Y1	Y2	
TGI	40%	927,4	308	90	-86	82,5	-51	38,5	Non
TGI filtre	10%	927,4	308	0	-38,5	51	-86	82,5	15°
TGE	25%	923	132	0	-51	38,5	-86	82,5	Non
TGE filtre	25%	923	132	90	-86	82,5	-38,5	51	15°

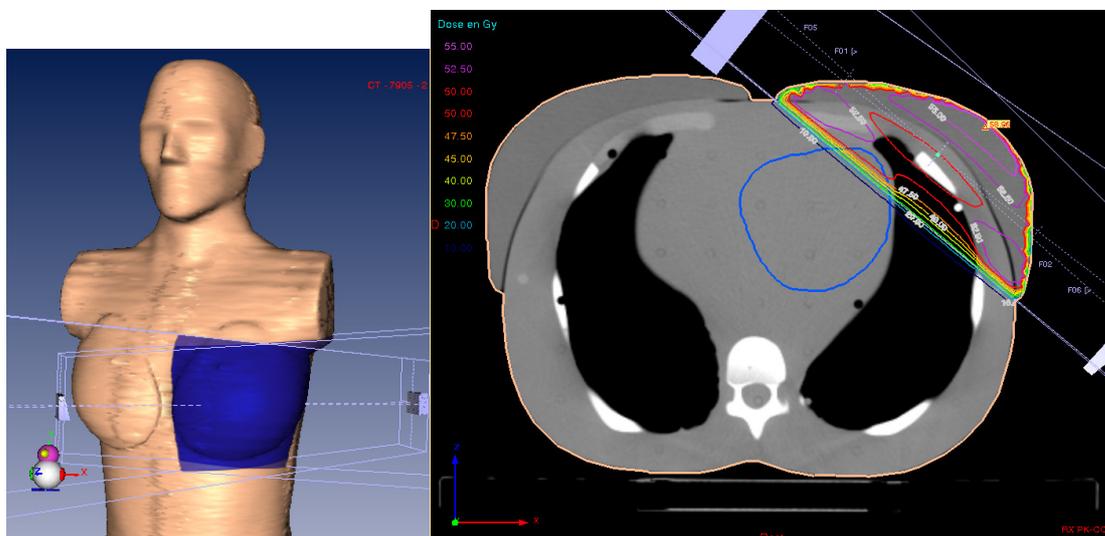


Figure 67. Aperçu de la dosimétrie résultante du plan de traitement avec le TPS pour le fantôme anthropomorphe avec les seins *Small*

Classiquement, une radiothérapie du sein correspond à une prescription de 50 Gy à l'isocentre par les faisceaux tangentiels. Cependant, afin que la gamme de dose dans la région d'intérêt (pénombre ou hors champ) soit comprise entre 0,5 Gy et 4,0 Gy (gamme d'étalonnage des films), le nombre d'UM par faisceau a été ajusté. Deux expériences ont été réalisées pour avoir cette gamme de dose

dans les deux régions d'intérêt. Pour l'étude dans la région de la pénombre, la dose prescrite à l'isocentre était de 3,8 Gy. Pour l'étude dans la région du hors champ, la dose prescrite à l'isocentre était de 34 Gy. Pour ces deux expériences, la contribution relative de chaque faisceau à la dose à l'isocentre a été maintenue constante quelle que soit la dose prescrite. La dosimétrie calculée avec une maille de 2x2x2 mm³ a été récupérée sous la forme d'un fichier DICOM (RT Dose) et comparée à la dosimétrie mesurée avec les films radiochromiques EBT3 à l'aide d'OmniPro et de MatLab. Les écarts relatifs entre les doses mesurées et les doses calculées en chaque point ont été cartographiés.

V.2. Résultats

Seules une anatomie (seins *Small*) et une tranche (tranche 19-20) sont commentées ici. Les résultats de la tranche 17-18 de l'anatomie (seins *Small*) sont présentés en Annexe 5C.

V.2.a. Dans le champ et dans la pénombre

La Figure 69 montre les isodoses calculées et mesurées de la tranche 19-20 avec les seins *Small* dans la région allant du champ d'irradiation à la pénombre. Les isodoses représentées sont des isodoses relatives à la dose à l'isocentre (3,8 Gy). Des écarts entre la mesure et le calcul de la dose sont constatés même au sein du champ d'irradiation au vue de l'isodose 100%.

La cartographie des écarts de la mesure par rapport au calcul de la dose est représentée à la Figure 70 (colonne de gauche). Dans le champ d'irradiation, la mesure est inférieure au calcul de la dose jusqu'à 15%. Dans la région de la pénombre, la mesure est supérieure au calcul de la dose avec une amplitude dépendant de la profondeur. Cette sur-réponse de la mesure par rapport au calcul va jusqu'à environ 170%, cependant les écarts de plus de 100% ne concernent qu'une vingtaine de pixels de la pénombre du côté de l'entrée du faisceau interne (TGI). Du côté de l'entrée du faisceau externe (TGE), la sur-réponse de la mesure par rapport au calcul n'excède pas 60% tout comme la pénombre sur l'axe « médian » du sein.

Faisant l'hypothèse d'une influence des films sur l'évaluation de la dose en raison d'une irradiation quasiment par la tranche (cf III.2.b) et de la présence du film dans la région du poumon, la présence d'une hétérogénéité de la forme d'un film et de l'épaisseur d'une coupe (2,5 mm) a été simulée dans le fantôme anthropomorphe pour le calcul de la dose par le TPS (Figure 68). Le film ayant en réalité une épaisseur de 278 μm et une densité électronique de 1,25, une densité électronique de 1,03 (en raison de la pondération par l'épaisseur de coupe) lui a été affectée en première approximation pour le prendre en compte comme hétérogénéité, à défaut d'avoir scanné le fantôme avec des films entre les tranches.

La diminution des écarts entre la mesure et le calcul de la dose (Figure 70) dans le champ montre qu'une partie des écarts dosimétriques est attribuable à la présence du film, en particulier dans la région du poumon du fantôme anthropomorphe. En présence du film, la région dans le champ du côté de l'entrée du faisceau externe présente des écarts compris entre 5% et 10%. Dans la région de la bordure de champ, les écarts demeurent inchangés, excepté au niveau de l'hétérogénéité poumon où les écarts sont accrus, passant de 0%-40% à 40%-70%.

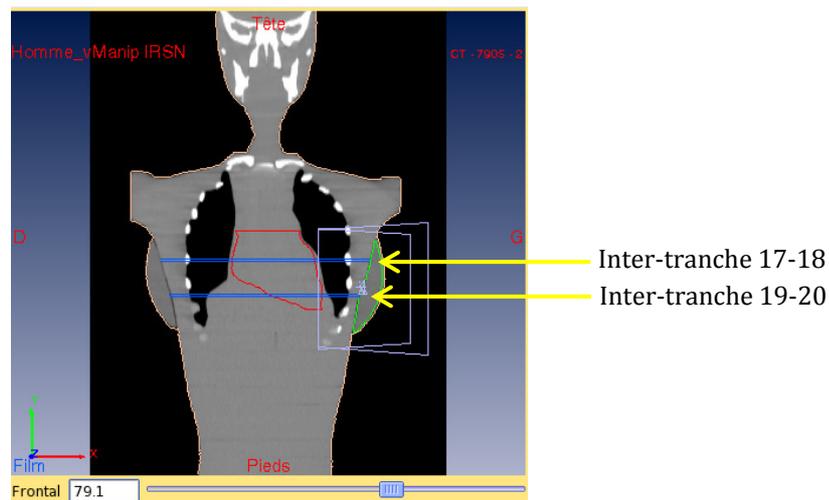


Figure 68. Illustration de la position des films simulés (en bleu) dans l'imagerie scanner du fantôme anthropomorphe ATOM au sein du TPS.

V.2.b. Hors champ “proche”

La Figure 71 montre les isodoses calculées et mesurées de l'inter-tranche 19-20 avec les seins *Small* dans la région hors champ. Les isodoses représentées sont des isodoses relatives à la dose à l'isocentre (34 Gy). La mesure est inférieure au calcul de la dose dans la région allant de l'isodose 14% à l'isodose 3%. Au niveau de l'isodose 2%, la mesure est inférieure au calcul de la dose du côté du faisceau interne (TGI) tandis qu'elle est supérieure au calcul de la dose du côté du faisceau externe (TGE).

La cartographie des écarts relatifs entre la mesure et le calcul de la dose, sans et avec la simulation du film dans le TPS, est représentée à la Figure 72. Dans le hors champ à proximité de la pénombre, la mesure est inférieure au calcul de la dose avec des écarts avoisinant au maximum les 60%-70%. Puis en s'éloignant de la pénombre selon l'axe « médian » du sein, la sous-réponse de la mesure par rapport au calcul diminue jusqu'à des valeurs comprises entre 20% et 35%. Par ailleurs, on constate que ces sous-réponses sont un peu plus importantes dans le hors champ à proximité de l'entrée des faisceaux que vers l'axe « médian », en particulier pour le faisceau interne. Dans le hors champ avoisinant l'isodose 2% du côté du faisceau externe, la mesure est supérieure au calcul de la dose avec des écarts allant jusqu'à 60% du côté du faisceau externe. Seule la région du poumon présente des écarts relatifs entre la mesure et le calcul différents selon que le film est pris en compte ou non dans la simulation avec le TPS.

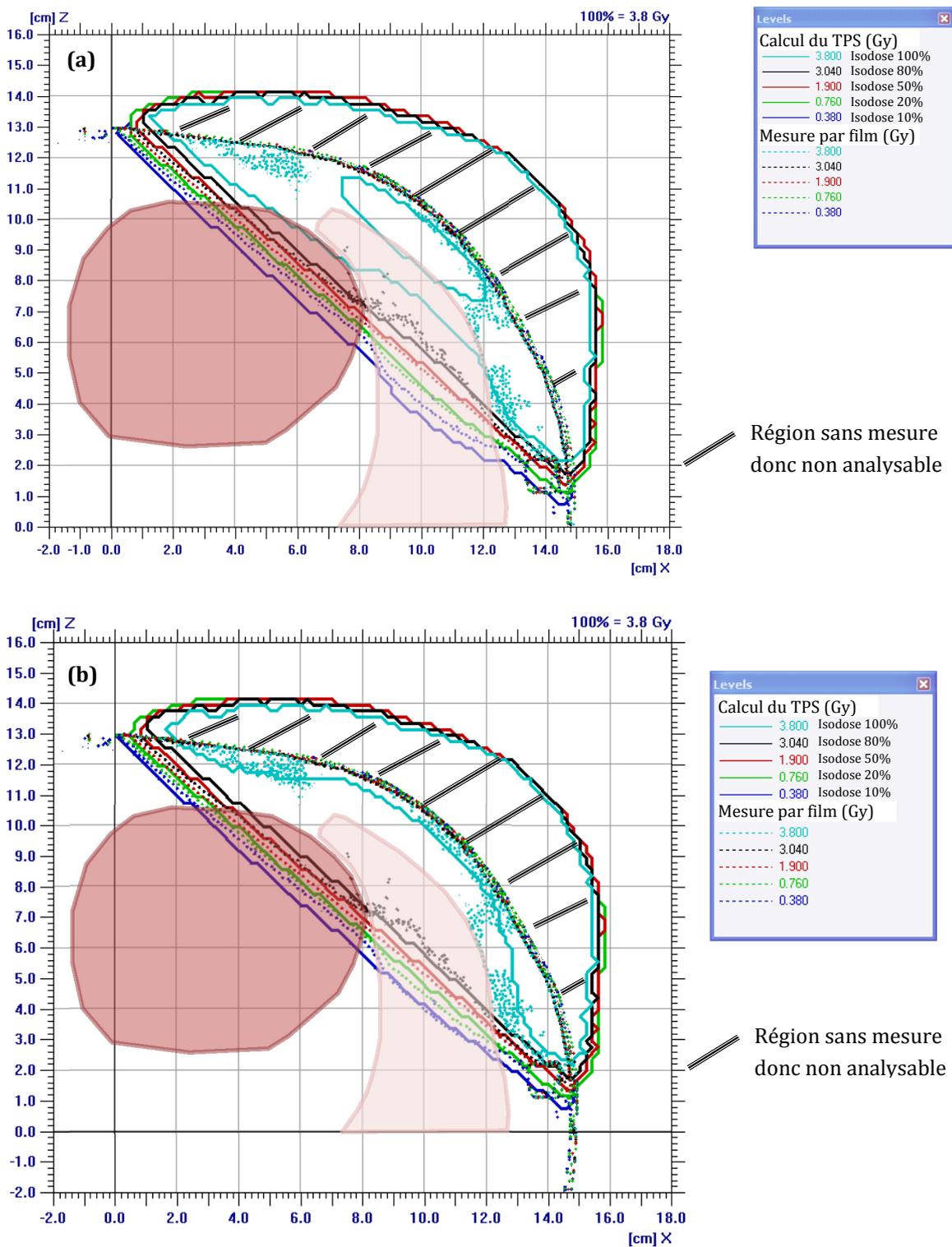


Figure 69. Cartographie de la dose pour l'inter-tranche 19-20 du fantôme anthropomorphe avec les seins *Small* dans la région de la pénombre pour la mesure (en pointillé) et le calcul du TPS (ligne pleine) sans (a) et avec (b) la simulation du film dans le TPS. Cœur et poumon gauche sont représentés par transparence en rouge et en rose respectivement.

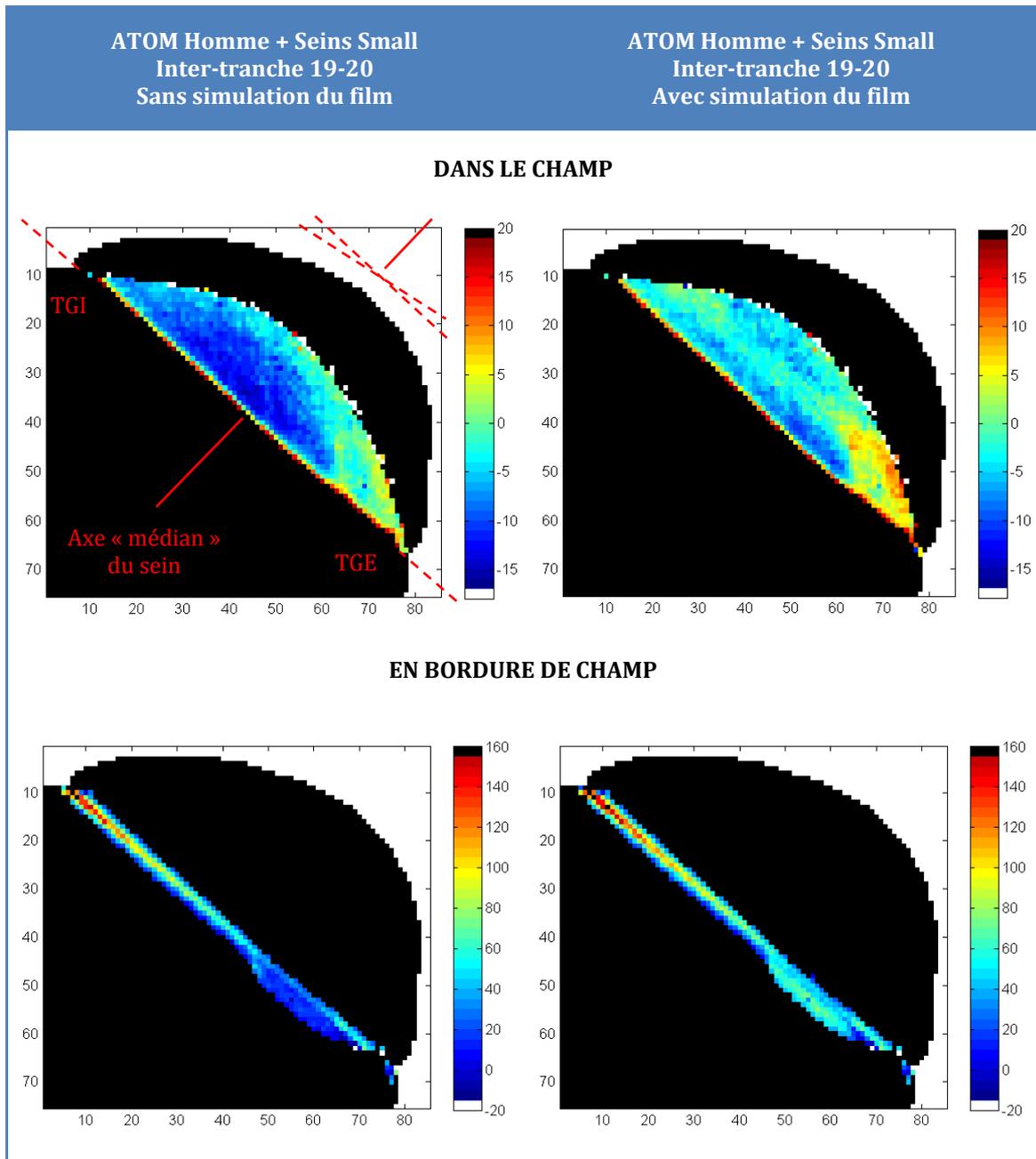


Figure 70. Cartographie des écarts relatifs (en %) entre la mesure et le calcul de dose du TPS (avec le calcul en référence) pour l'inter-tranche 19-20 du fantôme anthropomorphe avec les seins *Small* dans le champ et en bordure de champ, sans et avec la simulation du film dans le TPS. Les échelles diffèrent selon que l'on soit dans le champ ou en bordure de champ.

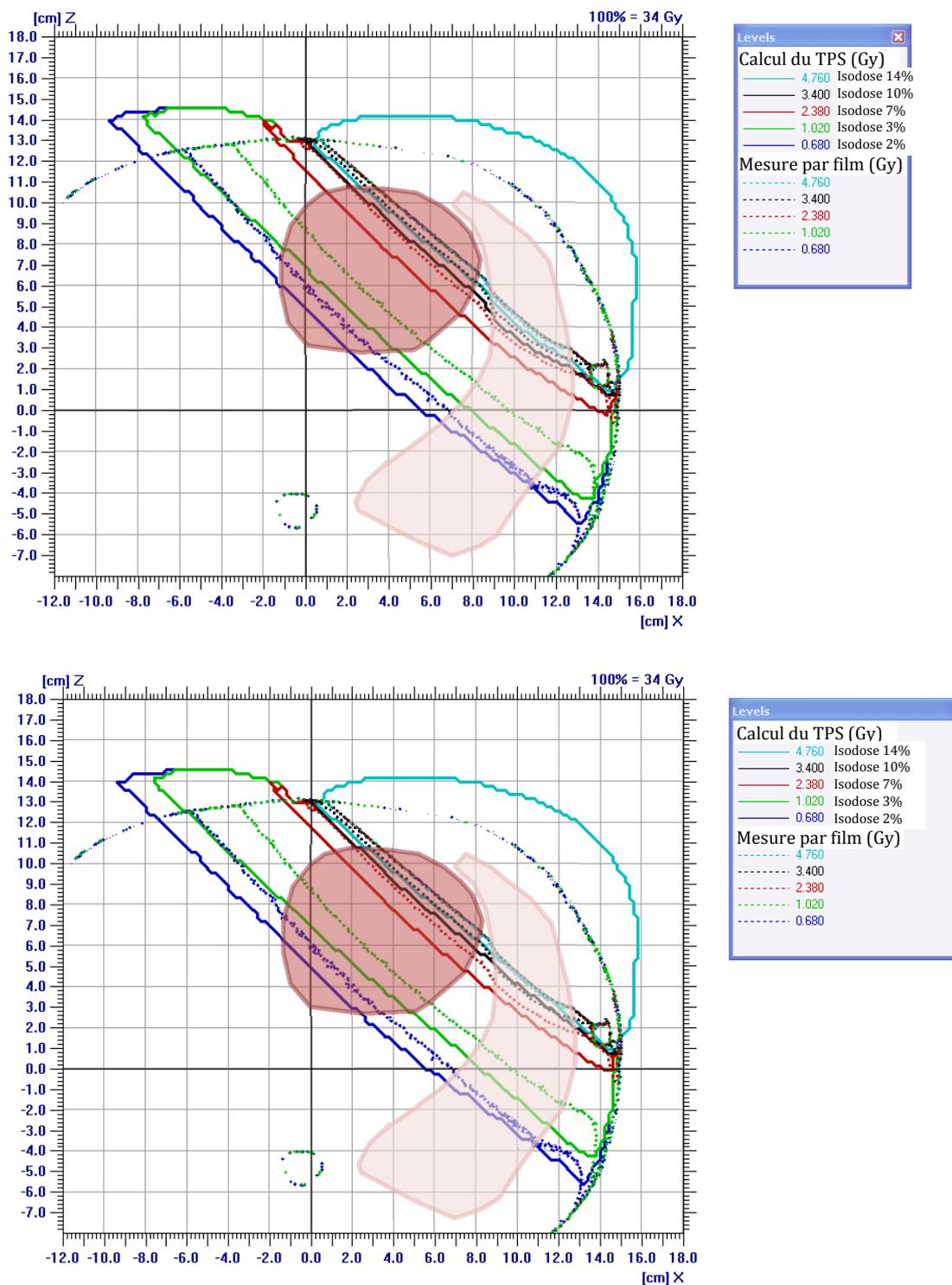


Figure 71. Cartographie de la dose pour l'inter-tranche 19-20 du fantôme anthropomorphe avec les seins *Small* dans la région du hors champ « proche » pour la mesure (en pointillé) et le calcul du TPS (ligne pleine), sans (a) et avec (b) la simulation du film dans le TPS. Cœur et poumon gauche sont représentés par transparence en rouge et en rose respectivement.

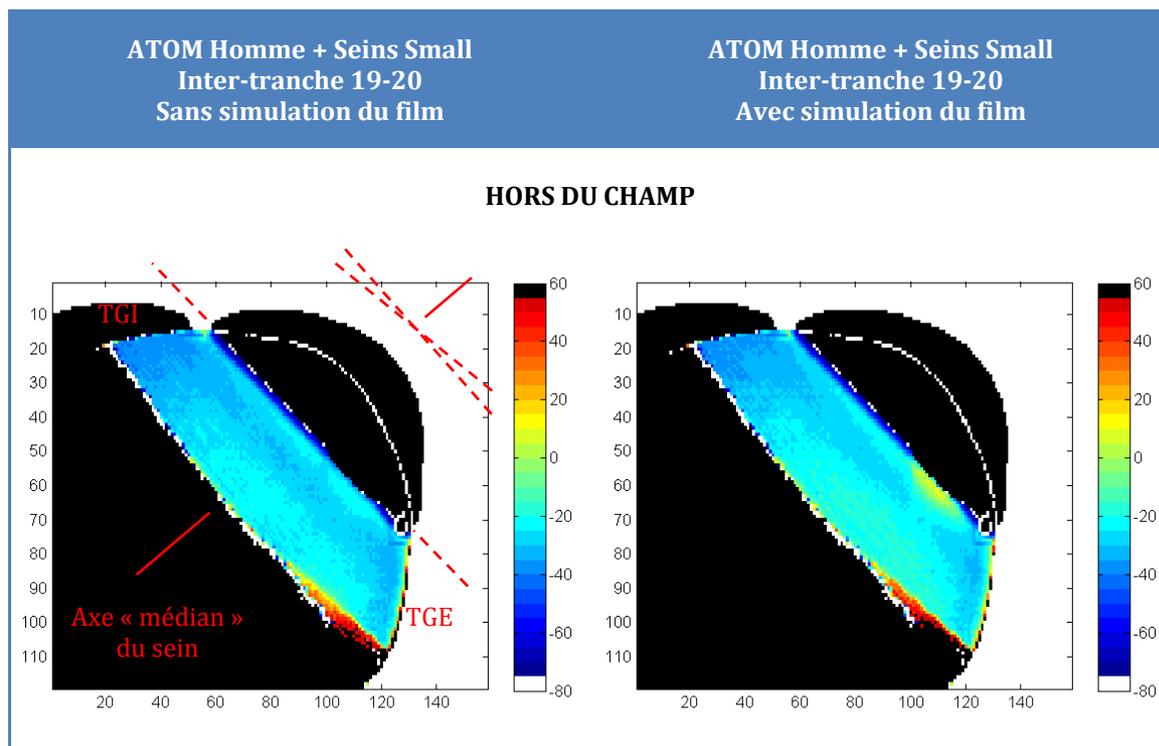


Figure 72. Cartographie des écarts relatifs (en %) entre la mesure et le calcul de dose du TPS (avec le calcul en référence) pour l'inter-tranche 19-20 du fantôme anthropomorphe avec les seins *Small* dans la région du hors champ « proche », sans et avec la simulation du film dans le TPS. L'échelle est différente de celles dans le champ et en bordure de champ.

VI. 3. Discussion

Que ce soit dans la configuration simple ou dans la configuration complexe, des écarts en dose importants sont observés entre la mesure par les films radiochromiques EBT3 et le calcul du TPS ISOgray dans la région de la pénombre et dans la région du hors champ « proche », et suivent approximativement la même tendance (à la fois avec et sans la simulation du film dans le TPS).

Dans la région de la pénombre, la mesure par film est supérieure au calcul de dose pour l'inter-tranche 19-20 du fantôme anthropomorphe avec les seins *Small* (écart relatif supérieur à +100% ; Figure 72) tandis qu'elle est inférieure au calcul de dose pour l'inter-tranche 17-18 (écart relatif jusqu'à environ -60% ; Annexe 5E). Les résultats pour les quatre inter-tranches successifs (17-18, 18-19, 19-20 et 20-21) indiquent que la mesure est fortement inférieure au calcul (inter-tranches 17-18 et 18-19) puis fortement supérieure au calcul (inter-tranches 19-20 et 20-21). La direction allant de l'inter-tranche 17-18 vers l'inter-tranche 20-21 correspond à la direction du gradient du filtre en coin du faisceau tangentiel interne. L'inversion des écarts entre la mesure et le calcul de dose en fonction de l'inter-tranche pourrait donc être attribuable à la configuration du filtre en coin. Malgré un spectre en énergie inconnu dans la région de la pénombre, la réponse en énergie des films (III.1) ne peut expliquer l'existence d'écarts aussi importants entre la mesure et le calcul. Ces écarts de dose sont donc probablement dus, en grande partie, à la prise en compte du filtre en coin dynamique et à la modélisation de la source sous-jacente à l'algorithme du point kernel.

Au niveau de la transition entre la pénombre et le hors champ pour l'inter-tranche 19-20 du fantôme anthropomorphe, la mesure est inférieure au calcul jusqu'à près de 70% puis ces écarts diminuent rapidement en s'éloignant de la bordure du champ pour avoisiner les 20% à 40%. Dans la configuration simple, la mesure est inférieure au calcul jusqu'à près de 20% au niveau de la transition entre la pénombre et le hors champ à 10 cm de profondeur puis elle est quasiment égale au calcul dans les 4 premiers centimètres après la bordure du champ avant d'être à nouveau inférieure jusqu'à près de 20% dans les 4 cm suivants. Les résultats entre la configuration simple et la configuration complexe ne sont donc que partiellement cohérents. Des expériences avec un degré de complexité intermédiaire (e.g. irradiation des films perpendiculairement à la tranche, avec une obliquité de surface et avec/sans filtre en coin) seraient nécessaires pour déterminer l'origine des différences.

Hors du champ, le spectre en énergie ne présente probablement pas une énergie la plus probable inférieure à 100 keV. L'étude de la dépendance en énergie des films radiochromiques EBT3 (III.1) suggère que leur réponse en énergie pourrait expliquer une partie des écarts dosimétriques entre mesure et calcul dans le hors champ en fonction du spectre en énergie des photons dans cette région. Dans le cas extrême où l'énergie moyenne serait proche de 100 keV, la dépendance en énergie serait au maximum responsable de 10% de l'écart entre la mesure et le calcul de dose.

Une autre approche de l'évaluation des doses hors champ présentée dans la littérature repose sur des simulations Monte Carlo [Kry et al. 2006, Bednarz et al. 2009, Joosten et al. 2011, Bessières 2013]. [Joosten et al. 2011] ont modélisé un accélérateur pour effectuer de la dosimétrie hors champ par simulations Monte Carlo. Grâce aux faibles écarts entre la simulation Monte Carlo et la mesure par chambre d'ionisation dans le champ et hors du champ, la modélisation a été considérée comme validée. Le calcul du TPS a été comparé au calcul Monte Carlo pour une configuration expérimentale proche de la clinique [Joosten et al. 2013]. Trois plans de traitements (champs rectangulaires ouverts, champs conformationnels avec filtres en coin et des champs avec modulation d'intensité) ont été simulés sur l'examen scanner corps entier d'une patiente traitée pour un cancer du sein après une mastectomie. La dose moyenne au cœur évaluée avec le TPS est de 10% inférieure à celle évaluée par Monte Carlo dans le cas des faisceaux conformationnels avec filtres en coin. L'évaluation de cet écart pour plusieurs anatomies cardiovasculaire serait intéressante afin d'estimer la variabilité inter-morphologie de ces écarts et son impact sur l'évaluation des risques d'atteintes cardiovasculaires en fonction de la dose moyenne au cœur.

Cependant, les simulations Monte Carlo sont elles-mêmes sujettes à des incertitudes. Ces simulations nécessitent une connaissance détaillée de la géométrie [Joosten et al. 2011] et de la composition atomique des matériaux constituant la tête de l'accélérateur linéaire d'intérêt et doivent être ajustées sur des mesures, généralement effectuées dans le champ. L'adéquation entre des mesures hors du champ et la simulation Monte Carlo ajustée sur des mesures dans le champ ne suffit pas à considérer que le modèle fournit des doses « vraies » hors champ en raison de la dépendance en énergie des détecteurs.

CONCLUSION

L'estimation précise de la dose hors champ est un défi en raison de l'absence de détecteur de référence dans ces conditions. Aucun détecteur n'est idéal pour la dosimétrie hors champ en raison principalement de leur dépendance en énergie.

Après une évaluation de la dépendance en énergie des films radiochromiques, ce chapitre permet de raisonnablement affirmer que les écarts entre la mesure par film et le calcul du TPS avec l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* reflète des écarts significatifs entre le calcul et la dose « vraie ». Ces écarts sont cependant à pondérer vis-à-vis de leur impact clinique.

Au niveau de la bordure du champ, les écarts relatifs entre la mesure et le calcul sont variables selon la configuration (configuration simple versus configuration complexe, variabilité inter-tranche en configuration complexe). Étant donné les niveaux de dose dans la pénombre (classiquement entre 10 Gy et 40 Gy pour une RT du sein), ces écarts peuvent être significatifs d'un point de vue clinique puisqu'ils semblent pouvoir dépasser quelques dizaines de pour cent. L'aspect filiforme de faible volume des artères coronaires rend donc la dosimétrie à ces structures très sensible aux incertitudes de calcul dans la pénombre. Cependant, ces incertitudes de calcul seraient à mettre en regard des incertitudes liées au mouvement des artères coronaires.

Dans le hors champ, la mesure par film est inférieure au calcul du TPS de 20% à 40% avec la configuration proche de la clinique (configuration complexe). L'étude de la dépendance en énergie des films radiochromiques EBT3 permet d'estimer à 10% maximum la partie de ces écarts due à cette réponse en énergie. Les écarts entre la dose « vraie » et le calcul de dose du TPS semblent donc d'environ 10% à 30%. Étant donné la gamme des doses (doses inférieures à 10% de la dose prescrite à l'isocentre hors du champ), l'impact clinique d'une telle différence n'est probablement pas critique pour l'évaluation des risques d'atteintes coronariennes dans l'hypothèse où ce sont les fortes doses (au-delà de quelques Gray) qui s'avèreraient les plus cardiotoxiques.

Par ailleurs, la particularité de la dosimétrie aux coronaires provient de la position de ces vaisseaux quasiment à l'interface entre le poumon et les tissus mous. En effet, les algorithmes de calcul de la dose des TPS manquent parfois d'exactitude au niveau des interfaces en raison de la présence d'une région de mise en équilibre électronique. D'après des travaux antérieurs de l'IRSN [Chenaf 2010], l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* est l'algorithme du TPS qui présente la meilleure modélisation de la dose à l'interface air-eau ; cependant il surestime tout de même les doses au niveau de l'interface. Étant donné les différences de gestion des déséquilibres électroniques par les différents algorithmes de calcul de dose du TPS, il est nécessaire de tenir compte de l'algorithme choisi pour les reconstructions dosimétriques aux artères coronaires avant de comparer des études.

CONCLUSION

GENERALE

Ce serait cependant une belle chose à laquelle je n'ose croire, que de passer la vie l'un près de l'autre, hypnotisés dans nos rêves : votre rêve patriotique, notre rêve humanitaire et notre rêve scientifique

Lettre de Pierre à Marie Curie le 10 août 1894

Les atteintes cardiovasculaires sont à présent reconnues comme des effets secondaires majeurs des traitements anti-cancer [NCRP 170]. La littérature présente de nombreuses études épidémiologiques sur les risques d'atteintes cardiovasculaires, en particulier chez les patients ayant reçu une radiothérapie au niveau de la sphère thoracique (cancer du sein et lymphome de Hodgkin médiastinal). La manifestation tardive de ces atteintes cardiovasculaires, la diversité des structures cardiovasculaires susceptibles d'être atteintes ainsi que la potentialisation du risque par divers facteurs de risque compliquent la détermination de la relation entre la dose de rayonnement et l'effet.

Reconstructions dosimétriques cardiovasculaires : le potentiel des fantômes numériques hybrides

Parmi les atteintes cardiovasculaires, les sténoses coronariennes font partie des atteintes irréversibles et potentiellement sévères préoccupant la communauté scientifique. L'évaluation des doses au niveau de ces vaisseaux lors d'une radiothérapie est donc importante, en particulier en raison de leur présence dans un fort gradient de dose. Cependant, la visualisation de ces vaisseaux n'est pas possible avec les imageries scanographiques utilisées pour la planification de la radiothérapie, et encore moins avec les radiographies des dossiers de patients anciens. Par conséquent, les études de la relation dose-effet reposant sur des reconstructions dosimétriques à partir de dossiers anciens [Carr et al. 2005, Mulrooney et al. 2009, Gagliardi et al. 2010, Tukenova et al. 2010, Darby et al. 2013] effectuent des approximations anatomiques et utilisent généralement la dose moyenne au cœur comme substitut à la dose aux sous-structures cardiovasculaires d'intérêt. Dans la littérature, deux méthodes de reconstructions dosimétriques sont utilisées : l'utilisation de fantômes numériques à géométrie simple [Shamsaldin et al. 1998, Tukenova et al. 2010] et l'utilisation d'un scanner de radiothérapie représentatif [Taylor et al. 2007, Darby et al. 2013, Vordermark et al. 2006]. La première méthode a pour avantage de pouvoir adapter les dimensions du fantôme aux données disponibles dans les dossiers patients mais elle a pour inconvénient de manquer de réalisme anatomique. La seconde méthode a pour avantage d'utiliser une anatomie réaliste mais elle a pour inconvénient de ne pas tenir compte de la variabilité morphologique inter-patient.

C'est donc dans ce contexte que les fantômes numériques hybrides présentés comme anatomiquement réalistes et flexibles ont présenté un intérêt pour la réduction des incertitudes liées aux approximations morphologiques. Le chapitre 2 de cette thèse a présenté et validé une méthode d'insertion des fantômes numériques hybrides dans le système de planification de traitement. L'insertion d'un modèle de cœur détaillé dans les fantômes numériques hybrides a mis en évidence des différences significatives entre une dosimétrie au cœur entier et une dosimétrie aux artères coronaires en raison du fort gradient de dose dans la région cardiovasculaire. Pour les reconstructions dosimétriques rétrospectives, une bibliothèque de fantômes numériques hybrides avec des variations anatomiques représentatives de celles observables dans la population et pouvant être déformés en fonction des données anatomiques 2D disponibles dans le dossier des patients est une alternative intéressante aux méthodes utilisées jusqu'à présent dans la littérature. Le développement d'outils d'automatisation des déformations des fantômes pourrait être bénéfique pour une plus large utilisation de ces fantômes dans les reconstructions dosimétriques en radiothérapie externe, à l'exemple des travaux entrepris par [Ng et al. 2012].

Étude des corrélations entre les doses aux artères coronaires et les sténoses : les enseignements des études rétrospectives

Bien que les recommandations de recherche portent actuellement sur l'établissement d'une relation dose-effet pour des sous-structures cardiaques telles que le ventricule gauche et les artères coronaires, rares sont les études disposant des données requises tant du point de vue des données anatomiques que du point de vue de la connaissance des structures cardiovasculaires lésées. Le chapitre 3 de cette thèse relève donc ce défi en disposant à la fois d'une imagerie dédiée à la visualisation des artères coronaires (coroscanner) et le compte-rendu quant à la localisation des sténoses coronariennes pour des patients ayant eu une radiothérapie pour un lymphome de Hodgkin médiastinal. À notre connaissance, cette étude est la première réalisant une cartographie détaillée de la dose aux artères coronaires sans *a priori* anatomique et corrélant directement la dose reçue par les segments d'artères coronaires à la localisation des sténoses coronariennes. L'analyse de risque a mis en évidence un accroissement significatif du risque de sténose coronarienne avec la dose reçue par les segments de coronaires. Bien que l'effectif soit limité, cette étude montre qu'il est aujourd'hui envisageable de constituer des cohortes avec des données anatomiques 3D et présentant les signes d'une cardiotoxicité potentiellement radio-induite. Un suivi longitudinal et sur le long terme des patients recevant une radiothérapie de la sphère thoracique doit donc être mis en œuvre. Ce suivi nécessite l'étude conjointe des cofacteurs de risque comme la chimiothérapie et des facteurs conventionnels propres au patient (hypercholestérolémie, hypertension, etc). Des concertations pluridisciplinaires (chercheurs, cliniciens) sont nécessaires pour définir des recommandations quant aux modalités de mise en œuvre de ce suivi cardiovasculaire (type d'examen, fréquence, suivi de cofacteurs de risque particulier, etc) [Lancellotti et al. 2013] en fonction du coût et des installations d'imagerie disponibles. Du point de vue de la méthode, les fantômes numériques hybrides ne constituent pas une étape nécessaire pour la fusion des anatomies thoracique et cardiovasculaire si des logiciels de recalage d'images appropriés sont disponibles.

Les études ayant mis en évidence le rôle de la radiothérapie dans l'induction d'atteintes cardiovasculaires s'appuient sur d'anciens dossiers de patients traités par des protocoles de radiothérapie considérés aujourd'hui comme dépassés. En raison des efforts importants pour améliorer la conformation des faisceaux afin d'épargner les tissus sains, la communauté scientifique s'interroge quant à la cardiotoxicité des radiothérapies actuelles. Il est pour le moment trop tôt pour pouvoir se prononcer. Cependant, dans le cas du lymphome de Hodgkin médiastinal, des doses élevées au niveau du cœur et des artères coronaires semblent difficilement évitables en raison de la proximité de la tumeur vis-à-vis du système cardiovasculaire. Cela laisse penser que la cardiotoxicité de la radiothérapie reste une réalité pour cette population. C'est un problème d'autant plus important que la population concernée est généralement jeunes (enfants ou jeunes adultes). Par ailleurs, la diminution des doses moyennes au cœur n'est pas nécessairement corrélée à une diminution des doses au niveau des points chauds sur les artères coronaires. Ainsi, la modernisation des traitements peut avoir diminué la cardiotoxicité de la radiothérapie pour certaines structures cardiovasculaires, camouflant une cardiotoxicité persistante pour d'autres structures cardiovasculaires qui seraient par exemple plus sensibles à une dose ponctuelle élevée qu'à une dose moindre sur un volume plus important. La nécessité d'études tant rétrospectives que prospectives est donc toujours d'actualité. Plus particulièrement, la nécessité d'étudier les corrélations entre des doses à des sous-structures cardiovasculaires et des effets fait l'objet d'un

consensus international. Ces études ne peuvent s'affranchir d'études biologiques coûteuses pour tenir compte des cofacteurs de risques. Les études mécanistiques doivent également tenir compte de l'action synergique des faibles doses et des fortes doses dans la survenue d'infarctus du myocarde par la combinaison d'atteintes respectivement au niveau microvasculaire (capillaires) et macrovasculaire (artères coronaires) [Darby et al. 2010]. Par conséquent, seuls des projets conjoints entre plusieurs pays permettraient de mener à bien des études avec un tel degré de complexité tant du point de vue de l'acquisition des données que de l'analyse.

Incertitudes dosimétriques dues à la localisation par a priori anatomique des artères coronaires : un intérêt pour les études prospectives

Avec les dossiers de patients actuels, le scanner de radiothérapie employé lors de la planification de traitement permet de réduire les incertitudes lors des reconstructions des doses au cœur. Cependant, il n'est pas suffisant pour identifier la position des artères coronaires. En l'absence d'imagerie des artères coronaires, une approche pragmatique basée sur des *a priori* anatomiques permet de segmenter ces vaisseaux sur le scanner de radiothérapie. Cette approche ne tient pas concrètement compte de la variabilité inter-patient de la topologie des artères coronaires. Dans le chapitre 4 de cette thèse, le potentiel des fantômes numériques hybrides a été exploité afin de simuler diverses topologies réalistes d'artères coronaires dans une unique anatomie thoracique et d'évaluer la sensibilité des doses aux artères coronaires en fonction de leur topologie. Les résultats obtenus dans le cadre d'une simulation de radiothérapie du sein gauche (niveau de dose et variabilité), avec et sans le traitement de la chaîne mammaire, interne peuvent en soi constituer une justification quant à la nécessité d'une imagerie des artères coronaires pour une planification de traitement adaptée. Celle-ci pourrait être d'autant plus nécessaire si la stratégie thérapeutique inclut le traitement de la chaîne mammaire interne puisque dans ce cas, une topologie particulière a été identifiée comme susceptible de présenter des points chauds élevés sur le tronc commun ou l'artère inter-ventriculaire antérieure proximale. Bien que l'accès à un coroscaner du patient soit théoriquement l'idéal, l'acquisition systématique n'est en pratique pas envisageable pour de multiples raisons (coût, disponibilité de l'imageur, justification, etc). D'autres alternatives sont envisageables telles que l'injection d'un produit de contraste lors de l'acquisition du scanner de radiothérapie [Vennarini et al. 2013, Krueger et al. 2004] ou encore l'utilisation de modèles statistiques d'artères coronaires s'appuyant sur les contours du cœur entier [Broggio et al. n.d.]. Par ailleurs, une évaluation des incertitudes dosimétriques associées aux mouvements cardio-respiratoires est capitale puisque ces incertitudes pourraient s'avérer importantes en raison du faible volume et de l'aspect filiforme des artères coronaires se trouvant à l'intérieur ou à proximité de forts gradients de dose lors de radiothérapie de la sphère thoracique. Du point de vue de la méthode, le chapitre 4 montre l'une des perspectives prometteuses de l'utilisation des fantômes numériques hybrides, les études de sensibilité, en particulier en radiothérapie externe où la prise en compte des mouvements cardio-respiratoires et des modifications de l'anatomie du patient en cours de traitement [Söhn et al. 2005, Söhn et al. 2012].

Afin de diminuer les doses au cœur, diverses techniques et divers protocoles de radiothérapie ont été développés. Parmi les possibilités pour le cancer du sein figurent la radiothérapie en inspiration bloquée, la radiothérapie avec des patientes allongées sur le ventre sur une table dédiée au traitement de la glande mammaire, la radiothérapie avec des patientes positionnées en décubitus latéral, la radiothérapie avec une technique de champ dans le champ, la tomothérapie, la

radiothérapie avec une irradiation partielle accélérée ou encore la radiothérapie peropératoire. Pour le lymphome de Hodgkin médiastinal, les possibilités sont plus réduites en raison de la localisation de la masse tumorale directement dans la région médiastinale à proximité du cœur ; cependant, les radiothérapies par modulation d'intensité ou avec un *gating* respiratoire sont des options parfois envisagées. Lors du dernier congrès de l'ESTRO (*European Society for Radiotherapy and Oncology*) [ESTRO 2014], une stratégie thérapeutique basée sur la combinaison d'une radiothérapie externe et d'une radiothérapie interne a été présentée, notamment en vue de réduire les doses aux tissus sains associées principalement à la radiothérapie externe. Cette approche semble prometteuse. Un comparatif des doses reçues par les différentes structures cardiovasculaires, en particulier par les artères coronaires, avec ces différentes techniques de radiothérapie pourraient permettre d'évaluer leur potentiel cardiotoxique. L'utilisation d'une bibliothèque de fantômes numériques hybrides avec diverses morphologies thoraciques, divers volumes de cœur et diverses topologies de coronaires permettrait de faire varier les paramètres morphologiques un à un et probablement d'identifier des sous-groupes pour lesquels une technique donnée serait plus appropriée pour épargner le système cardiovasculaire. Cependant, la dose reçue par le cœur et les artères n'est pas nécessairement l'élément discriminant les techniques de traitement puisqu'il n'existe pas *un* cancer du sein mais *des* cancers du sein et que ces techniques ne sont probablement pas biologiquement équivalentes.

Des limites aux perspectives

L'insertion des fantômes numériques hybrides dans un système de planification de traitement a permis de bénéficier des outils de calcul de dose implémentés en clinique, adapté à la complexité d'une irradiation en radiothérapie. Cependant, le système de planification de traitement n'est pas un outil optimisé pour le calcul de la dose hors champ. Le chapitre 5 de cette thèse a donc comparé des mesures en bordure de champ et dans le hors champ proche aux calculs de dose du système de planification de traitement. D'un point de vue clinique, les écarts les plus critiques pour la dosimétrie aux artères coronaires sont situés en bordure de champ et sont de plusieurs dizaines de pour cent. La présence d'un fort gradient de dose nécessiterait de mettre en perspective les incertitudes de calcul de dose du TPS avec les incertitudes liées au mouvement des artères coronaires. Dans le hors champ proche, des écarts de quelques dizaines de pour cent sont probablement acceptables, étant donné le niveau de dose dans cette région.

Face à l'ensemble des défis de la dosimétrie cardiovasculaire, les techniques avancées de radiothérapie effectuant des traitements guidés en temps réel par l'imagerie par résonance magnétique semblent une option intéressante. Cette imagerie permettrait à la fois d'obtenir un meilleur contraste au sein des tissus mous, donc notamment du système cardiovasculaire, et de quantifier dans une certaine mesure l'amplitude des mouvements cardio-respiratoires du patient. Ainsi, l'évaluation des doses aux artères coronaires serait plus précise et permettrait une meilleure adaptation de la balistique de traitement en vue de diminuer les doses au cœur et aux artères coronaires lorsque la localisation de la tumeur offre cette possibilité.

ANNEXES

ANNEXE 1A – ACTION DES RAYONNEMENTS IONISANTS SUR LES TISSUS HUMAINS

Phase physique

La radiothérapie transcutanée repose classiquement sur des rayonnements photons ou électrons qui sont à l'origine d'ionisations et d'excitations au sein de la matière traversée. Dans le cas des photons et avec les énergies usuelles de la clinique (ordre du MeV), les interactions avec le patient se font principalement par effet Compton. Dans le cas des électrons, qu'ils soient « primaires » (i.e. issus des accélérateurs) ou « secondaires » (i.e. issus des interactions photons-matière préalables), la perte d'énergie des particules se fait par collision avec les électrons des atomes ou par freinage lors de l'interaction coulombienne avec les noyaux. L'absorption d'énergie par la matière se quantifie en Gray (Gy), 1 Gy étant équivalent à l'absorption d'un joule dans un kilogramme de matière.

Phase physico-chimique

Ces interactions sont à l'origine de lésions de l'ADN, induites de façon directe ou indirecte. En effet, l'énergie absorbée par le milieu engendre la rupture de liaisons covalentes (« radiolyse ») soit directement sur l'ADN soit sur des molécules du milieu dont l'H₂O, produisant des radicaux libres hautement réactifs qui altéreront l'ADN. Les atteintes de l'ADN peuvent se traduire par des pontages (ADN-ADN, ADN-protéine), des lésions de bases et de sucres, des cassures « simple brin » ou des cassures « double brin », ces dernières étant celles considérées comme principales responsables de la mort cellulaire.

Phase cellulaire

Les cellules possèdent des mécanismes de réparation permettant d'éviter dans une certaine mesure la mort cellulaire. Cependant si un trop grand nombre de lésions est accumulé ou si la lésion est trop importante, la cellule finira par mourir après quelques divisions cellulaires. Cette « mort différée » est qualifiée de « mort mitotique ». Les rayonnements ionisants sont aussi capables d'activer la « mort programmée » de la cellule, appelée « mort apoptotique », par activation de mécanismes fragmentant l'ADN. Par ailleurs, certaines réparations incorrectes de l'ADN conduiront à des mutations génétiques n'empêchant pas la duplication des cellules.

Ces atteintes radio-induites concernent tout autant les cellules tumorales que les cellules saines. L'efficacité de la radiothérapie repose donc sur un effet différentiel dans la réparation des lésions entre cellules tumorales et cellules saines. En effet, en fractionnant et étalant au cours du temps la dose totale à délivrer, les lésions sub-létales, i.e. celles létales en cas d'accumulation, ont le temps de se réparer et cela est plus rapide pour les cellules saines que pour les cellules tumorales. De plus, il est à noter que l'oxygénation des tissus accroît leur radiosensibilité. En délivrant la dose en plusieurs séances, les cellules tumorales bien oxygénées sont éliminées les premières, ce qui favorise l'oxygénation de celles hypoxiques, les rendant ainsi plus radiosensibles.

Phase tissulaire

Les tissus ne présentent pas la même radiorésistance selon la fréquence de division des cellules qui les composent. Les tissus à renouvellement rapide auront une réaction précoce aux lésions induites par les rayonnements tandis que les tissus à renouvellement lent auront une réaction tardive pouvant se compter en mois voire en années. De plus, les rayonnements n'impactent pas de façon identique les organes selon qu'ils ont un fonctionnement en « parallèle » ou en « série ». Un organe fonctionnant en « parallèle » (e.g. poumon, foie) tolérera plus facilement une dose élevée sur un volume restreint qu'un organe fonctionnant en « série » (e.g. moelle épinière, nerfs), grâce à une constitution en sous-entités indépendantes capables de compenser dans une certaine mesure celles dysfonctionnantes.

ANNEXE 1B – DESCRIPTION DES ACCÉLÉRATEURS LINÉAIRES MÉDICAUX

Les accélérateurs linéaires médicaux couramment utilisés en clinique génèrent soit des faisceaux d'électrons soit des faisceaux de photons. Leur principe est basé sur :

- *L'émission d'électrons par un canon à électrons* : Dans une ampoule sous vide, une cathode en tungstène émet des électrons par effet thermoélectronique. Une différence de potentiel entre la cathode et l'anode permet une pré-accélération des électrons.
- *L'accélération des électrons* : Des cavités de groupement assemblent les électrons par paquet à l'entrée de la section accélératrice. Une onde haute fréquence les accélère ensuite jusqu'en sortie de section accélératrice.
- *La déviation des électrons* : Des bobines focalisent le faisceau puis des électro-aimants le défléchissent en direction de la table de traitement sur laquelle repose le patient. Une fente en énergie filtre les électrons dont l'énergie ne correspond pas à celle requise.
- *La production et la conformation d'un faisceau soit en régime électron soit en régime photon* :
 - i. En régime électron, le faisceau d'électrons est élargi soit par l'utilisation de 2 diffuseurs successifs, le second homogénéisant le faisceau, soit par l'utilisation d'un système à balayage défléchissant les électrons selon deux directions particulières. Le faisceau est ensuite collimaté par les mâchoires dans la tête de l'accélérateur linéaire puis des applicateurs réduisent la diffusion des électrons.
 - ii. En régime photon, une cible de tungstène interposée dans le faisceau d'électron après la fente en énergie permet la production d'un spectre continu de photons par rayonnement de freinage. L'homogénéisation du faisceau est réalisée par l'insertion d'un cône égalisateur avant la collimation du faisceau par les mâchoires de l'accélérateur. Une collimation additionnelle peut être effectuée avec un collimateur multi-lames ou des caches en cerrobend (alliage de bismuth, de plomb, d'étain et de cadmium, avec un point de fusion bas aux alentours de 70°C) et des modificateurs de faisceaux peuvent être utilisés à l'exemple des filtres en coin dynamiques ou physiques.

ANNEXE 1C – ÉVOLUTION ET PROCÉDURES DE SIMULATION DE TRAITEMENT EN RADIOTHÉRAPIE

Le Tableau 1C1 indique les différentes étapes de la procédure de simulation de traitement ainsi que les outils utilisés, en fonction qu'il s'agisse d'un simulateur conventionnel ou d'un simulateur CT.

Tableau 1C1. Procédures et outils de simulation de traitement : simulateurs conventionnel et CT [Podgorsak et AIEA 2005].

SUMMARY OF THE CONVENTIONAL SIMULATION PROCEDURE FOR A TYPICAL PATIENT (SIX STEPS)

Step	Conventional simulation procedure
1	Determination of patient treatment position with fluoroscopy
2	Determination of beam geometry
3	Determination of field limits and isocentre
4	Acquisition of contour
5	Acquisition of BEV and set-up radiographs
6	Marking of patient

SUMMARY OF THE PROCEDURE FOR A TYPICAL PATIENT COMPUTED TOMOGRAPHY SIMULATION (NINE STEPS)

Step	CT simulation procedure
1	Determination of patient treatment position with pilot/scout films
2	Determination and marking of reference isocentre
3	Acquisition of CT data and transfer to virtual simulation workstation
4	Localization and contouring of targets and critical structures
5	Determination of treatment isocentre with respect to target and reference isocentre
6	Determination of beam geometry
7	Determination of field limits and shielding
8	Transfer of CT and beam data to the TPS
9	Acquisition of BEV and set-up DRRs

GOALS OF PATIENT TREATMENT SIMULATION, AND THE TOOLS AVAILABLE FOR ACHIEVING THE GOALS IN CONVENTIONAL AND COMPUTED TOMOGRAPHY SIMULATION

Goal of patient simulation	Conventional simulation	CT simulation
Treatment position	Fluoroscopy	Pilot/scout views
Identification of target volume	Bony landmarks	From CT data
Determination of beam geometry	Fluoroscopy	BEV/DRR
Shielding design	Bony landmarks	Conformal to target
Contour acquisition	Manual	From CT data

ANNEXE 1D – ALGORITHMES DANS LES SYSTÈMES DE PLANIFICATION DE TRAITEMENT

La mise en service (*commissioning*) d'un TPS commercial repose sur l'acquisition de données dosimétriques de base propres à chaque accélérateur linéaire, données nécessaires au paramétrage des algorithmes de calcul dosimétrique (Clarkson, point kernel avec *collapsed cone*, Monte Carlo électron). Parmi ces données dosimétriques de base figurent :

- Des rendements en profondeur et des profils correspondant à des courbes de doses relatives respectivement à différentes profondeurs de mesure et pour différentes distances source-axe, pour différentes tailles de champ, avec ou sans accessoires (filtre en coin, cache, collimateur multi-lames) et pour différentes distances source-surface.
- Des facteurs d'ouverture-collimateur (FOC) évaluant l'influence de la variation de la taille de champ sur la dose sur l'axe.
- Des facteurs de transmission évaluant l'atténuation attribuable aux différents accessoires insérables dans le champ.
- Le débit de dose : la dose par unité moniteur (UM) dans les conditions de référence définies par l'AIEA [AIEA TRS-398], permettant de déterminer les « temps » d'irradiation par l'attribution d'un nombre d'UM par faisceau et par séance de radiothérapie.

Les mesures du débit de référence (étalonnage du faisceau) sont effectuées dans une cuve à eau à l'aide d'une chambre d'ionisation dite « de référence », étalonnée au maximum tous les 3 ans par le Laboratoire National Henri Becquerel (LNHB) dans des conditions de référence définies par le protocole [AIEA TRS-398].

DOSE PRIMAIRE

Rayonnement ^{60}Co et faisceaux RX d'énergie inférieure à 6 MV

Le RTA est défini à une distance source-détecteur fixe pour une profondeur Z et une taille de champ C x C par la formule suivante :

$$RTA(Z, C \times C) = \frac{D_{GF}(Z, C \times C)}{D_{air}(Z, C \times C)}$$

Où $\left\{ \begin{array}{l} D_{GF} \text{ est la dose mesurée sur l'axe du faisceau à la profondeur } Z \text{ dans un grand fantôme d'eau, ce dernier permettant une prise en compte complète de la diffusion} \\ D_{air} \text{ est la dose mesurée sur l'axe du faisceau à la profondeur } Z \text{ dans l'air} \end{array} \right.$

Ainsi, en tendant vers une taille de champ nulle, on obtient l'atténuation du faisceau primaire : $RTA(Z, 0 \times 0)$. En fonction des conditions d'irradiation, un facteur correctif F est considéré afin de prendre en compte les variations du RTA dues aux variations de la fluence dans le champ avec les différents modificateurs de faisceau rencontrés par la composante primaire (cône égalisateur, mâchoires, collimateur multi-lame, cache). Au final, la dose due à la composante primaire du faisceau est définie par :

$$D_{primaire} = D_{air} \times RTA(Z, 0 \times 0) \times F$$

Faisceaux d'énergie supérieure à 6 MV

L'atténuation du faisceau primaire est évaluée par le Rapport Tissu-Fantôme (RTF), dans un mini-fantôme, défini par la formule suivante :

$$RTF(Z, C_{MF} \times C_{MF}) = \frac{D_{MF}(Z, C_{MF} \times C_{MF})}{D_{MF}(Z_{REF}, C_{MF} \times C_{MF})}$$

Où $\left\{ \begin{array}{l} D_{MF}(Z, C_{MF} \times C_{MF}) \text{ est la dose mesurée sur l'axe du faisceau à la profondeur } Z \text{ dans un} \\ \text{mini-fantôme de dimension transverse } C_{MF} \times C_{MF} \text{ avec le détecteur placé à une distance} \\ \text{fixe} \\ D_{MF}(Z_{REF}, C_{MF} \times C_{MF}) \text{ est la dose mesurée dans les mêmes conditions mais à la} \\ \text{profondeur de référence } Z_{REF} \end{array} \right.$

Ainsi, la dose due à la composante primaire du faisceau est définie par :

$$D_{primaire} = D_{air} \times RTF(Z, C_{MF} \times C_{MF}) \times F$$

DOSE DIFFUSÉE

Rayonnement ^{60}Co et faisceaux d'énergie inférieure à 6 MV

Ce RDA est obtenu à partir du RTA après soustraction de la contribution du primaire selon la formule suivante :

$$RDA(Z, C \times C) = RTA(Z, C \times C) - RTA(Z, 0 \times 0)$$

La bibliothèque des faisceaux est donc constituée d'une banque de RTA pour diverses profondeurs Z et tailles de champ C x C, appelées « fonctions de diffusion ».

Faisceaux d'énergie supérieure à 6 MV

Compte-tenu de la prise en compte de l'atténuation de la composante primaire avec le RTF pour les faisceaux d'énergie supérieure à 6MV, la formule du RDA est :

$$RDA(Z, C \times C) = RTF(Z, C \times C) \times \frac{S_p(Z_{REF}, C \times C)}{S_p(Z_{REF}, C_{MF} \times C_{MF})} - RTF(Z, C_{MF} \times C_{MF})$$

Où S_p est le facteur de diffusion dans le fantôme à la profondeur de référence Z_{REF} . Il est déduit du rapport de diffusion entre un grand fantôme et un mini-fantôme, correspondant au rapport de la dose mesurée dans chacun de ces fantômes à la profondeur Z_{REF} pour une taille de champ C x C. Ce rapport de diffusion est noté $V(Z_{REF}, C \times C)$ et il est relié au facteur S_p par la formule suivante :

$$V(Z_{REF}, C \times C) = \frac{D_{GF}(Z_{REF}, C \times C)}{D_{MF}(Z_{REF}, C \times C)} = \frac{1 + S_p(Z_{REF}, C \times C)}{1 + S_p(Z_{REF}, C_{MF} \times C_{MF})}$$

La composante diffusée tient compte de la forme du faisceau en découpant le volume environnant le point de calcul de la dose en N secteurs circulaires. Il existe divers degrés de découpage : le simple, le double et le triple comme illustré à la Figure 1D1. Dans le cas d'un découpage simple,

les secteurs sont caractérisés par leur angle θ_i et leur rayon R_i où i fait référence à un secteur donné, la profondeur de chaque secteur étant considérée comme identique à celle du point de calcul P . Dans le cas d'un découpage double, les secteurs circulaires sont subdivisés selon leur rayon, de sorte que le volume élémentaire diffusant considéré correspond à une « colonne ». Ces volumes élémentaires sont caractérisés à la fois par leur angle θ_i , par leur rayon R_{ij} et par leur profondeur Z_{ij} correspondant à la distance entre la surface d'entrée du milieu et sa projection dans le plan du point de calcul dont la normale est colinéaire à l'axe du faisceau, où j fait référence à une « colonne » donnée parmi les M « colonnes » du secteur circulaire. Ce découpage permet donc de tenir compte d'une obliquité de la surface d'entrée. Enfin, dans le cas d'un découpage triple, il est possible d'aller jusqu'à considérer les voxels comme volumes élémentaires diffusant et ainsi tenir compte de la profondeur du voxel par rapport à la surface d'entrée du milieu.

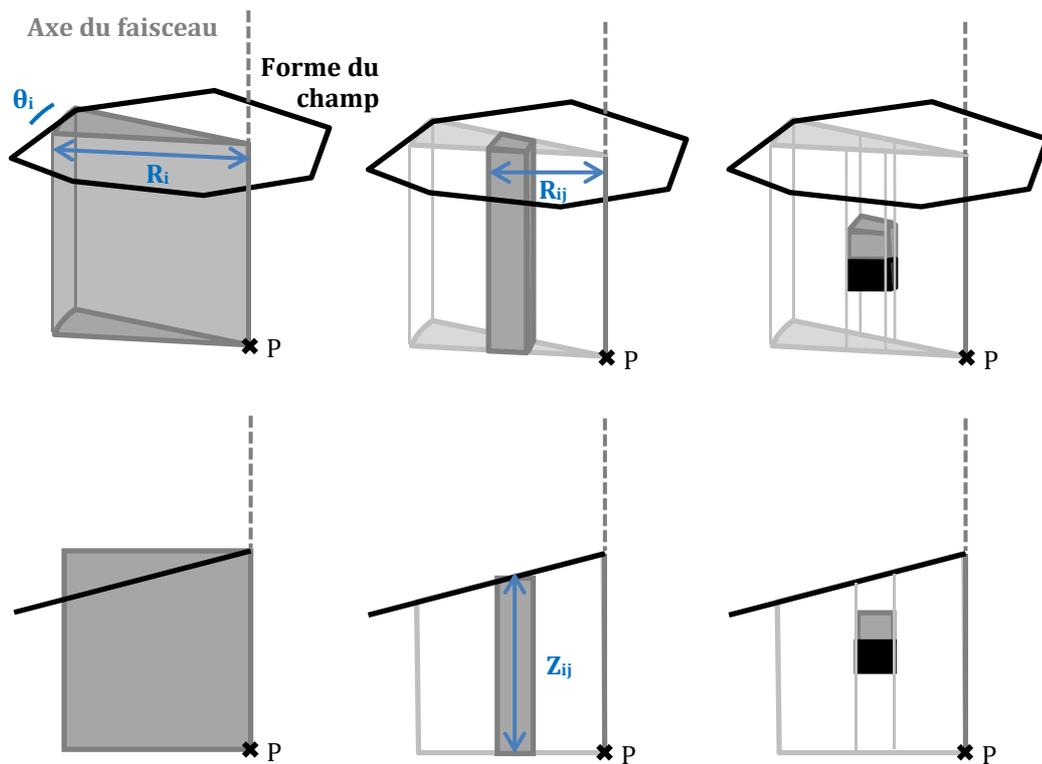


Figure 1D1. Illustration des différentes méthodes de prise en compte du volume diffusant par l'algorithme Clarkson : simple (à gauche), double (au centre) et triple (à droite) décomposition.

Grâce à des tables de RDA pour divers rayons et diverses profondeurs, l'évaluation de la dose diffusée au point P à la profondeur Z se résume à sommer les contributions de chaque volume élémentaire diffusant avec la formule suivante :

$$D_{diffusée} = D_{air} \times \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M RDA(Z_{ij}, R_{ij}) \times \frac{\theta_i}{2\pi}$$

Le passage du RDA pour des champs carrés de taille $C \times C$ à des champs circulaires de rayon R_i utilise la relations suivante : $C \times C = \pi R_i^2$

CORRECTION D'HÉTÉROGÉNÉITÉ

Le facteur correctif FC en un point de calcul P situé dans un milieu de densité ρ_1 présentant une hétérogénéité de densité ρ_2 comme illustré à la Figure 1D2 correspond à un rapport de RTA dans le cas de faisceaux d'énergie inférieure à 6 MV selon la formule suivante :

$$FC = \frac{RTA(L2, C \times C)^{\rho_2 - \rho_1}}{RTA(L1, C \times C)^{1 - \rho_1}}$$

- Où
- L1 est la distance entre le point de calcul et la bordure postérieure de l'hétérogénéité selon l'axe du faisceau primaire
 - L2 est la distance entre le point de calcul et la bordure antérieure de l'hétérogénéité selon l'axe du faisceau primaire
 - ρ_1 et ρ_2 sont les densités électroniques respectives du milieu dans lequel se situe le point de calcul et du milieu constituant l'hétérogénéité
 - $C \times C$ est la taille du champ à la profondeur du point de calcul

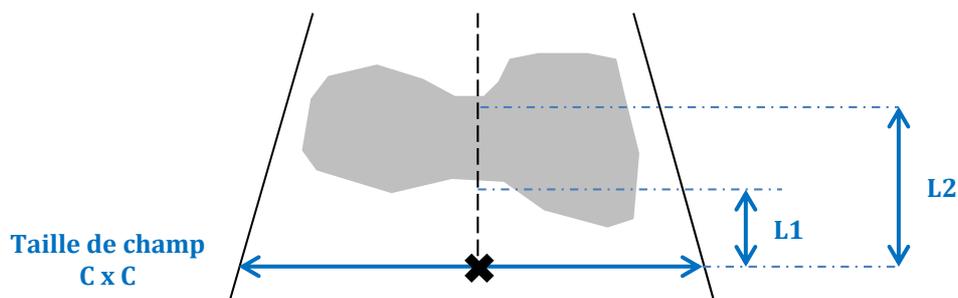


Figure 1D2. Illustration d'une configuration de faisceau avec hétérogénéité.

en présence de plusieurs couches d'hétérogénéité, le facteur correctif s'exprimera par :

$$FC = \prod_i RTA(L_i, C \times C)^{\rho_i - \rho_{i+1}}$$

- Où
- i est le numéro d'une hétérogénéité donnée
 - ρ_i est la densité électronique de l'hétérogénéité i avec $\rho_0 = 1$
 - L_i est la distance entre le point de calcul et la face antérieure de l'hétérogénéité i
 - $C \times C$ est la taille du champ à la profondeur du point de calcul

Dans le cas de faisceaux d'énergie supérieure à 6 MV, le facteur correctif est adapté en conservant le même principe.

ANNEXE 1E – RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Le Tableau 1E1 fournit des références bibliographiques qui ont permis une prise de conscience de la radiosensibilité du cœur et de ses sous-structures. Ces références se divisent en 3 catégories : les cas cliniques, les expérimentations animales et les suivis à long terme de patients traités par RT.

Tableau 1E1. Références bibliographiques illustrant la prise de conscience de la radiosensibilité du cœur et de ses sous-structures.

Sujet d'étude	Publications associées
<p>Cas cliniques rapportés dans la littérature</p>	<p>[Windsor 1963] [Tracy et al. 1974] [McReynolds et al. 1976] [Annest et al. 1983] [Applefeld et Wiernik 1983] [Yahalom et al. 1983] [Nakhjavan et al. 1984] [Tenet et al. 1986] [Dunsmore et al. 1986] [McEniery et al. 1987] [Pohjola-Sintonen et al. 1987] [Radwaner et al. 1987] [Tommaso et al. 1988] [Grollier et al. 1988]</p>
<p>Expérimentations animales des effets des rayonnements ionisants sur le cœur</p>	<p>[Amronim et Solomon 1965] [Fajardo et al. 1968] [Fajardo et Stewart 1970] [Bouyer-Dalloz et al. 2003] [Hoving et al. 2008] [Baker et al. 2009]</p>
<p>Suivi cardiovasculaire à long terme de patients traités par radiothérapie</p>	<p>[Cohn et al. 1967] [Om et al. 1992] [Hancock 1993b] [Hancock et al. 1993] [Gyenes et al. 1994] [Mauch et al. 1995] [Glanzmann et al. 1998] [Gyenes et al. 1998] [Reinders et al. 1999] [Hull et al. 2003] [Aleman et al. 2007] [Heidenreich et al. 2006] [Swerdlow et al. 2007] [Paszat et al. 2007] [Roychoudhuri et al. 2007]</p>

ANNEXE 1F – GÉNÉRALITÉS SUR LES TYPES D'ÉTUDE EN ÉPIDÉMIOLOGIE ET LES INDICATEURS DE RISQUES

L'épidémiologie étiologique est l'étude analytique des facteurs de risque en lien avec la survenue d'un événement (maladie ou décès) au sein d'une population. On distingue deux catégories d'études épidémiologiques : les études de cohorte et les études cas-témoins. Les études de cohorte sélectionnent des sujets sur la base de l'exposition ou la non-exposition à un facteur de risque et effectuent un suivi prospectif pour détecter l'apparition de l'évènement. Les études de cohorte sont généralement employées lorsque les expositions sont rares. Les études cas-témoins, quant à elles, sélectionnent des sujets sur la base de l'apparition (cas) ou non (témoins) de l'évènement et retracent de manière rétrospective les antécédents du sujet (absence ou présence des facteurs de risques étudiés). Les études cas-témoins sont particulièrement appropriées pour l'étude des pathologies dont la phase d'induction est longue ou encore pour les maladies rares. Un de leurs avantages est l'économie de ressources quant à la collecte de données par rapport aux études de cohorte. Cependant, un de leurs inconvénients provient de la sélection des témoins dont les critères de sélection peuvent être source de biais.

En épidémiologie, l'évaluation des risques peut reposer sur différents indicateurs comparant 2 groupes de sujets (par exemple, exposés versus non-exposés, exposés au traitement 1 versus exposés au traitement 2, femmes versus hommes): le risque relatif (RR), l'excès de risque relatif (ERR), le rapport de cote (*odds ratio* noté OR) et le risque instantané (*hazard ratio* noté HR) [Case et al. 2002, Cummings P 2009].

- Le RR correspond au rapport des probabilités d'évènement entre le premier et le second groupe de sujets.
- L'ERR correspond à la différence des probabilités d'évènement entre le premier et le second groupe de sujets, le tout normalisé à la probabilité d'évènement chez le second groupe. Ainsi, cela revient à $RR-1$.
- L'OR correspond au rapport des cotes de l'évènement entre le premier et le second groupe de sujets, la cote étant définie comme la probabilité de la survenue de l'évènement rapportée à la probabilité de non-survenue de l'évènement.
- Le HR correspond au rapport entre la probabilité de survenue de l'évènement à un instant $t+\Delta t$, avec Δt tendant vers 0, s'il n'est pas survenu à l'instant t chez les sujets exposés et celle chez les sujets non exposés. Il est évalué en faisant l'hypothèse d'un rapport constant au cours du temps.

En l'absence d'association entre l'évènement et l'exposition, $RR=1$, $ERR=0$, $OR=1$ et $HR=1$. Si $RR>1$, $ERR>0$, $OR>1$, $HR>1$, l'exposition est jugée « facteur de risque ». Si $0<RR<1$, $ERR<0$, $0<OR<1$, $0<HR<1$, l'exposition est jugée « facteur protecteur ». Le RR est évalué dans les études de cohorte mais ne peut pas l'être dans les études cas-témoins, contrairement à l'OR qui peut être estimé dans chacune de ces catégories d'études. Cependant, si l'évènement d'intérêt est rare, l'OR fournit une valeur approchée du RR. Il en est de même pour le HR.

Ces indicateurs de risque ne sont pas correctement interprétables en l'absence de l'indication d'une *p-value* et d'un intervalle de confiance. La *p-value* correspond à la probabilité d'obtenir la même valeur ou une valeur plus extrême en l'absence d'association entre l'évènement et

l'exposition. Généralement, les résultats du test statistique sont dits statistiquement significatifs si la p-value est inférieure à 0,05 mais ce seuil ne doit pas aboutir à des conclusions binaires. Un autre élément important pour l'interprétation des résultats est l'intervalle de confiance généralement donné à 95% (IC 95%). Il permet de dire que si l'on effectuait un grand nombre d'études semblables, on aurait 95% de chance de trouver la valeur « vraie » de l'indicateur de risque dans l'intervalle de confiance fourni.

Ces risques, quelles qu'en soient leurs valeurs, ne présagent pas de la morbidité (incidence et prévalence) dans la population. De plus, bien qu'une association entre un évènement et une exposition puisse être mise en évidence, celle-ci n'est pas suffisante pour conclure quant à la causalité, en raison notamment de cofacteurs.

ANNEXE 5A – ÉTUDE DE LA RÉPONSE DU SCANNER EPSON 10000XL

Le protocole de lecture des films radiochromiques à l'aide du scanner Epson 10000XL s'appuie en partie sur les travaux de [Huet et al. 2012] établissant un protocole de lecture pour le scanner Epson V700. La transposition du protocole a nécessité l'évaluation de deux paramètres : la stabilité du scanner et l'homogénéité de la lecture sur la surface de la vitre du scanner.

1. Stabilité du scanner

La stabilité du scanner a été étudiée par des lectures successives sans lectures à blanc d'un transparent bleu, d'un film EBT3 non irradié et d'un film EBT3 irradié (dose dans l'eau de 1 Gy) de dimension 3x3 cm² positionnés au centre du scanner. Le transparent bleu permet de s'affranchir d'une éventuelle sensibilité des films aux UV de la lampe du scanner. Le nombre total de numérisations est de 62 avec T1 = 30 s (temps entre aperçu et numérisation) et T2 = 2 min (temps entre numérisation et nouvel aperçu) ; ces temps étant choisis après une étude d'optimisation avec le scanner Epson 10000XL. De plus, l'influence sur la stabilité du scanner de la création d'une ROI (*Region Of Interest*) faisant l'acquisition uniquement du film par rapport à la lecture de l'ensemble de la plage du scanner a été étudiée.

Les résultats sont présentés dans la Figure 5A1. Pour le transparent, un palier semble apparaître après une trentaine de numérisations pour le transparent acquis avec une ROI. Cette tendance est plus marquée avec le film EBT3 non irradié, que ce soit avec ou sans la ROI. Dans le cas du film EBT3 irradié, aucun palier n'apparaît. Une explication pourrait être que les UV de la lampe du scanner ont un impact sur la polymérisation de la couche active mais les constructeurs stipulent que la lampe du scanner Epson 10000XL génère moins d'UV que les autres modèles de scanner Epson [Paelink et al. 2007, Richley et al. 2010].

Au final, un protocole de lecture avec une attente de 10 min entre l'allumage du scanner et la première numérisation, suivie de 30 numérisations à vide avant de scanner les films radiochromiques a été choisi.

2. Homogénéité du scanner

L'homogénéité du scanner a été analysée en mode transmission par la lecture d'un transparent bleu de 3x3cm² positionné successivement à différentes positions sur la vitre du scanner après avoir effectué 30 lectures à blanc. La Figure 5A2 montre le quadrillage adopté pour le positionnement du transparent bleu.

Les Figures 5A3 et 5A4 présentent les valeurs moyennes de pixel (respectivement normalisées à la valeur centrale et non normalisée) pour différentes positions sur le scanner. Les inhomogénéités du scanner sont essentiellement présentes dans les régions en bordure de la vitre du scanner (Figure 5A3). Les variations maximales d'intensité de pixel sont de 3,6%. Ces résultats sont cohérents avec ceux de [Mayers 2011, Alnawaf et al. 2012] pour le même modèle de scanner. Ainsi, lors de la lecture des films, ces régions ont été évitées et les films ont été centrés.

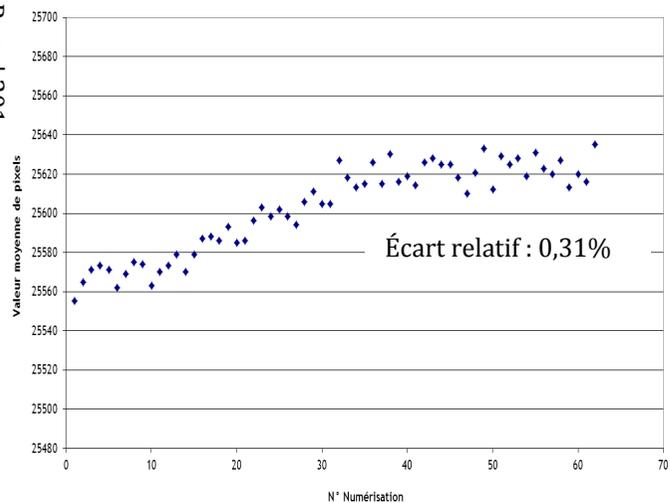
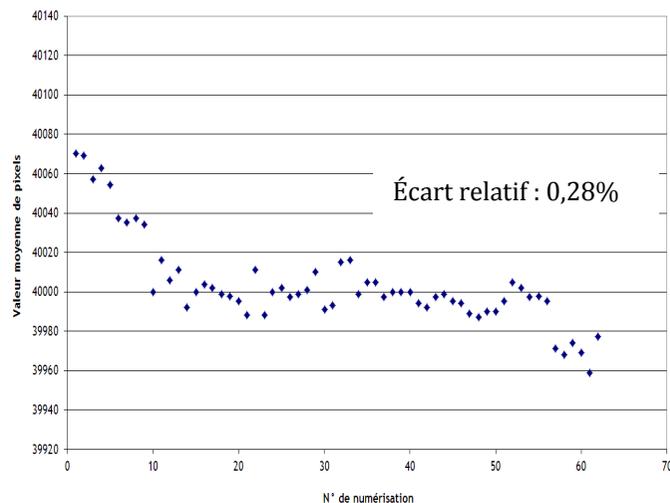
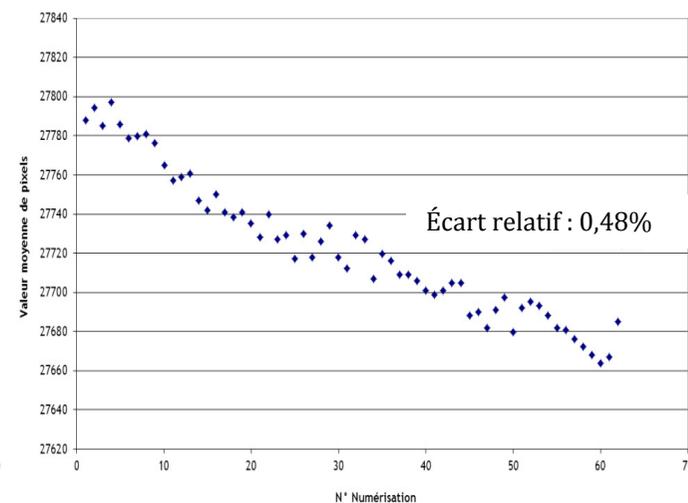
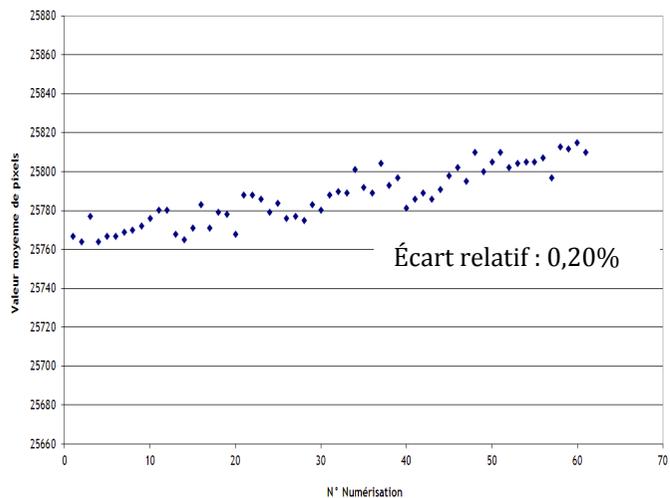
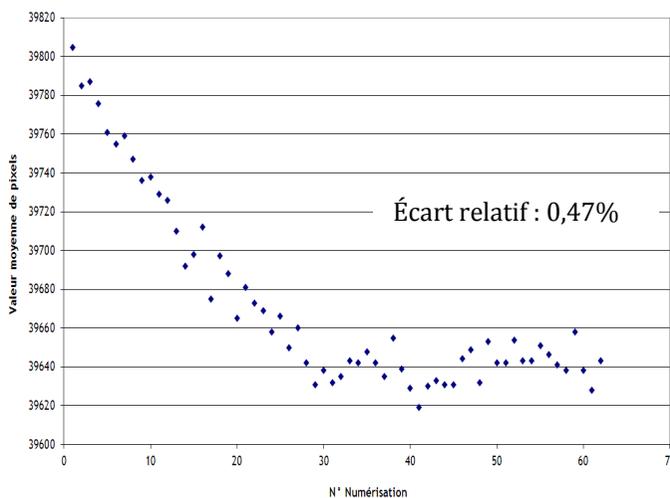
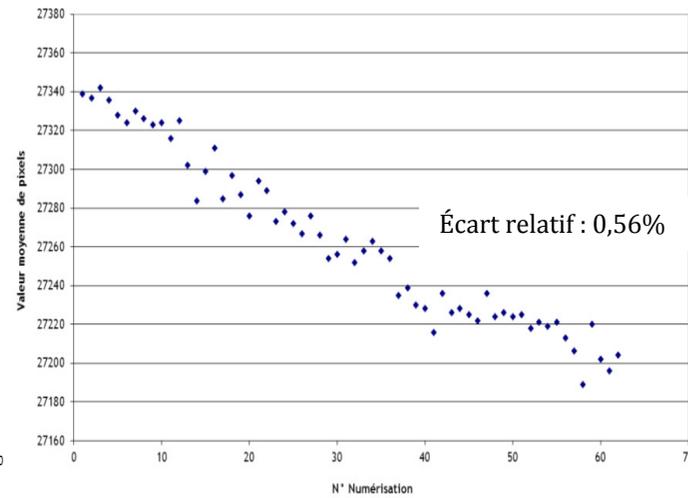
(a) Transparent bleu avec ROI**(c) EBT3 non irradié avec ROI****(e) EBT3 irradié avec ROI****(b) Transparent bleu sans ROI****(d) EBT3 non irradié sans ROI****(f) EBT3 irradié sans ROI**

Figure 5A1. Valeur moyenne d'intensité de pixel en fonction du nombre de numérisation pour un transparent bleu (a, b), un film EBT3 non irradié (c, d) et un film EBT3 irradié (e, f) de 3x3 cm², avec ROI correspondant environ à la surface du film (a, c, e) et sans ROI (b, d, f).

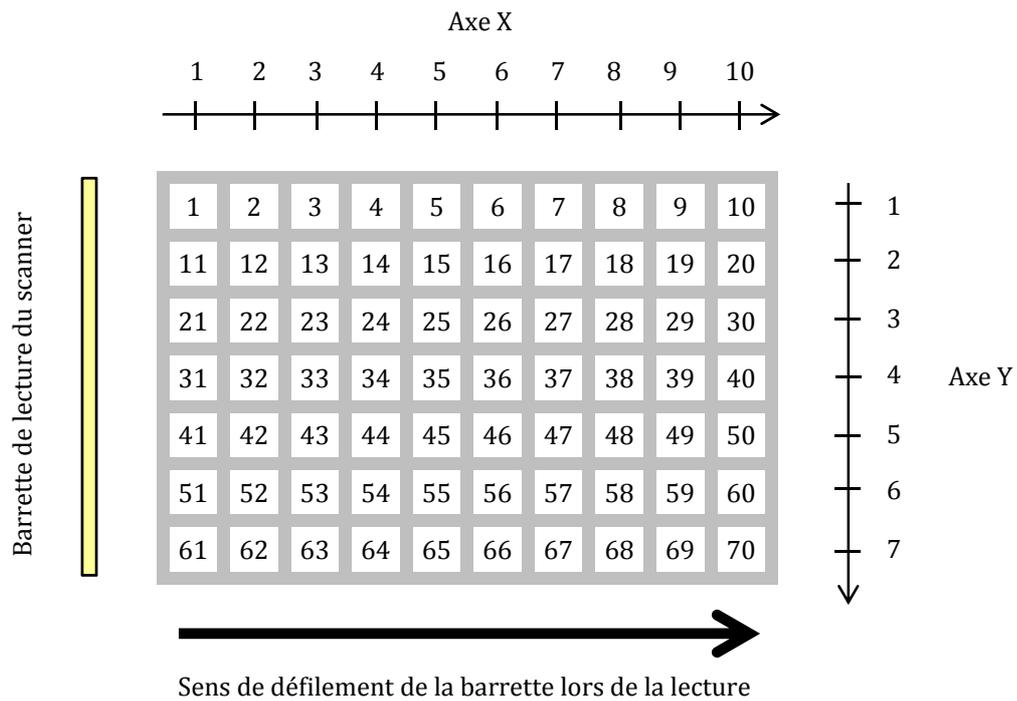


Figure 5A2. Numéro des positions du transparent bleu de 3x3 cm² sur la vitre du scanner epon 10000XL et coordonnées (X, Y) associées.

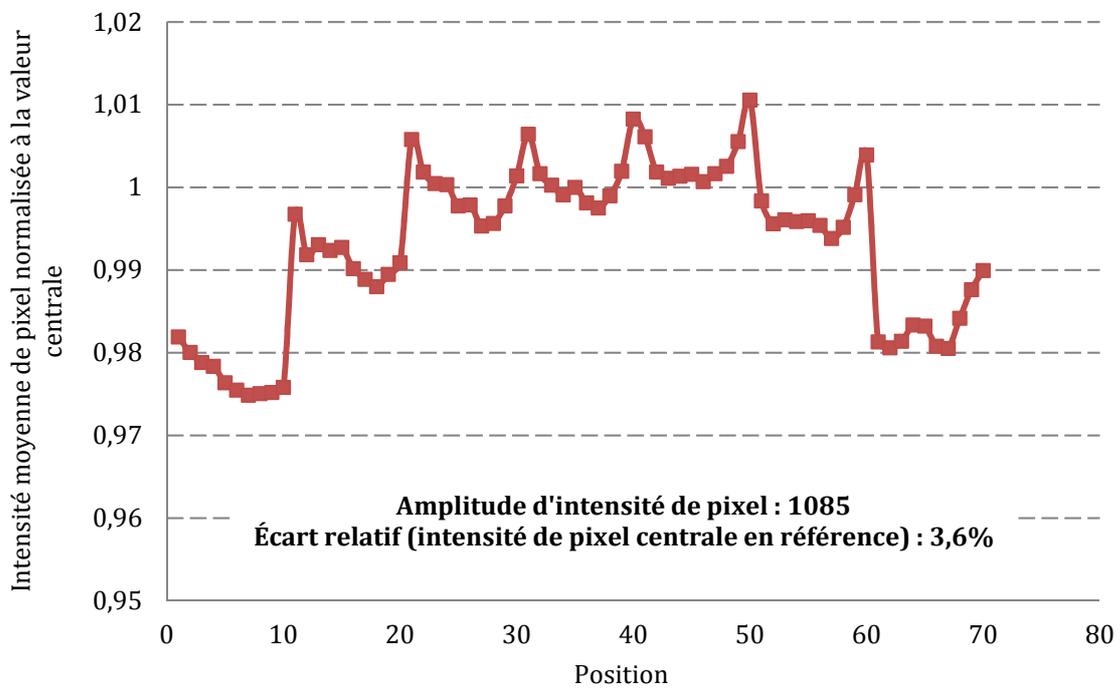


Figure 5A3. Homogénéité du scanner epon 10000XL : intensité moyenne de pixel normalisée à la valeur centrale et associée au transparent bleu de 3x3 cm², en fonction de sa position sur le scanner.

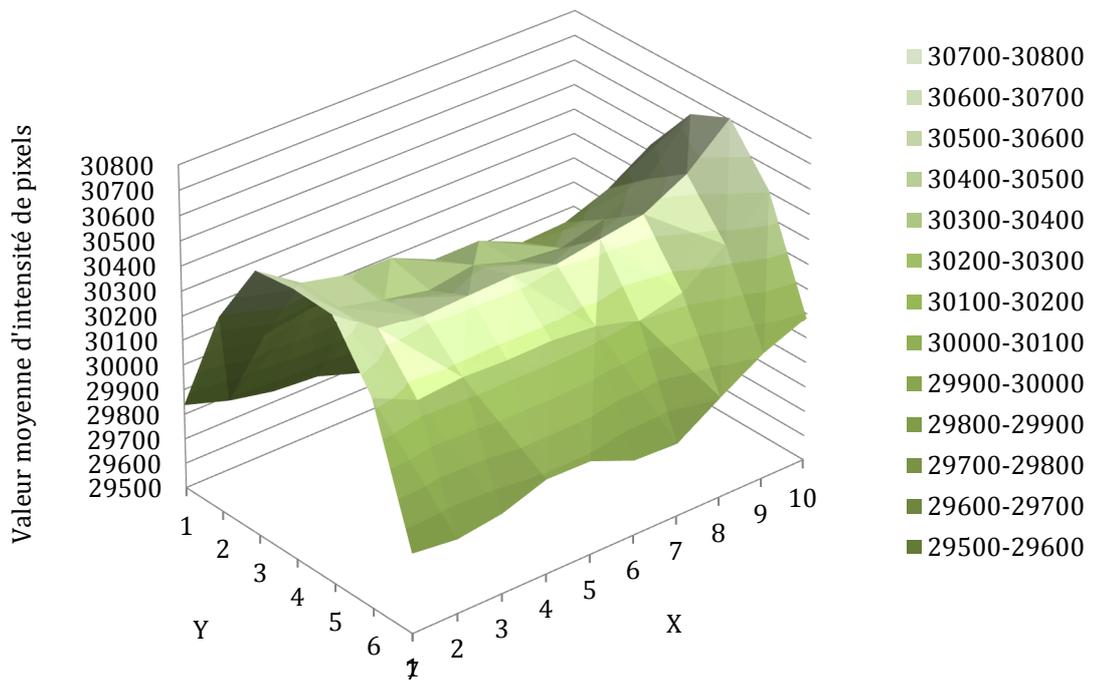
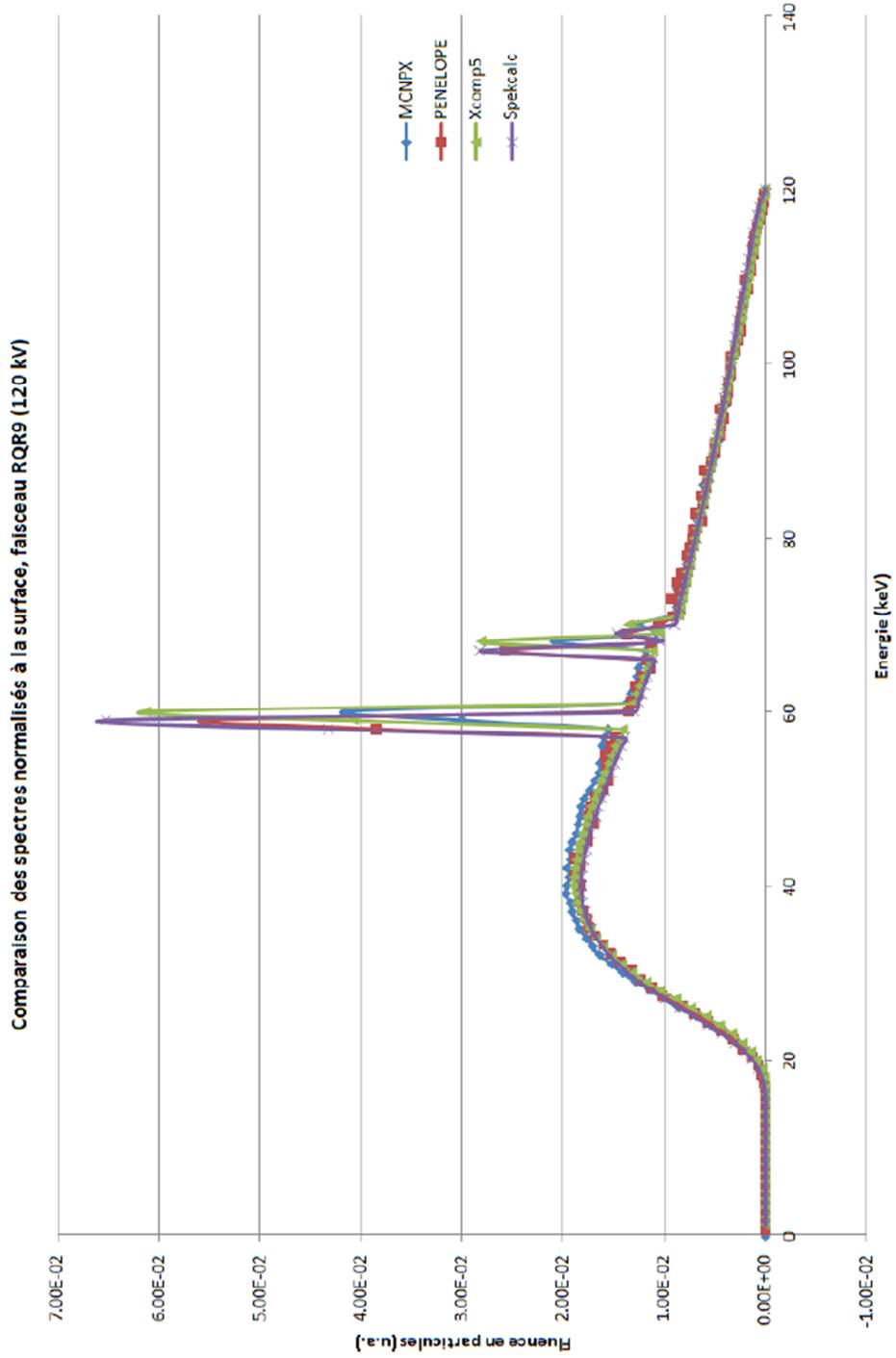


Figure 5A4. Homogénéité du scanner epon 10000XL : intensité moyenne de pixel associée au transparent bleu de 3x3 cm², en fonction de sa position sur le scanner

ANNEXE 5B – SPECTRE DU RQR9 [PERICHON 2012]



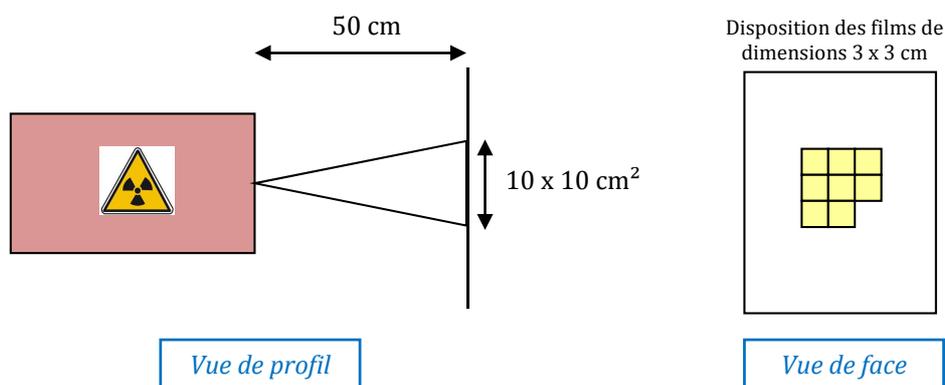
ANNEXE 5C – CONFIGURATION D'IRRADIATION POUR L'ÉTUDE DE LA RÉPONSE EN ÉNERGIE DES FILMS RADIOCHROMIQUES EBT2 ET EBT3

Les étalonnages des faisceaux ont été effectués selon les protocoles de l'AIEA avec le TRS-277 [AIEA TRS-277] pour les étalonnages en kerma dans l'air et avec le TRS-398 [AIEA TRS-398] pour les étalonnages en dose dans l'eau.

Les films ont été irradiés selon les configurations ci-dessous. Les incertitudes-types sur les doses délivrées sont les suivantes : à l'IRSN, 3% avec le ^{60}Co et avec les faisceaux de type W ; au LNHB, 1,5% avec le faisceau QQR9 et 0,5%, 0,45% et 0,7% respectivement pour la délivrance de 1 Gy en kerma dans l'air, 0,1 Gy en dose dans l'eau et 1 Gy en dose dans l'eau au ^{60}Co .

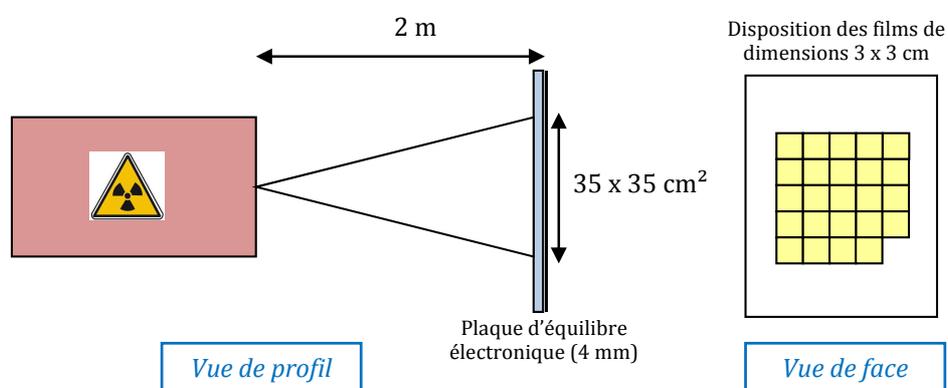
CONFIGURATION D'IRRADIATION DES FILMS AVEC LES FAISCEAUX DE TYPE W (IRSN) :

Étalonnage des films en kerma dans l'air



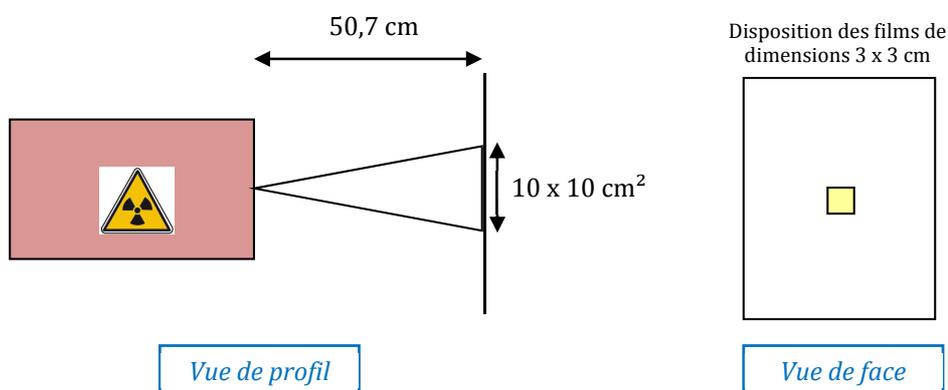
CONFIGURATION D'IRRADIATION DES FILMS AU COBALT 60 (IRSN) :

Étalonnage des films en kerma dans l'air



CONFIGURATION D'IRRADIATION DES FILMS AU RQR9 (LNHB) :

Étalonnage des films en kerma dans l'air



Étalonnage des films en dose dans l'eau

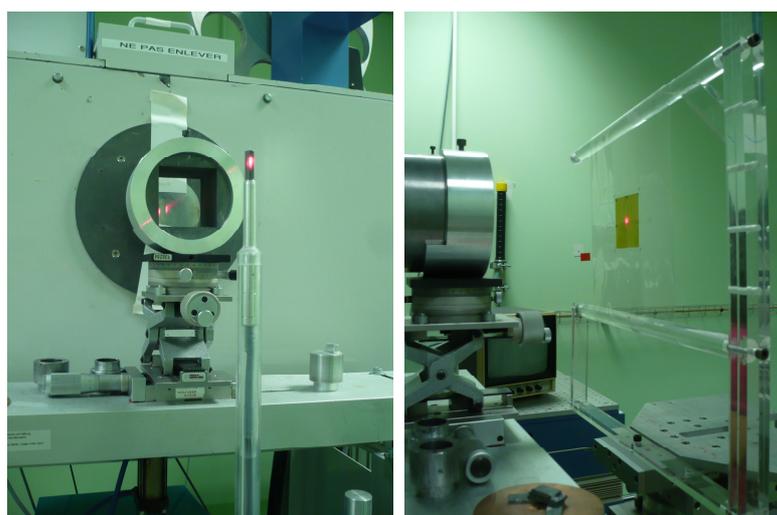
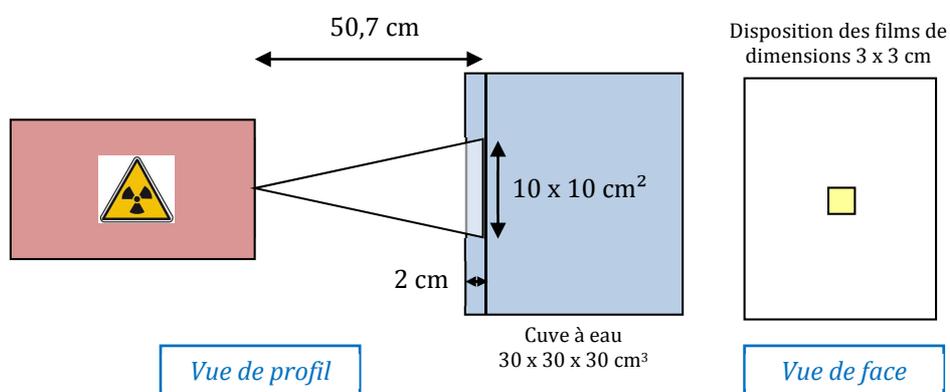


Figure 5C1. À gauche, étalonnage en kerma dans l'air du faisceau RQR9 avec une chambre d'ionisation ; à droite, configuration d'irradiation des films radiochromiques avec le faisceau RQR9, dans l'air, selon le protocole AIEA TRS-277.

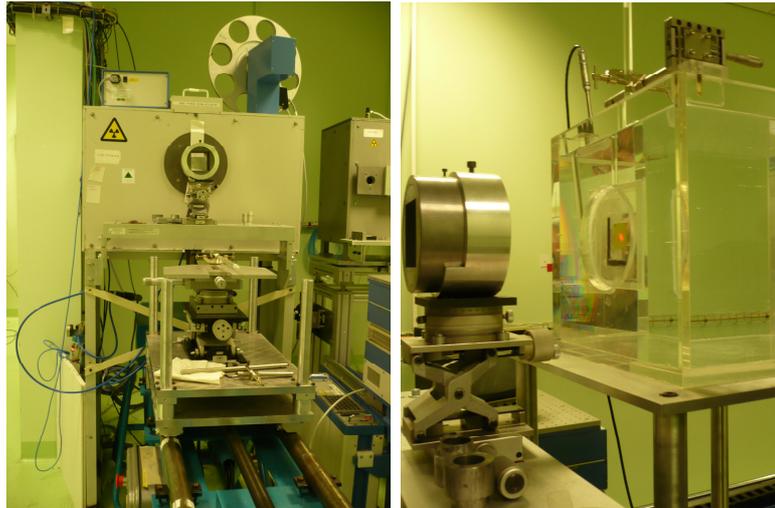
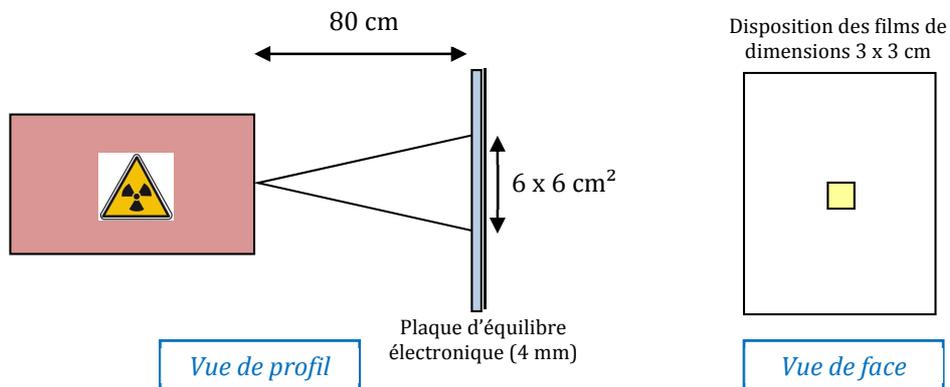


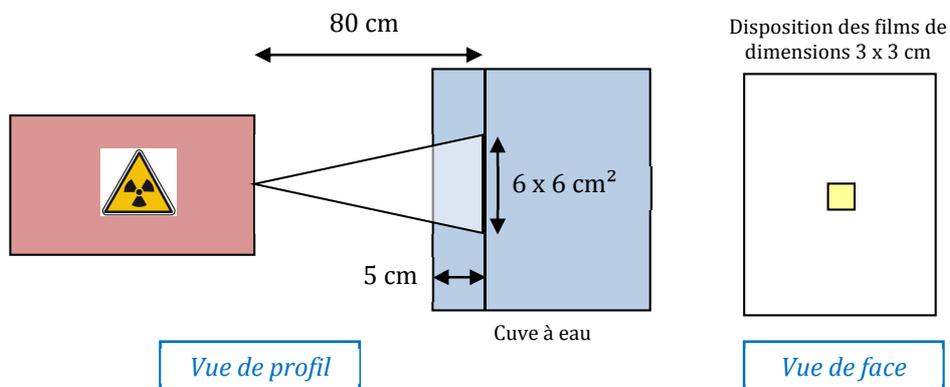
Figure 5C2. À gauche, générateur RX produisant le faisceau RQR9 ; à droite, configuration d'irradiation des films radiochromiques avec le faisceau RQR9, dans une cuve à eau, selon le protocole AIEA TRS-398.

CONFIGURATION D'IRRADIATION DES FILMS AU COBALT 60 (LNHB) :

Étalonnage des films en kerma dans l'air



Étalonnage des films en dose dans l'eau



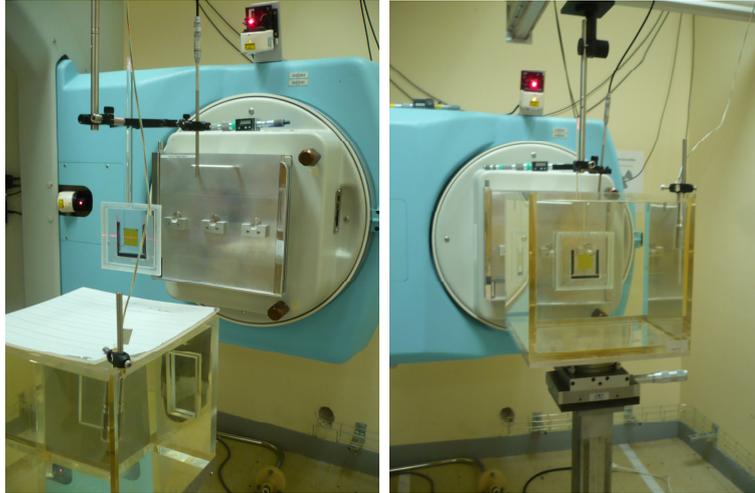


Figure 5C3. Configuration d'irradiation des films radiochromiques avec le ^{60}Co , dans une cuve à eau, selon le protocole AIEA TRS-398.

ANNEXE 5D – COMPARAISON DES CALCULS DE LA DOSE DANS L'EAU ET DANS LE *PLASTICWATER*

Les écarts entre les profils de dose calculés par le TPS, avec l'algorithme point kernel *Collapsed Cone*, dans le fantôme de *PlasticWater* et dans l'eau (affectation d'une densité électronique de 1 au fantôme de *PlasticWater*) sont faibles que ce soit à 5 cm de profondeur (Figure 5D1) ou à 10 cm de profondeur (Figure 5D2).

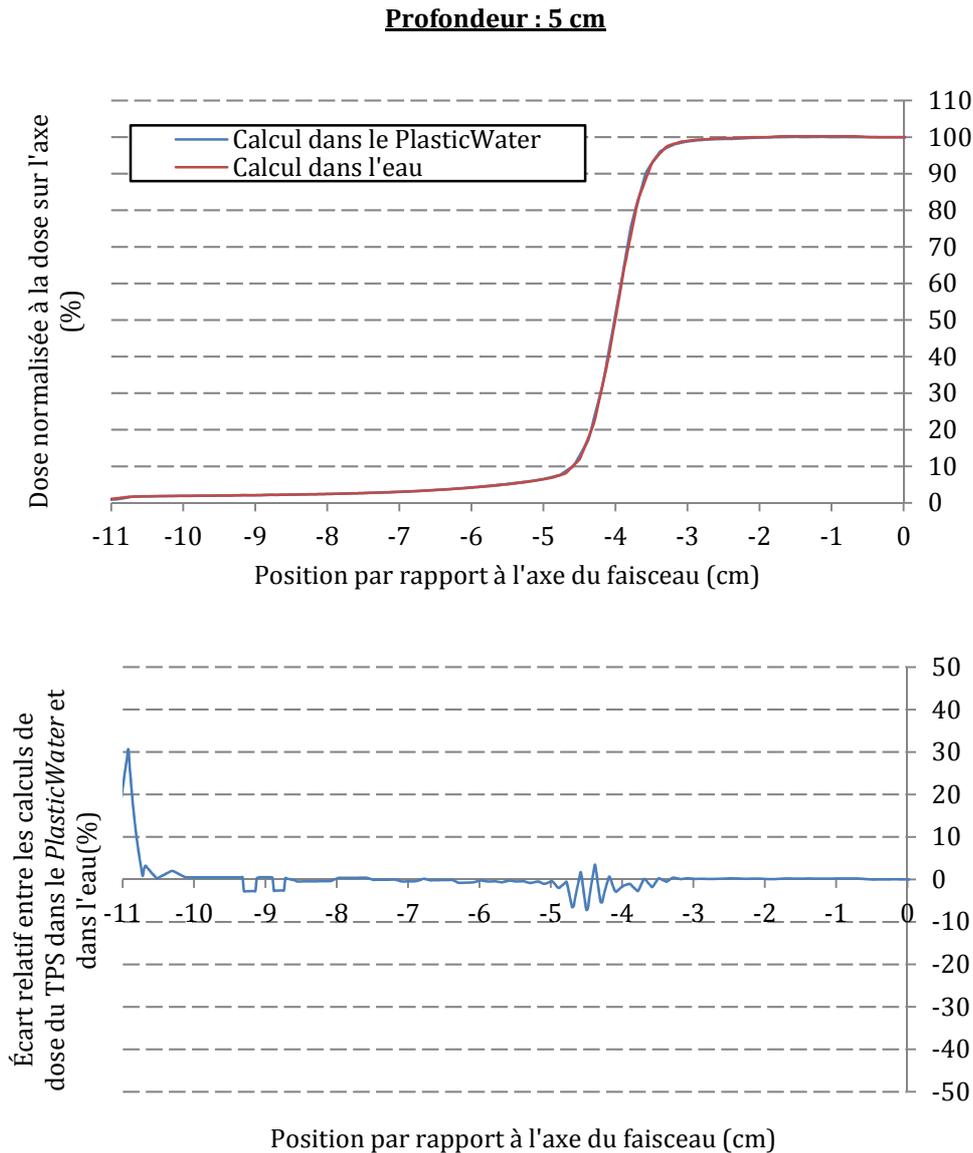


Figure 5D1. En haut, profils de dose calculés par le TPS avec l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* dans le *PlasticWater* et dans l'eau à 5 cm de profondeur ; en bas, écart relatif entre les calculs de dose du TPS dans le *PlasticWater* et dans l'eau.

Profondeur : 10 cm

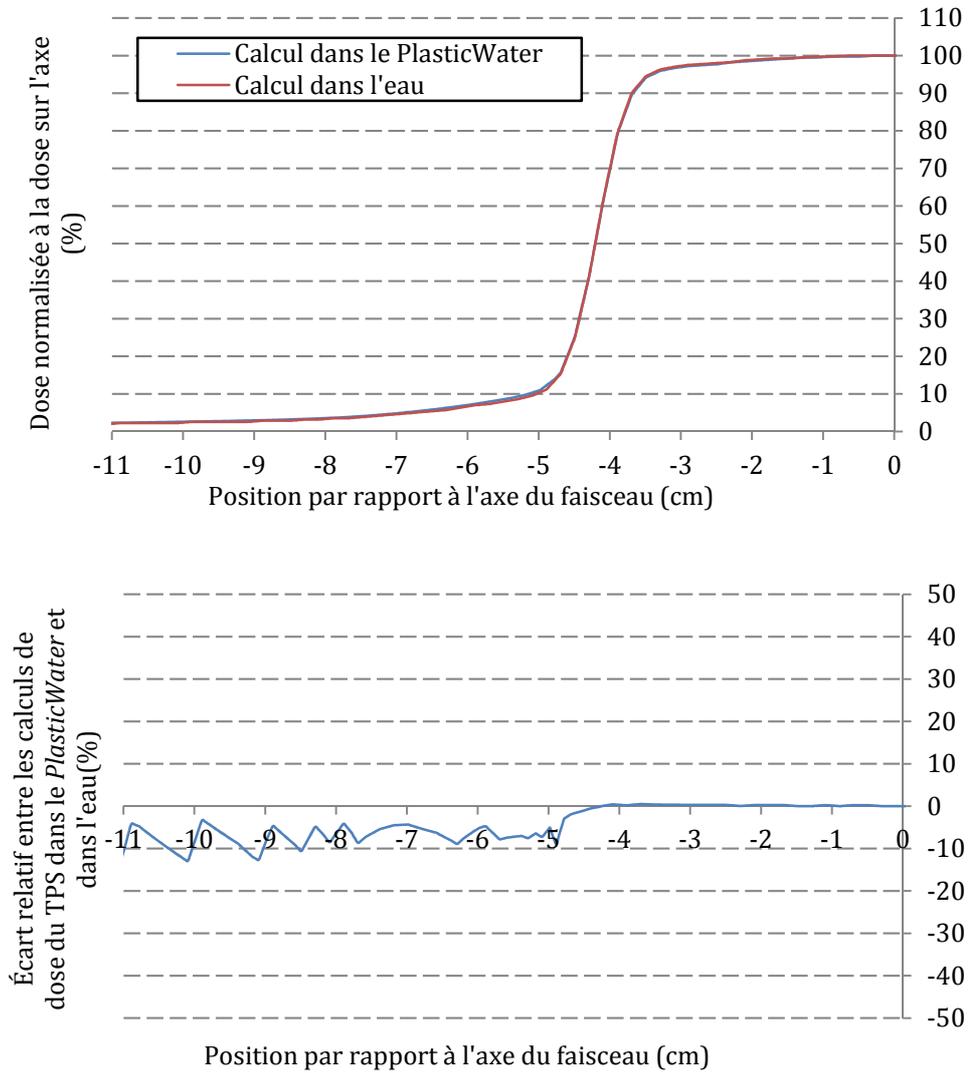


Figure 5D2. En haut, profils de dose calculés par le TPS avec l'algorithme point kernel *Collapsed Cone* dans le *PlasticWater* et dans l'eau à 10 cm de profondeur ; en bas, écart relatif entre les calculs de dose du TPS dans le *PlasticWater* et dans l'eau.

ANNEXE 5E – CONFIGURATION COMPLEXE – SEINS *SMALL*, TRANCHE 17-18

Les résultats de la dosimétrie pour l'inter-tranche 17-18 du fantôme anthropomorphe avec les seins *Small* sont présentés pour la région dans le champ et en bordure de champ : la cartographie des isodoses de la mesure et du calcul (Figure 5E1) et la cartographie des écarts relatifs entre la mesure et le calcul (Figure 5E2). Seuls les calculs avec la simulation approximative du film dans le TPS sont présentés.

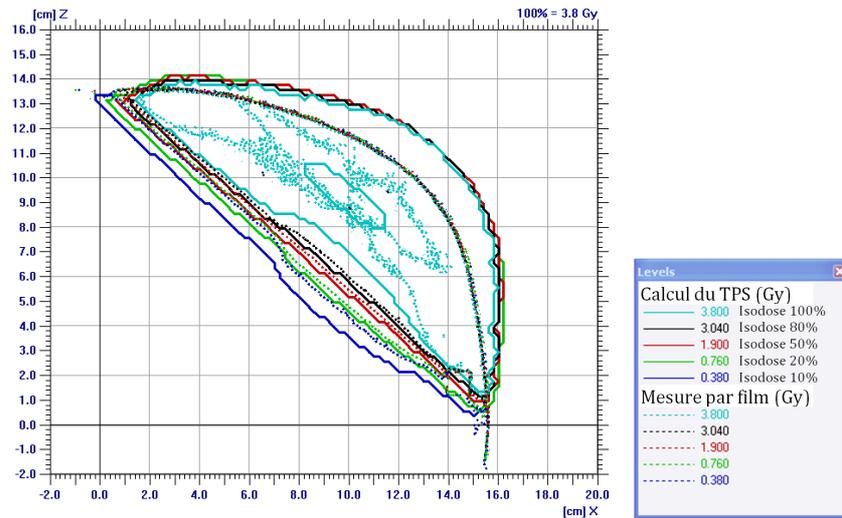


Figure 5E1. Cartographie de la dose pour l'inter-tranche 17-18 du fantôme anthropomorphe avec les seins *Small* dans la région de la pénombre pour la mesure (en pointillé) et le calcul du TPS (ligne pleine), avec la simulation du film dans le TPS.

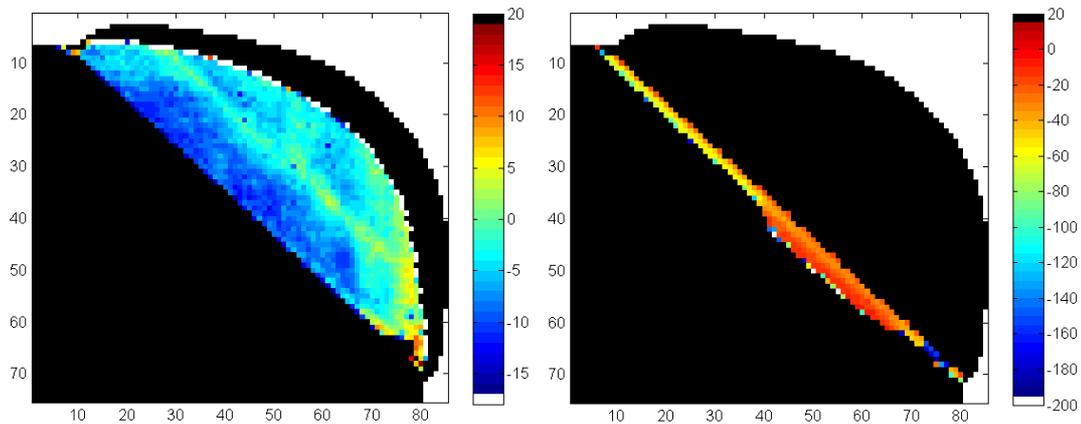


Figure 5E2. Cartographie des écarts relatifs (en %) entre la mesure et le calcul de dose du TPS pour l'inter-tranche 17-18 du fantôme anthropomorphe avec les seins *Small* dans le champ et en bordure de champ, avec la simulation du film dans le TPS.

Les résultats sont semblables à ceux de l'inter-tranche 19-20, à l'exception que dans la pénombre, la mesure est inférieure au calcul de la dose, au lieu d'être supérieure comme dans le cas de l'inter-tranche 19-20.

Les Figures 5E3 et 5E4 présentent les résultats obtenus dans la région du hors champ avec respectivement les isodoses et les écarts relatifs entre la mesure et le calcul de la dose.

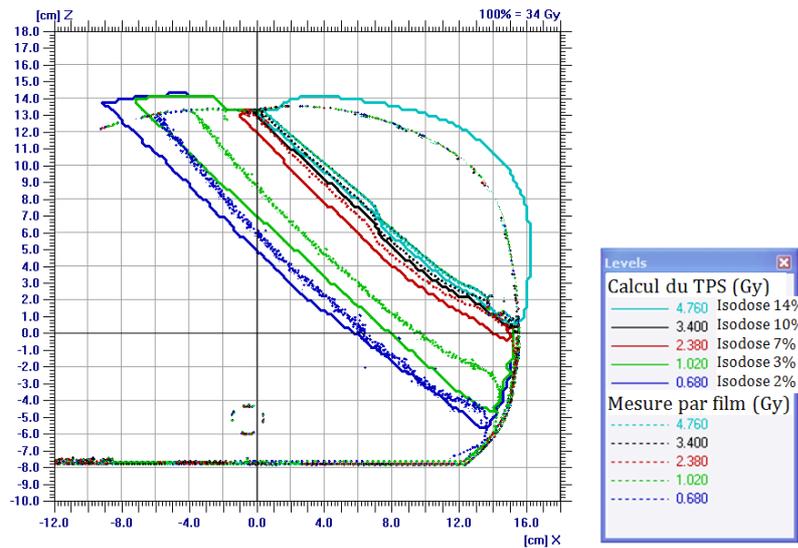


Figure 5E3. Cartographie de la dose pour l'inter-tranche 17-18 du fantôme anthropomorphe avec les seins *Small* dans la région du hors champ « proche » pour la mesure (en pointillé) et le calcul du TPS (ligne pleine), avec la simulation du film dans le TPS.

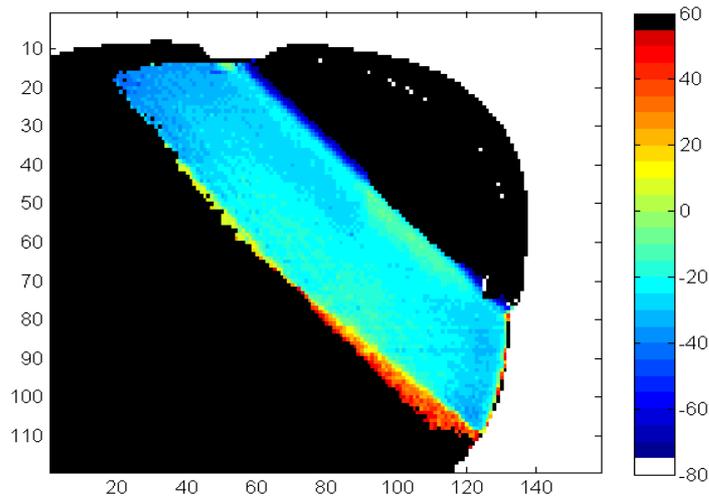


Figure 5E4. Cartographie des écarts relatifs (en %) entre la mesure et le calcul de dose du TPS pour l'inter-tranche 17-18 du fantôme anthropomorphe avec les seins *Small* dans la région du hors champ « proche », avec la simulation du film dans le TPS.

Les résultats sont semblables à ceux obtenus pour l'inter-tranche 19-20.

RÉFÉRENCES

- ACEVEDO-HENAO, C., HEYMANN, S., ROSSIER, C., ET AL., 2012. Conformal accelerated partial breast irradiation: State of the art. *Cancer/Radiothérapie*, 16(7), pp.641-649.
- ADAMS, M., LIPSHULTZ, S., SCHWARTZ, C., FAJARDO, L., COEN, V., CONSTINE, L., 2003. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Seminars in Radiation Oncology*, 13(3), pp.346-356.
- ADAMS, M.J., 2004. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 22(15), pp.3139-3148.
- AHNESJÖ, A., 1989. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Medical Physics*, 16(4), p.577.
- AHNESJÖ, A., 1991. Dose calculation methods in photon beam therapy using energy deposition kernels. *Thesis, Stockholm university, Sweden*.
- AIEA TRS-277, 1997. Absorbed dose determination in photon and electron beams: an international code of practice. *Agence Internationale de l'Énergie Atomique, Technical Reports Series n°277*.
- AIEA TRS-398, 2000. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy. An international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. *Agence Internationale de l'Énergie Atomique, Technical Reports Series n°398*.
- AKAIKE, H., 1974. New look at the statistical model identification. *Ieee Transactions on Automatic Control*, AC-19(6):716-23.
- ALBINI, A., PENNESI, G., DONATELLI, F., CAMMAROTA, R., FLORA, S.D., NOONAN, D.M., 2010. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(1), pp.14-25.
- ALEMAN, B.M.P., VAN DEN BELT-DUSEBOUT, A.W., DE BRUIN, M.L., ET AL., 2007 Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*, 109(5), pp.1878-1886.
- ALEMAN, B.M.P., VAN DEN BELT-DUSEBOUT, A.W., KLOKMAN, W.J., VAN'T VEER, M.B., BARTELINK, H., VAN LEEUWEN, F.E., 2003. Long-term cause-specific mortality of patients treated for hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*, 21(18), pp.3431-3439.
- AL-KWIFI, O., STAINSBY, J., FOLTZ, W.D., SUSSMAN, M.S., HUANG, Y., WRIGHT, G.A., 2006. Characterizing coronary motion and its effect on MR coronary angiography - Initial experience. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 24 (4), pp.842-850.
- ALNAWAF, H., YU, P.K., BUTSON, M., 2012. Comparison of eposon scanner quality for radiochromic film evaluation. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 13(5), pp.314-321.
- ALZIAR, I., BONNIAUD, G., COUANET, D., ET AL., 2009. Individual radiation therapy patient whole-body phantoms for peripheral dose evaluations: Method and specific software. *Physics in Medicine and Biology*, 54(17), pp.375-383.
- AMRONIM, G.D. ET SOLOMON, R.D., 1965. Production of arteriosclerosis in the rabbit: a quantitative assessment. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 75(219.1965).
- ANNEST, L.S., ANDERSON, R.P., LI, W., HAFERMANN, M.D., 1983. Coronary artery disease following mediastinal radiation therapy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 85(2), pp.257-263.
- APPLEFELD, M.M. ET WIERNIK, P.H., 1983. Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease: Analysis of 48 patients. *The American Journal of Cardiology*, 51(10), pp.1679-1681.

- ARAKI, F., HANYU, Y., FUKUOKA, M., MATSUMOTO, K., OKUMURA, M., OGUCHI, H., 2009. Monte Carlo calculations of correction factors for plastic phantoms in clinical photon and electron beam dosimetry. *Medical Physics*, 36(7), pp.2992-3001.
- ASPRADAKIS, M.M., MORRISON, R.H., RICHMOND, N.D., STEELE, A., 2003. Experimental verification of convolution/superposition photon dose calculations for radiotherapy treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*, 48(17), pp.2873-2893.
- AUBERDIAC, P., CARTIER, L., CHARGARI, C., ET AL., 2011. Internal mammary chain irradiation in breast cancer: State of the art. *Cancer/Radiothérapie*, 15(2), pp.148-153.
- AZNAR, M., KORREMAN, S., PEDERSEN, A.N., PERSSON, G.F., JOSIPOVIC, M., SPECHT, L., 2011. Evaluation of dose to cardiac structures during breast irradiation. *British Journal of Radiology*, 84(1004), pp.743-746.
- BAKER, J.E., FISH, B.L., SU, J., ET AL., 2009. 10 Gy total body irradiation increases risk of coronary sclerosis, degeneration of heart structure and function in a rat model. *International Journal Radiation Biology*, 85(12), pp.1089-1100.
- BARÓ, J., SEMPAY, J., FERNÁNDEZ-VAREA, J.M., SALVAT, F., 1995. PENELOPE: An algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 100(1), pp.31-46.
- BATHO, H.F., 1964. Lung corrections in cobalt 60 beam therapy. *Journal of the Canadian Association of Radiologists*, 15, pp.79-83.
- BEDNARZ, B., XU, X.G., 2009. Monte Carlo modeling of a 6 and 18 MV Varian clinac medical accelerator for in-field and out-of-field dose calculations: Development and validation. *Physics in Medicine and Biology*, 54(4), pp.43-57.
- BELOT, A., GROSCLAUDE, P., BOSSARD, N., ET AL., 2008. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 56(3), pp.159-175.
- BENADJAOU, M.A., BEZIN, J., VERES, A., ET AL., 2012. A multi-plane source model for out-of-field head scatter dose calculations in external beam photon therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57(22), pp.7725-7739.
- BERGER, M.J. ET SELTZER, S.M., 1969. Calculation of energy and charge deposition and of the electron flux in a water medium bombarded with 20-Mev electrons. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 161(1), pp.8-23.
- BESSIÈRES, 2013. Développement et validation expérimentale d'un outil de détermination de la dose hors-champ en radiothérapie. *Mémoire de thèse, CEA LIST, Saclay, France*.
- BINDER-FOUCARD, F., BELOT, A., DELAFOSSE, P., ET AL, 2013. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. *Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France*.
- BOICE, J.D., 2007. An affair of the Heart. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(3), pp.186-187.
- BOIVIN, J.-F. ET HUTCHISON, G.B., 1982. Coronary heart disease mortality after irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer*, 49(12), pp.2470-2475.
- BOIVIN, J.-F., HUTCHISON, G.B., LUBIN, J.H., MAUCH, P., 1992. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer*, 69(5), pp.1241-1247.
- BOLCH, W., LEE, C., WAYSON, M., JOHNSON, P., 2010. Hybrid computational phantoms for medical dose reconstruction. *Radiation and environmental Biophysics*, 49(2), pp.155-168.

- BONNET, J., 2005. Athérosclérose. *EMC - Cardiologie-Angiologie*, 2(4), pp.436–458.
- BORCA, V.C., PASQUINO, M., RUSSO, G., ET AL., 2013. Dosimetric characterization and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 14(2), pp.158-171.
- BOUILLON K, HADDY N, DELALOGUE S, ET AL., 2011 Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(4), pp.445–452.
- BOUYER-DALLOZ, F., MAINGON, P., BENDERITTER, M., ET AL., 2003. Effect of in vivo heart irradiation on coronary reactivity in the rat. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 49, pp.435–442.
- BOVELLI, D., PLATANIOTIS, G., ROILA, F., 2010. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: eSMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 21(suppl 5), pp.277–282.
- BOYER, A.L., DESOBRY, G.E., WELLS, N.H., 1991. Potential and limitations of invariant kernel conformal therapy. *Medical Physics*, 18(4), pp.703–712.
- BRIDIER, A., BEAUVAIS, H., DUTREIX, A., 1986. On the use of a quality index to specify high energy photon beams. *Radiotherapy and Oncology*, 5(1), pp.65-73.
- BROGGIO, D., BEURRIER, J., BREMAUD, M., ET AL., 2011. Construction of an extended library of adult male 3D models: rationale and results. *Physics in Medicine and Biology*, 56, pp.7659-7692.
- BROGGIO, D., MOIGNIER, A., DERREUMAUX, S., ET AL., n.d. A minimum information based and patient specific model of the left main and left anterior descending coronary arteries. Soumis en juillet 2014 à *Medical Physics*.
- BROSIUS, F.C., WALLER, B.F., ROBERTS, W.C., 1981. Radiation heart disease: Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *The American Journal of Medicine*, 70(3), pp.519–530.
- BROUILLETTE, S.W., MOORE, J.S., MCMAHON, A.D., ET AL., 2007. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: A nested case-control study. *The Lancet*, 369, pp.107-114.
- BROWN, T.A.D., HOGSTROM, K.R., ALVAREZ, D., MATTHEWS II, K.L., HAM, K., DUGAS, J.P., 2012. Dose-response curve of EBT, EBT2, and EBT3 radiochromic films to synchrotron-produced monochromatic x-ray beams. *Medical Physics*, 39(12), pp.7412-7417.
- BUTSON, M.J., YU, P.K.N., CHEUNG, T., ALNAWAF, H., 2010. Energy response of the new EBT2 radiochromic film to X-ray radiation. *Radiation Measurements*, 45(7), pp.836-839.
- BUTSON, M.J., YU, P.K.N., CHEUNG, T., METCALFE, P., 2003. Radiochromic film for medical radiation dosimetry. *Materials Science and engineering Reports*, 41(3-5), pp.61-120.
- BUZAS, J.S., STEFANSKI, L.A., TOSTESON, T.D. 2014. Measurement error. *Handbook of epidemiology*, pp.1241-1282.
- CAMERON, J., OESTERLE, S.N., BALDWIN, J.C., WILLIAM HANCOCK, E., 1987. The etiologic spectrum of constrictive pericarditis. *American Heart Journal*, 113(2, Part 1), pp.354–360.
- CARR, Z.A., LAND, C.E., KLEINERMAN, R.A., ET AL., 2005. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 61(3), pp.842-850.

- CARVER, J.R., SHAPIRO, C.L., NG, A., ET AL. American society of clinical oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: Cardiac and pulmonary late effects. *Journal of Clinical Oncology*, 25(25), pp.3991-4008.
- CASE, L.D., KIMMICK, G., PASKETT, E.D., LOHMAN, K., TUCKER, R., 2002. Interpreting measures of treatment effect in cancer clinical trials. *The Oncologist*, 7(3), pp.181-187.
- CASTELLINO, S.M., GEIGER, A.M., MERTENS, A.C., ET AL., 2011. Morbidity and mortality in long-term survivors of hodgkin lymphoma: A report from the childhood cancer survivor study. *Blood*, 117(6), pp.1806-1816.
- CELLA, L., LIUZZI, R., CONSON, M., D'AVINO, V., SALVATORE, M., PACELLI, R., 2013. Multivariate normal tissue complication probability modeling of heart valve dysfunction in Hodgkin lymphoma survivors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 87(2), pp.304-310.
- CERVIÑO, L.I., CHAO, A.K.Y., SANDHU, A., JIANG, S.B., 2009. The diaphragm as an anatomic surrogate for lung tumor motion. *Physics in Medicine and Biology*, 54(11), p.3529.
- CHARGARI, C., CASTADOT, P., MACDERMED, D., ET AL., 2010. Internal mammary lymph node irradiation contributes to heart dose in breast cancer. *Medical Dosimetry*, 35(3), pp.163-168.
- CHEN, R.C., LIN, N.U., GOLSHAN, M., HARRIS, J.R., BELLON, J.R., 2008. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management—a systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 26(30), pp.4981-4989.
- CHENAF, C., 2010. Mise en place d'outils d'expertise pour la reconstitution dosimétrique après radiothérapie. *Mémoire de stage de Master 2 spécialité Physique et technologies des rayonnements, sous la tutelle de DERREUMAUX S. Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire.*
- CHOFOR, N., HARDER, D., WILLBORN, K.C., POPPE, B., 2012. Internal scatter, the unavoidable major component of the peripheral dose in photon-beam radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57(6), pp.1733-1743.
- CIPR 106: International Commission on Radiological Protection Publication 106. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals - Addendum 3 to ICRP Publication 53. *Annals of the ICRP*, 38(1-2), 2008.
- CIPR 110: International Commission on Radiological Protection Publication 110. Adult reference computational phantoms. *Annals of the ICRP*, 39(2), 2009.
- CIPR 23: International Commission on Radiological Protection Publication 23, 1975. Report of the Task Group on Reference Man.
- CIPR 33: International Commission on Radiological Protection Publication 33. Protection against Ionizing Radiation from external Sources Used in Medicine. *Annals of the ICRP*, 9(1), 1982.
- CIPR 89: International Commission on Radiological Protection Publication 89. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: Reference values. *Annals of the ICRP*, 32(3-4), 2002.
- CLARKE, M., COLLINS, R., DARBY, S., ET AL., 2005. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 366(9503), pp.2087-2106.
- CLARKSON, J.R., 1941. A note on depth doses in fields of irregular shape. *The British Journal of Radiology*, 14(164), pp.265-268.

- COHN, K., STEWART, J., FAJARDO, L., HANCOCK, E., 1967. Heart disease following radiation. *Medicine*, 46(3), pp.281–298.
- CORN, B.W., TROCK, B.J., GOODMAN, R.L., 1990. Irradiation-related ischemic heart disease. *Journal of Clinical Oncology*, 8(4), pp.741–750.
- CORREA, C.R., LITT, H.I., HWANG, W.-T., FERRARI, V.A., SOLIN, L.J., HARRIS, E.E., 2007. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(21), pp.3031–3037.
- COSSET, J.M., HENRY-AMAR, M., PELLAE-COSSET, B., ET AL., 1991. Pericarditis and myocardial infarctions after Hodgkin's disease therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 21(2), pp.447–449.
- COUTARD, H. ET LAVEDAN, J., 1922. Troubles cardiovasculaires déterminés par les rayons X au cours du traitement des néoplasmes. *Comptes-Rendus des Séances de la Société de Biologie*, 86, p.666.
- CUMMINGS, P., 2009. The relative merits of risk ratios and odds ratios. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 163(5), pp.438–445.
- CUNNINGHAM, J.R., SHRIVASTAVA, P.N. ET WILKINSON, J.M., 1972. Program IRReG — Calculation of dose from irregularly shaped radiation beams. *Computer Programs in Biomedicine*, 2(3), pp.192–199.
- DARBY, S., MCGALE, P., TAYLOR, C., PETO, R., 2005. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SeeR cancer registries. *The Lancet Oncology*, 6(8), pp.557–565.
- DARBY, S.C., CUTTER, D.J., BOERMA, M., ET AL., 2010. Radiation-related heart disease: Current knowledge and future prospects. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(3), pp.656–665.
- DARBY, S.C., EWERTZ, M., MCGALE, P., ET AL., 2013. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 368(11), pp.987–998.
- DAVIS, K.S., 1924. Intrathoracic Changes Following X-ray Treatment: A Clinical and experimental Study. *Radiology*, 3(4), pp.301–322.
- DEMIRCI, S., NAM, J., HUBBS, J.L., NGUYEN, T., MARKS, L.B., 2009. Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 73(4), pp.980–987.
- DESJARDINS, A.U., 1932. Action of roentgen rays and radium on the heart and lungs. *American Journal of Roentgenology*, 27, pp.153–176.
- DEVIC, S., 2011. Radiochromic film dosimetry: Past, present, and future. *Physica Medica*, 27(3), pp.122–134.
- DIALLO, I., HADDY, N., ADJADJ, E., ET AL., 2009. Frequency distribution of second solid cancer locations in relation to the irradiated volume among 115 patients treated for childhood cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 74(3), pp.876–883.
- DIALLO, I., LAMON, A., SHAMSALDIN, A., GRIMAUD, E., DE VATHAIRE, F., CHAVAUDRA, J., 1996. Estimation of the radiation dose delivered to any point outside the target volume per patient treated with external beam radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 38(3), pp.269–271.
- DODGE, JR. J.T., BROWN, B.G., BOLSON, E.L., DODGE, H.T., 1988. Intrathoracic spatial location of specified coronary segments on the normal human heart. applications in quantitative arteriography,

- assessment of regional risk and contraction, and anatomic display. *Circulation*, 78(5 1), pp.1167-1180.
- DUNSMORE, L.D., LOPONTE, M.A., DUNSMORE, R.A., 1986. Radiation-induced coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 8(1), pp.239–244.
- EBCTCG, 2000. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *The Lancet*, 355(9217), pp.1757–1770.
- EMERSON, J.D. AND STRENIO, J., 1983. Boxplots and batch comparison. In: *Hoaglin DC, Mosteller F, Tukey JW, editors. Understanding Robust and exploratory Data Analysis. Wiley, New York, USA; pp. 58-65.*
- ENV 12052, 1995. Medical Imaging Communication (MeDICOM)
- ERIKSSON, F., GAGLIARDI, G., LIEDBERG, A., ET AL., 2000. Long-term cardiac mortality following radiation therapy for Hodgkin's disease: Analysis with the relative seriality model. *Radiotherapy and Oncology*, 55(2), pp.153-162.
- ESTRO 2014. Joint Symposium ESTRO-EANM. What's new in radionuclide treatment – Competition or added value for external beam radiotherapy? Krause, K., Sgouros, G., Bruland, O., Mottaghy, F.
- EURATOM. Directive 97/43. Ordonnance n° 2001-270 du 28 mars 2001 relative à la transposition de directives communautaires dans le domaine de la protection contre les rayonnements ionisants.
- EVANS, S.B., PANIGRAHI, B., NORTHRUP, V., ET AL., 2013. Analysis of coronary artery dosimetry in the 3-dimensional era: Implications for organ-at-risk segmentation and dose tolerances in left-sided tangential breast radiation. *Practical Radiation Oncology*, 3(2), pp.55-60.
- FAJARDO, L.F. ET STEWART, J.R., 1970. Experimental radiation-induced heart disease. I. Light microscopic studies. *The American Journal of Pathology*, 59(2), pp.299–316.
- FAJARDO, L.F., STEWART, J.R., COHN, K.E., 1968. Morphology of radiation-induced heart disease. *Archives of pathology*, 86(5), p.512.
- FARRELL, K. ET JARRETT, R.F., 2011. The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *Histopathology*, 58(1), pp.15–25.
- FENG, M., MORAN, J.M., KOELLING, T., ET AL., 2011. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 79(1), pp.10-18.
- FRANCOIS, P., BEURTHERET, C., DUTREIX, A., 1988. Calculation of the dose delivered to organs outside the radiation beams. *Medical Physics*, 15(6), pp.879–883.
- FRANCOIS, P., BEURTHERET, C., DUTREIX, A., DE VATHAIRE, F., 1988b. A mathematical child phantom for the calculation of dose to the organs at risk. *Medical Physics*, 15(3), pp.328–333.
- GAGLIARDI, G., CONSTINE, L.S., MOISEENKO, V., ET AL., 2010. Radiation dose-volume effects in the heart. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(3 SUPPL.), pp.77-85.
- GAGLIARDI, G., LAX, I., OTTOLENGHI, A. ET RUTQVIST, L.E., 1996. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer—application of the relative seriality model. *The British Journal of Radiology*, 69(825), pp.839–846.

- GALPER, S.L., YU, J.B., MAUCH, P.M., ET AL., 2011. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood*, 117(2), pp.412-418.
- GIORDANO, S.H., KUO, Y.-F., FREEMAN, J.L., BUCHHOLZ, T.A., HORTOBAGYI, G.N., GOODWIN, J.S., 2005. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(6), pp.419-424.
- GIRINSKY, T., M'KACHER, R., LESSARD, N., ET AL., 2014. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: Results and risk factor analysis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 89(1), pp.59-66.
- GLANZMANN, C., HUGUENIN, P., LÜTOLF, U.M., MAIRE, R., JENNI, R., GUMPPENBERG, V., 1994. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiotherapy and Oncology*, 30(1), pp.43-54.
- GLANZMANN, C., KAUFMANN, P., JENNI, R., HESS, O.M., HUGUENIN, P., 1998. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiotherapy and Oncology*, 46(1), pp.51-62.
- GLOBOCAN 2012. Dernières statistiques mondiales sur le cancer. *Communiqué de presse n°203. Centre International de la Recherche sur le Cancer et Organisation Mondiale de la Santé.*
- GREENWOOD, R.D., ROSENTHAL, A., CASSADY, R., JAFFE, N., NADAS, A.S., 1974. Constrictive Pericarditis in Childhood Due to Mediastinal Irradiation. *Circulation*, 50(5), pp.1033-1039.
- GROLLIER, G., COMMEAU, P., MERCIER, V., ET AL., 1988. Post-radiotherapeutic left main coronary ostial stenosis: Clinical and histological study. *European Heart Journal*, 9(5), pp.567-570.
- GROSSBARD, M.L., 2002. *Malignant Lymphomas*, PMPH, USA.
- GU, S., GUPTA, R., KYPRIANOU, I., 2011. Computational high-resolution heart phantoms for medical imaging and dosimetry simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 56, pp.5845-5864.
- GYENES, G., FORNANDER, T., CARLENS, P., RUTQVIST, L.E., 1994. Morbidity of ischemic heart disease in early breast cancer 15-20 years after adjuvant radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 28(5), pp.1235-1241.
- GYENES, G., RUTQVIST, L.E., LIEBERG, A., FORNANDER, T., 1998. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 48(2), pp.185-190.
- HABIB, B., POUMAREDE, B., TOLA, F., BARTHE, J., 2010. Evaluation of PENFAST - A fast Monte Carlo code for dose calculations in photon and electron radiotherapy treatment planning. *Physica Medica*, 26(1), pp. 17-25.
- HAMMERSTEIN, G.R., MILLER, D.W., WHITE, D.R., MASTERSON, M.E., WOODARD, H.Q., LAUGHLIN, J.S., 1979. Absorbed radiation dose in mammography. *Radiology*, 130, pp.485-491.
- HAN, J., KAMBER, M., PEI, J., 2006. *Data Mining: Concepts and Techniques. 2nd ed., Morgan Kaufmann, San Francisco, USA.*
- HANCOCK, S.L., 1993b. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 270(16), pp.1949-1955.
- HANCOCK, S.L., DONALDSON, S.S. ET HOPPE, R.T., 1993. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Journal of Clinical Oncology*, 11(7), pp.1208-1215.

- HARRIS, E.E.R., CORREA, C., HWANG, W.-, ET AL., 2006. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 24(25), pp.4100-4106.
- HARTMAN, F.W., BOLLINGER, A., DOUB, H.P., SMITH, F.J., 1927. Heart lesions produced by the deep X-ray. *Transactions of the American Climatological and Clinical Association*, 43, pp.54-71.
- HAWKINS, D.M., 2004. The problem of overfitting. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 44(1), pp.1-12.
- HEIDENREICH, P.A., HANCOCK, S.L., LEE, B.K., MARISCAL, C.S., SCHNITTGER, I., 2003. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(4), pp.743-749.
- HEIDENREICH, P.A., HANCOCK, S.L., VAGELOS, R.H., LEE, B.K., SCHNITTGER, I., 2005. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *American Heart Journal*, 150(5), pp.977-982.
- HEIDENREICH, P.A., SCHNITTGER, I., STRAUSS, H.W., ET AL., 2006. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*, 25(1), pp.43-49.
- HENRY-AMAR, M., HAYAT, M., MEERWALDT, J.H., ET AL., 1990. Causes of death after therapy for early stage hodgkin's disease entered on eORTC protocols. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 19(5), pp.1155-1157.
- HENSON, K.E., MCGALE, P., TAYLOR, C., DARBY, S.C., 2013. Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. *The British Journal of Cancer*, 108(1), pp.179-182.
- HODGSON, D.C., 2011. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma. *ASH Education Program Book*, 2011(1), pp.323-329.
- HOFMAN, M.B.M., WICKLINE, S.A., LORENZ, C.H., 1998. Quantification of in-plane motion of the coronary arteries during the cardiac cycle: Implications for acquisition window duration for MR flow quantification. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 8(3), pp.568-576.
- HOONING, M.J., ALEMAN, B.M.P., VAN ROSMALEN, A.J.M., KUENEN, M.A., KLIJN, J.G.M., VAN LEEUWEN, F.E., 2006. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: A 25-year follow-up study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 64(4), pp.1081-1091.
- HOONING, M.J., BOTMA, A., ALEMAN, B.M.P., ET AL., 2007. Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in 10-Year Survivors of Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(5), pp.365-375.
- HOPPE, R.T., 1997. Hodgkin's disease: Complications of therapy and excess mortality. *Annals of Oncology*, 8(suppl 1), pp.S115-S118.
- HORNER, M.J., RIES, L.A.G., KRAPCHO, M., ET AL., 2009. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. *National Cancer Institute, Bethesda, MD, United States of America*.
- HOSMER, D.W. ET LEMESHOW, S., 2000. Applied logistic regression. *2nd edition. Ed John Wiley and sons (Hoboken, NJ, USA)*.
- HOVING S., HEENEMAN S., GIJBELS M.J.J., ET AL., 2008. Single-dose and fractionated irradiation promote initiation and progression of atherosclerosis and induce an inflammatory plaque phenotype in ApoE^{-/-} mice. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 71(3), pp.848-857.

- HOWELL R.M., SCARBORO S.B., KRY S.F., ET AL., 2010. Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system. *Physics in Medicine and Biology*. 55(23):6999-7008.
- HOWELL, R.M., SCARBORO, S.B., TADDEI, P.J., KRISHNAN, S., KRY, S.F., NEWHAUSER, W.D., 2010b. Methodology for determining doses to in-field, out-of-field and partially in-field organs for late effects studies in photon radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 55(23), pp.7009-7023.
- HUET, C., DAGOIS, S., DERREUMAUX, S., TROMPIER, F., CHENAF, C., ROBBES, I., 2012. Characterization and optimization of EBT2 radiochromic films dosimetry system for precise measurements of output factors in small fields used in radiotherapy. *Radiation Measurements*, 47(1), pp.40-49.
- HUET, C., MOIGNIER, C., FONTAINE, J., CLAIRAND, I., 2014. Characterization of the Gafchromic EBT3 films for dose distribution measurements in stereotactic radiotherapy. *Radiation Measurements*, Article in press.
- HULL, M., MORRIS, C.G., PEPINE, C.J., MENDENHALL N., 2003. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *Journal of the American Medical Association*, 290(21), pp.2831-2837.
- HURKMANS, C.W., SAARNAK, A.E., PIETERS, B.R., BORGER, J.H., BRUINVIS, I.A., 2000. An improved technique for breast cancer irradiation including the locoregional lymph nodes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 47(5), pp.1421-1429.
- IAIZZO, P.A., 2009. *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices*. Springer.
- ICRU 48, 1992. Phantoms and Computational Models in Therapy, Diagnosis and Protection. *International Commission of Radiation Units and Measurements Report 48*.
- ICRU 50, 1993. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *International Commission of Radiation Units and Measurements Report 50*.
- IEC 61267, 2005. Medical diagnostic X-ray equipment. Radiation conditions for use in the determination of characteristics.
- INCA, 2011. Critère d'agrément pour la pratique de la radiothérapie externe. Institut National du Cancer.
- INCA, 2012. Situation de la radiothérapie en 2011. *Institut National du Cancer*.
- INCA, 2013. Situation du cancer en France en 2012. *Institut National du Cancer*.
- INCA, 2013b. Observatoire national de la radiothérapie. Rapport d'enquête : situation en 2011 et évolution depuis 2007. *Institut National du Cancer*.
- ISAMBERT, A., BEAUDRE, A., FERREIRA, I., LEFKOPOULOS, D., 2007. Quality assurance of a virtual simulation software: Application to IMago and SIMago (ISOgrayTM). *Cancer/Radiothérapie*, 11(4), pp.178-187.
- ISAMBERT, A., DHERMAIN, F., BIDAULT, F., ET AL., 2008. Evaluation of an atlas-based automatic segmentation software for the delineation of brain organs at risk in a radiation therapy clinical context. *Radiotherapy and Oncology*, 87, pp.93-99.
- ISO 4037-1, 1996. Rayonnements X et gamma de référence pour l'étalonnage des dosimètres et des débitmètres, et pour la détermination de leur réponse en fonction de l'énergie des photons. Partie 1: Caractéristiques des rayonnements et méthodes de production.

- JAGSI, R. ET PIERCE, L., 2013. Radiation therapy to the internal mammary nodal region in breast cancer: the debate continues. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 86(5), pp.813–815.
- JAWORSKI, C., MARIANI, J.A., WHEELER, G., KAYE, D.M., 2013. Cardiac complications of thoracic irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(23), pp.2319–2328.
- JEMAL, A., SIEGEL, R., WARD, E., HAO, Y., XU, J., THUN, M.J., 2009. Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*, 59(4), pp.225–249.
- JIN, J.Y., KLEIN, E.E., KONG, F.M., LI, Z., 2005. An improved internal mammary irradiation technique in radiation treatment of locally advanced breast cancers. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 6(1), pp.84-93.
- JOOSTEN, A., BOCHUD, F., BAECHLER, S., LEVI, F., MIRIMANOFF, R., MOECKLI, R., 2011. Variability of a peripheral dose among various linac geometries for second cancer risk assessment. *Physics in Medicine and Biology*, 56(16), pp.5131-5151.
- JOOSTEN, A., MATZINGER, O., JEANNERET-SOZZI, W., BOCHUD, F., MOECKLI, R., 2013. 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. *Radiotherapy and Oncology*, 106(1), pp.33-41.
- KADERKA, R., SCHARDT, D., DURANTE, M., ET AL., 2012. Out-of-field dose measurements in a water phantom using different radiotherapy modalities. *Physics in Medicine and Biology*, 57(16), pp.5059-5074.
- KING, V., CONSTINE, L.S., CLARK, D., ET AL., 1996. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 36(4), pp.881-889.
- KIRBY, A.M., EVANS, P.M., DONOVAN, E.M., CONVERY, H.M., HAVILAND, J.S., YARNOLD, J.R., 2010. Prone versus supine positioning for whole and partial-breast radiotherapy: A comparison of non-target tissue dosimetry. *Radiotherapy and Oncology*, 96(2), pp.178-184.
- KNÖÖS, T., WIESLANDER, E., COZZI, L., ET AL., 2006. Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Physics in Medicine and Biology*, 51(22), pp.5785-5807.
- KOENIG, W., SUND, M., FRÖHLICH, M., ET AL., 1999. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*, 99(2), pp.237-342.
- KONEN E., GOITEIN O., STERNIK L., ET AL., 2007. The prevalence and anatomical patterns of intramuscular coronary arteries. A coronary computed tomography angiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*, 49, pp.587-593.
- KOPELSON, G. ET HERWIG, K.J., 1978. The etiologies of coronary artery disease in cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 4(9–10), pp.895–906.
- KRENGLI, M., MASINI, L., CALTAVUTURO, T., ET AL., 2013. Prone versus supine position for adjuvant breast radiotherapy: A prospective study in patients with pendulous breasts. *Radiation Oncology*, 8(1).
- KRIEGER, T., SAUER, O.A., 2005. Monte carlo- versus pencil-beam-/collapsed-cone-dose calculation in a heterogeneous multi-layer phantom. *Physics in Medicine and Biology*, 50(5), pp.859-868.

- KRUEGER, E.A., SCHIPPER, M.J., KOELLING, T., MARSH, R.B., BUTLER, J.B., PIERCE, L.J., 2004. Cardiac chamber and coronary artery doses associated with postmastectomy radiotherapy techniques to the chest wall and regional nodes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 60(4), pp.1195–1203.
- KRY, S.F., SALEHPOUR, M., FOLLOWILL, D.S., ET AL., 2005. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 62(4), pp.1195-1203.
- KRY, S.F., TITT, U., PÖNISCH, F., ET AL., 2006. A Monte Carlo model for calculating out-of-field dose from a Varian 6 MV beam. *Medical Physics*, 33(11), pp.4405-4413.
- KÜPPERS, R. ET HANSMANN, M.-L., 2005. The Hodgkin and Reed-Sternberg cell. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 37(3), pp.511–517.
- LANCELOTTI, P., NKOMO, V.T., BADANO, L.P., ET AL, 2013. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: A report from the European association of cardiovascular imaging and the American society of echocardiography. *European heart journal - Cardiovascular Imaging*, 14(8), pp.721-740.
- LAUBA, W.U. ET WONG, T., 2003. The volume effect of detectors in the dosimetry of small fields used in IMRT. *Medical Physics*, 30(3), pp.341-347.
- LAUGIER, A., 1996. Le premier siècle de la radiothérapie en France. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 180(1), pp.143–160.
- LEACH, J.E., 1943. Effect of roentgen therapy on the heart: A clinical study. *Archives of Internal Medicine*, 72(6), pp.715–745.
- LEE, C. ET LEE, J.-K., 2006. Computational anthropomorphic phantoms for radiation protection dosimetry: evolution and prospects. *Nuclear Engineering Technology*, 38(3), pp.239–250.
- LEE, C., LEE, C., LODWICK, D. AND BOLCH, W.E., 2007. NURBS-based 3D anthropomorphic computational phantoms for radiation dosimetry applications. *Radiation Protection Dosimetry*. 127(1-4): 227-232.
- LEE, C., LODWICK, D., HASENAUER, D., WILLIAMS, J.L., LEE, C. AND BOLCH, W.E., 2007b. Hybrid computational phantoms of the male and female newborn patient: NURBS-based whole-body models. *Physics in Medicine and Biology*, 52(12): 3309-3333.
- LEE, C.K.K., AEPPLI, D., NIERENGARTEN, M.E., 2000. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 48(1), pp.169–179.
- LINDSAY, P., RINK, A., RUSCHIN, M., JAFFRAY, D., 2010. Investigation of energy dependence of EBT and EBT-2 Gafchromic film. *Medical Physics*, 37(2), pp.571-576.
- LIPSHULTZ, S.E. ET SALLAN, S.E., 1993. Cardiovascular abnormalities in long-term survivors of childhood malignancy. *Journal of Clinical Oncology*, 11(7), pp.1199–1203.
- LORENZEN, E.L., TAYLOR, C.W., MARALDO, M., ET AL., 2013. Inter-observer variation in delineation of the heart and left anterior descending coronary artery in radiotherapy for breast cancer: A multi-centre study from Denmark and the UK. *Radiotherapy and Oncology*, 108(2), pp.254-258.
- M'KACHER, R., BENNACEUR-GRISCELLI, A., GIRINSKY, T., ET AL., 2007. Telomere shortening and associated chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes of patients with Hodgkin's lymphoma prior to any treatment are predictive of second cancers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 68, pp.465-471.

- MACKIE, T.R., BIELAJEW, A.F., ROGERS, D.W.O., BATTISTA, J.J., 1988. Generation of photon energy deposition kernels using the eGS Monte Carlo code. *Physics in Medicine and Biology*, 33(1), p.1.
- MALAGO, R., PEZZATO, A., BARBIANI, C., ET AL., 2011. Coronary artery anatomy and variants. *Pediatric Radiology*, 41, pp.1505-1515.
- MARDER, D.G., 2010. Absolute pre-treatment IMRT verification in external beam therapy. *Mémoire de master, École polytechnique fédérale de Zurich, Suisse*.
- MAST, M.E., VAN KEMPEN-HARTEVELD, L., HEIJENBROK, M.W., ET AL., 2013. Left-sided breast cancer radiotherapy with and without breath-hold: Does IMRT reduce the cardiac dose even further? *Radiotherapy and Oncology*, 108(2), pp.248-253.
- MAUBARET, C.G., SALPEA, K.D., JAIN, A., ET AL., 2010. Telomeres are shorter in myocardial infarction patients compared to healthy subjects: Correlation with environmental risk factors. *Journal of Molecular Medicine*, 88, pp.785-794.
- MAUCH, P.M., KALISH, L.A., MARCUS, K.C., ET AL., 1995. Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease. *The Cancer Journal from Scientific American*, 1(1), pp.33-42.
- MAYERS, S., 2011. Characterisation of Gafchromic EBT2 film for use in radiation therapy dosimetry. *Master thesis, Wollongong university, Australia*.
- MCÉNIERY, P.T., DOROSTI, K., SCHIAVONE, W.A., PEDRICK, T.J. ET SHELDON, W.C., 1987. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *The American Journal of Cardiology*, 60(13), pp.1020-1024.
- MCREYNOLDS, R.A., GOLD, G.L., ROBERTS, W.C., 1976. Coronary heart disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *The American Journal of Medicine*, 60(1), pp.39-45.
- MÈGE, A., ZIOUÈCHE, A., POUREL, N. ET CHAUVET, B., 2011. Toxicité cardiaque de la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 15(6-7), pp.495-503.
- MILL, W.B., BAGLAN, R.J., KURICHETY, P., PRASAD, S., LEE, J.Y. ET MOLLER, R., 1984. Symptomatic radiation-induced pericarditis in Hodgkin's disease. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 10(11), pp.2061-2065.
- MOIGNIER, A., BROGGIO, D., DERREUMAUX, S., ET AL., 2014. Dependence of coronary 3-dimensional dose maps on coronary topologies and beam set in breast radiation therapy: A study based on CT angiographies. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 89(1), pp.182-90.
- MOIGNIER, A., BROGGIO, D., DERREUMAUX, S., ET AL., n.d. Coronary CT angiography-based dosimetry of patients treated with mediastinal radiotherapy: a coronary artery sub-volume analysis. Article soumis en juin 2014 à l'*International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*.
- MOIGNIER, A., DERREUMAUX, S., BROGGIO, D., ET AL., 2013. Potential of hybrid computational phantoms for retrospective heart dosimetry after breast radiation therapy: A feasibility study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 85(2), pp.492-499.
- MONNEREAU, A., REMONTET, L., MAYNADIE, M., ET AL., 2013b. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 - Hémopathies malignes. *Saint-Maurice (France) : Institut de veille sanitaire*.
- MONNEREAU, A., TROUSSARD, X., BELOT, A., ET AL., 2013. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *International Journal of Cancer*, 132(10), pp.2378-2387.

- MORTON, L.M., TURNER, J.J., CERHAN, J.R., ET AL., 2007. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the pathology working group of the international lymphoma epidemiology consortium (InterLymph). *Blood*, 110(2), pp.695-708.
- MULROONEY, D.A., YEAZEL, M.W., KAWASHIMA, T., ET AL., 2009. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: Retrospective analysis of the childhood cancer survivor study cohort. *BMJ* (online), 339.
- MURRAY, C.J. ET LOPEZ, A.D., 1997. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *The Lancet*, 349(9064), pp.1498-1504.
- MURRAY, C.J. ET LOPEZ, A.D., 1997b. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. *The Lancet*, 349(9061), pp.1269-1276.
- MURTY, R.C., 1965. Effective atomic numbers of heterogeneous materials [5]. *Nature*, 207(4995), pp.398-399.
- NA, Y.H., ZHANG, B., ZHANG, J., ET AL., 2010. Deformable adult human phantoms for radiation protection dosimetry: anthropometric data representing size distributions of adult worker populations and software algorithms. *Physics in Medicine and Biology*, 55, pp. 3789-3811.
- NAKHJAVAN, F.K., YAZDANFAR, S., FRIEDMAN, A., 1984. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for stenosis of the ostium of the right coronary artery after irradiation for Hodgkin's disease. *The American Journal of Cardiology*, 53(2), pp.341-342.
- NCRP 170, 2012. Second primary cancers and cardiovascular disease after radiation therapy. *National Council on Radiation Protection and Measurements*.
- NETTER, F.H. ET COLACINO, S., 1989. Atlas of human anatomy. *Ciba-Geigy Corporation*.
- NG, A., BROCK, K.K., SHARPE, M.B., MOSELEY, J.L., CRAIG, T., HODGSON, D.C., 2012b. Individualized 3D reconstruction of normal tissue dose for patients with long-term follow-up: A step toward understanding dose risk for late toxicity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 84(4), pp.557-563.
- NG, A., NGUYEN, T.-, MOSELEY, J.L., HODGSON, D.C., SHARPE, M.B., BROCK, K.K., 2012. Navigator channel adaptation to reconstruct three dimensional heart volumes from two dimensional radiotherapy planning data. *BMC Medical Physics*, 12(1).
- NG, A., NGUYEN, T.-, MOSELEY, J.L., HODGSON, D.C., SHARPE, M.B., BROCK, K.K., 2010. Reconstruction of 3D lung models from 2D planning data sets for Hodgkin's lymphoma patients using combined deformable image registration and navigator channels. *Medical Physics*, 37(3), pp.1017-1028.
- NG, A.K., PATRICIA BERNARDO, M.V., WELLER, E., ET AL., 2002. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: Long-term risks and risk factors. *Blood*, 100(6), pp.1989-1996.
- NIEDER, C., SCHILL, S., KNESCHAUREK, P., MOLLS, M., 2007. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiation Oncology*, 2(1), p.20.
- NILSSON, G., HOLMBERG, L., GARMO, H., ET AL., 2012. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30(4), pp.380-386.
- NILSSON, G., HOLMBERG, L., GARMO, H., TERENT, A., BLOMQUIST, C., 2009. Radiation to supraclavicular and internal mammary lymph nodes in breast cancer increases the risk of stroke. *The British Journal of Cancer*, 100(5), pp.811-816.

- NJEH, C.F., SAUNDERS, M.W., LANGTON, C.M., 2012. Accelerated partial breast irradiation using external beam conformal radiation therapy: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 81(1), pp.1–20.
- OM, A., ELLAHAM, S., VETROVEC, G.W., 1992. Radiation-induced coronary artery disease. *American Heart Journal*, 124(6), pp.1598–1602.
- PAELINCK, L., DE NEVE, W., DE WAGTER, C., 2007. Precautions and strategies in using a commercial flatbed scanner for radiochromic film dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 52(1), pp.231–242.
- PASZAT, L.F., MACKILLOP, W.J., GROOME, P.A., SCHULZE, K., HOLOWATY, E., 1999. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 43(4), pp.755–762.
- PASZAT, L.F., VALLIS, K.A., BENK, V.M.A., GROOME, P.A., MACKILLOP, W.J., WIELGOSZ, A., 2007. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 82(3), pp.294–300.
- PEJKOVIC, B., KRAJNC, I., ANDERHUBER, F., 2008. Anatomical variations of coronary ostia, aortocoronary angles and angles of division of the left coronary artery of the human heart. *Journal of International Medical Research*, 36, pp.914–922.
- PERICHON, N., 2012. Établissement des références nationales, en termes de dose absorbée, par calorimétrie dans l'eau, pour les faisceaux de rayons X de moyenne énergie, applicables en radiothérapie. *Thèse de doctorat, LNHB, CEA Saclay*.
- PEZNER, R.D., 2013. Coronary artery disease and breast radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 86(5), pp.816–818.
- PILI, G., GRIMALDI, L., FIDANZA, C., ET AL., 2011. Geometric and dosimetric approach to determine probability of late cardiac mortality in left tangential breast irradiation: Comparison between wedged beams and field-in-field technique. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 81(3), pp.894–900.
- PODGORSK, E.B. ET AIEA, 2005. Radiation Oncology Physics: A handbook for teachers and students. *International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria*.
- POHJOLA-SINTONEN, S., TÖTTERMAN, K.-J., SALMO, M., SILTANEN, P., 1987. Late cardiac effects of mediastinal radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. *Cancer*, 60(1), pp.31–37.
- PRETORIUS, P.H., KING, M.A., TSUI, B.M.W., LACROIX, K.J., XIA, W., 1999. A mathematical model of motion of the heart for use in generating source and attenuation maps for simulating emission imaging. *Medical Physics*, 26(11), pp.2323–2332.
- RADEMAKER, J., SCHÖDER, H., ARIARATNAM, N.S., ET AL., 2008. Coronary artery disease after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: Coronary CT angiography findings and calcium scores in nine asymptomatic patients. *American Journal of Roentgenology*, 191(1), pp.32–37.
- RADWANER, B.A., GERINGER, R., GOLDMANN, A.M., SCHWARTZ, M.J., KEMP, H.G., 1987. Left main coronary artery stenosis following mediastinal irradiation. *The American Journal of Medicine*, 82(5), pp.1017–1020.
- REED, D.M., 1902. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. *The Johns Hopkins Hospital Reports*, 10, pp.133–196.

- REINDERS, J.G., HEIJMEN, B.J.M., OLOFSEN-VAN ACHT, M.J.J., VAN PUTTEN, W.L.J. ET LEVENDAG, P.C., 1999. Ischemic heart disease after mantlefield irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up. *Radiotherapy and Oncology*, 51(1), pp.35-42.
- REINHARDT, S., HILLBRAND, M., WILKENS, J.J., ASSMANN, W., 2012. Comparison of Gafchromic EBT2 and EBT3 films for clinical photon and proton beams. *Medical Physics*, 39(8), pp.5257-5262.
- REULEN, R.C., WINTER DL, FROBISHER C ET AL, 2010. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *Journal of the American Medical Association*, 304(2), pp.172-179.
- RICHLEY, L., JOHN, A.C., COOMBER, H., FLETCHER, S., 2010. Evaluation and optimization of the new EBT2 radiochromic film dosimetry system for patient dose verification in radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 55(9), pp.2601-2617.
- RIDKER, P.M., RIFAI, N., CLEARFIELD, M., ET AL., 2001. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *New England Journal of Medicine*, 344, pp.1959-1965.
- ROYCHOUDHURI, R., ROBINSON, D., PUTCHA, V., CUZICK, J., DARBY, S., MØLLER, H., 2007. Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. *Cancer*, 7(1), p.9.
- RUTQVIST, L.E., LAX, I., FORNANDER, T. ET JOHANSSON, H., 1992. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 22(5), pp.887-896.
- SABRAZES, J. ET RIVIERE, P., 1897. Recherches sur l'action biologique des rayons X. *Comptes rendus des séances de l'académie des sciences*, 01(T124).
- SAMANI, N.J., BOULBTY, R., BUTLER, R., ET AL., 2001. Telomere shortening in atherosclerosis. *The Lancet*, 358, pp.472-473.
- SARDARO, A., PETRUZZELLI, M.F., D'ERRICO, M.P., GRIMALDI, L., PILI, G., PORTALURI, M., 2012. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: Risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiotherapy and Oncology*, 103(2), pp.133-142.
- SCANLON, P.J., FAXON, D.P., AUDET, A.-, ET AL., 2009. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines (committee on coronary angiography). *Journal of the American College of Cardiology*, 33(6), pp.1756-1816.
- SCARBORO, S.B., FOLLOWILL, D.S., HOWELL, R.M., KRY, S.F., 2011. Variations in photon energy spectra of a 6 MV beam and their impact on TLD response. *Medical Physics*, 38(5), pp.2619-2628.
- SCHAFFER, A., VERDOIA, M., CASSETTI, E., MARINO, P., SURYAPRANATA, H. ET DE LUCA, G., Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. *Thrombosis Research*.
- SEGARS, W.P., 2001. Development and application of the new dynamic NURBS-based Cardiac-Torso (NCAT) Phantom. Thesis, Chapel Hill, University of North Carolina.
- SEGUY, G. ET QUENISSET, E., 1897. Action des rayons X sur le cœur. *Comptes rendus des séances de l'académie des sciences*, 01(T124), p.790.
- SELWYN, A.P., 1983. The cardiovascular system and radiation. *The Lancet*, 322(8342), pp.152-154.

- SEMPAU, J., ACOSTA, E., BARO, J., FERNANDEZ-VAREA, J.M. ET SALVAT, F., 1997. An algorithm for Monte Carlo simulation of coupled electron-photon transport. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 132(3), pp.377–390.
- SENKUS-KONEFKA, E. ET JASSEM, J., 2007. Cardiovascular effects of breast cancer radiotherapy. *Cancer Treatment Reviews*, 33(6), pp.578–593.
- SFRO, 2007. Guide des procédures de radiothérapie externe. *Société Française de Radiothérapie Oncologique*.
- SFRO, 2013. Livre blanc de la radiothérapie en France. *Société Française de Radiothérapie Oncologique*.
- SHAH, C., BADIYAN, S., BERRY, S., ET AL., 2014. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, Article in press.
- SHAMSALDIN, A., GRIMAUD, E., HARDIMAN, C., DIALLO, I., DE VATHAIRE, F., CHAUDAUDRA, J., 1998. Dose distribution throughout the body from radiotherapy for Hodgkin's disease in childhood. *Radiotherapy and Oncology*, 49(1):85-90.
- SHECHTER, G., 2004. Respiratory Motion of the Heart: Implications for Magnetic Resonance Coronary Angiography. *Thesis, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland*.
- SHECHTER, G., RESAR, J.R., MCVEIGH, E.R., 2006. Displacement and velocity of the coronary arteries: Cardiac and respiratory motion. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 25, pp.369-375.
- SLAMA, M.S., LE GULUDEC, D., SEBAG, C., ET AL., 1991. Complete atrioventricular block following mediastinal irradiation: A report of six cases. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 14(7), pp.1112–1118.
- SÖHN, M., BIRKNER, M., YAN, D. ET ALBER, M., 2005. Modelling individual geometric variation based on dominant eigenmodes of organ deformation: implementation and evaluation. *Physics in Medicine and Biology*, 50(24), p.5893.
- SÖHN, M., SOBOTTA, B. ET ALBER, M., 2012. Dosimetric treatment course simulation based on a statistical model of deformable organ motion. *Physics in Medicine and Biology*, 57(12), p.3693.
- STEINGART, R.M., YADAV, N., MANRIQUE, C., CARVER, J.R., LIU, J., 2013. Cancer survivorship: Cardiotoxic therapy in the adult cancer patient; cardiac outcomes with recommendations for patient management. *Seminars in Oncology*, 40(6), pp.690–708.
- STEWART, J.R., FAJARDO, L.F., GILLETTE, S.M., CONSTINE, L.S., 1995. Radiation injury to the heart. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 31(5), pp.1205–1211.
- STOREY, M.R., MUNDEN, R., STROM, E.A., MCNEESE, M.D., BUCHHOLZ, T.A., 2001. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer Journal*, 7(6), pp.492-497.
- STOVALL, M., WEATHERS, R., KASPER, C., SMITH, S.A., TRAVIS, L., RON, E., ET AL., 2006. Dose reconstruction for therapeutic and diagnostic radiation exposures: Use in epidemiological studies. *Radiation Research*, 166(1), pp.141–157.
- SWERDLOW, A.J., HIGGINS, C.D., SMITH, P., ET AL., 2007. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: A collaborative British cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(3), pp.206–214.

- TARBELL, N.J., THOMPSON, L. ET MAUCH, P., 1990. Thoracic irradiation in Hodgkin's disease: disease control and long-term complications. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 18(2), pp.275–281.
- TAYLOR, C.W., BRØNNUM, D., DARBY, S.C., ET AL., 2011. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977-2001. *Radiotherapy and Oncology*, 100(2), pp.176-183.
- TAYLOR, C.W., NISBET, A., MCGALE, P. ET DARBY, S.C., 2007. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 69(5), pp.1484–1495.
- TAYLOR, C.W., NISBET, A., MCGALE, P., ET AL., 2009 Cardiac doses from swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. *Radiotherapy and Oncology*, 90(1), pp.127–135.
- TAYLOR, C.W., POVALL, J.M., MCGALE, P., ET AL., 2008 Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 72(2), pp.501-507.
- TENET, W., MISSRI, J. ET HAGER, D., 1986. Radiation-induced stenosis of the left main coronary artery. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, 12(3), pp.169–171.
- THE EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, 2012. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *New England Journal of Medicine*, 367, pp.1310-1320.
- TOMMASO, C.L., APPLEFELD, M.M. ET SINGLETON, R.T., 1988. Isolated left main coronary artery stenosis and mediastinal radiotherapy as an etiologic factor. *The American Journal of Cardiology*, 61(13), pp.1119–1120.
- TRACY, G.P., BROWN, D.E., JOHNSON, L.W., GOTTLIEB, A.J., 1974. Radiation-induced coronary artery disease. *Journal of the American Medical Association*, 228(13), pp.1660–1662.
- TRAVIS, L.B., HILL, D.A., DORES, G.M., ET AL., 2003. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Journal of American Medical Association*, 290(4), pp.465-475.
- TUKENOVA, M., GUIBOUT, C., OBERLIN, O., ET AL., 2010. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(8), pp.1308–1315.
- VAETH, J.M., FEIGENBAUM, L.Z. ET MERRILL, M.D., 1961. Effects of Intensive Radiation on the Human Heart. *Radiology*, 76(5), pp.755–762.
- VALLIS, K.A., PINTILIE, M., CHONG, N., ET AL., 2002. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20(4), pp.1036-1042.
- VAN DER GIESSEN, P.-, 2001. Peridose, a software program to calculate the dose outside the primary beam in radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 58(2), pp.209-213.
- VEINOT, J., 1996. Pathology of radiation-induced heart disease: A surgical and autopsy study of 27 cases. *Human Pathology*, 27(8), pp.766–773.
- VENNARINI, S., FOURNIER-BIDOZ, N., ARISTEI, C., ET AL. 2013. Visualisation of the left anterior descending coronary artery on CT images used for breast radiotherapy planning. *British Journal of Radiology*, 86, 20120643.
- VERHOEVEN, K., SWELDENS, C., PETILLION, S., ET AL., 2014. Breathing adapted radiation therapy in comparison with prone position to reduce the doses to the heart, left anterior descending

- coronary artery, and contralateral breast in whole breast radiation therapy. *Practical Radiation Oncology*, 4(2), pp.123–129.
- VILLARREAL-BARAJAS, J.E. ET KHAN, R.F.H., 2014. Energy response of EBT3 radiochromic films: Implications for dosimetry in kilovoltage range. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 15(1), pp.331-338.
- VINH-HUNG, V. ET VERSCHRAEGEN, C., 2004. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(2), pp.115–121.
- VIVEKANANDAN, S., MHLANGA, J., LAUNDERS, D., PRZESLAK, A. ET MORGAN, D.A.L., 2012. Beam angle manipulation to reduce cardiac dose during breast radiotherapy. *The British Journal of Radiology*, 85(1011), pp.265–271.
- VORDERMARK, D., SEUFERT, I., SCHWAB, F., ET AL., 2006. 3D reconstruction of anterior mantle-field techniques in Hodgkin's disease survivors: Doses to cardiac structures. *Radiation Oncology*, 1(1).
- WANG, C. ET SMEDBY, O., 2010. Integrating automatic and interactive methods for coronary artery segmentation: Let the PACS workstation think ahead. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 5, pp.275-285.
- WANG, X., PAN, T., PINNIX, C., ET AL., 2012. Cardiac motion during deep-inspiration breath-hold: Implications for breast cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 82 (2), pp.708-714.
- WANG, Y., VIDAN, E., BERGMAN, G.W., 1999 Cardiac motion of coronary arteries: Variability in the rest period and implications for coronary MR angiography. *Radiology*, 213 (3), pp.751-758.
- WETHAL, T., LUND, M.-, EDVARSDEN, T., ET AL., 2009. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *The British Journal of Cancer*, 101(4), pp.575–581.
- WINDSOR, R., 1963. Cardiac damage after radiotherapy. *British Medical Journal*, 1(5327), pp.382–383.
- WOODARD, H.Q. ET WHITE, D.R., 1986. The composition of body tissues. *The British Journal of Radiology*, 59, pp.1209-1219.
- XU, X.G., TARANENKO, V., ZHANG, J. ET SHI, C., 2007. A boundary-representation method for designing whole body radiation dosimetry models: pregnant females at the ends of three gestational periods - RPI-P3, -P6 and -P9. *Physics in Medicine and Biology*, 52(23): 7023-7044.
- XU, X.G., ZHANG, J.Y. AND NA, Y.H., 2008. Preliminary data for mesh-based deformable phantom development: is it possible to design person-specific phantoms on-demand? *ICRS-11 and RPSD 2008. Callaway Gardens; Pine Mountain, GA, USA*.
- YAHALOM, J., HASIN, Y. ET FUKS, Z., 1983. Acute myocardial infarction with normal coronary arteriogram after mantle field radiation therapy for Hodgkin's disease. *Cancer*, 52(4), pp.637–641.
- YAVAS, G., YAVAS, C. ET ACAR, H., 2012. Dosimetric comparison of whole breast radiotherapy using field in field and conformal radiotherapy techniques in early stage breast cancer. *Iranian Journal of Radiation Research*, 10(3-4), pp.131–138.
- YUSUF, S.W., SAMI, S., DAHER, I.N., 2011. Radiation-induced heart disease: A clinical update. *Cardiology Research and Practice*, 1(1).

ZANKL, M., VEIT, R., WILLIAMS, G., SCHNEIDER, K., FENDEL, H., PETOUSSI, N., DREXLER, G., 1988. The construction of computer tomographic phantoms and their application in radiology and radiation protection. *Radiation and environmental Biophysics*, 27(2): 153-164.

PAGES INTERNET

WEB01 : <http://www.depistagesein.ca/anatomie-du-sein/>

WEB02 : http://www.univ-brest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Web_anat/Thorax/Coeur/Arteres_coronaires1.htm

WEB03 : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/CardioCD/cardio/chapitre/304.htm>

WEB04 : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/>

Principales causes de mortalité dans le monde. *Organisation Mondiale de la Santé*.

WEB05 : <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/atherosclerose>

Athérosclérose. *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*.

WEB06 : <http://liguecardiologia.be/maladies/atherosclerose-et-insuffisance-coronarienne/>

L'athérosclérose et l'insuffisance coronarienne. *Ligue Cardiologique Belge*.

WEB07 : <http://dicom.offis.de/dcmintro.php.en>

WEB08 : <http://www.dosisoft.com/en/radiotherapy/planning-products/>

WEB09 : <http://www.rhino3d.com/fr/>

WEB10 : <http://www.cs.princeton.edu/~min/binvox/>

WEB11 : <http://www.exelisvis.com/ProductsServices/IDL.aspx>

WEB12 : <http://dicom.offis.de/dcmtdk.php.en>

WEB13 : <http://www.ptw.de/1854.html?&clid=3527>

WEB14 : <http://www.cirsinc.com/products/all/42/plastic-water/>

WEB15 : <http://www.cirsinc.com/products/all/33/atom-dosimetry-verification-phantoms/>

WEB16 : <http://www.ashland.com/products/gafchromic-radiotherapy-films>

COMMUNICATIONS

Articles

MOIGNIER, A., DERREUMAUX, S., BROGGIO, D., BEURRIER, J., CHEA, M., BOISSERIE, G., FRANCK, D., AUBERT, B. AND MAZERON, J.-, 2013. Potential of hybrid computational phantoms for retrospective heart dosimetry after breast radiation therapy: a feasibility study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 85(2), pp. 492-499.

MOIGNIER, A., BROGGIO, D., DERREUMAUX, S., EL BAF, F., MANDIN, A.-, GIRINSKY, T., PAUL, J.-, CHEA, M., JENNY, C., FRANCK, D., AUBERT, B. AND MAZERON, J.-, 2014. Dependence of coronary 3-dimensional dose maps on coronary topologies and beam set in breast radiation therapy: A study based on CT angiographies. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 89(1), pp. 182-190.

MOIGNIER, A., BROGGIO, D., DERREUMAUX, S., BEAUDRÉ, A., GIRINSKY, T., PAUL, J.-, DRUBAY, D., LEFKOPOULOS, D., FRANCK, D., AUBERT, B., DEUTSCH, E. AND BOURHIS, J., n.d. Coronary CT angiography-based dosimetry of patients treated with mediastinal radiotherapy: a coronary artery sub-volume analysis. Article soumis en 2014 dans *Radiotherapy & Oncology*.

BROGGIO, D., MOIGNIER, A., BEN BRAHIM, K., GARDUMI, A., GRANDGIRARD, N., PIERRAT, N., CHEA, M., DERREUMAUX, S., DESBREE, A., BOISSERIE, G., AUBERT, B., MAZERON, J.- AND FRANCK, D., 2013. Comparison of organs' shapes with geometric and Zernike 3D moments. *Computer methods and programs in biomedicine*, 111(3), pp. 740-754.

BROGGIO, D., MOIGNIER, A., DERREUMAUX, S., EL BAF, F., FRANCK, D., AUBERT, B., GIRINSKY, T. AND PAUL, J.-, n.d. A minimum information based and patient specific model of the left main and left anterior descending coronary arteries. Article soumis en 2014 dans *Medical Physics*.

Présentations orales

Internationales

ESTRO 33, Vienne, Autriche, avril 2014 - Coronary dosimetry based on heart CT angiographies for Hodgkin lymphoma radiation therapy.

4th International Workshop on Computational Phantoms, Zurich, Suisse, mai 2013 - Towards a better consideration of the cardiovascular morphology for the dosimetry in radiation therapy.

4th International MeLODI Workshop, Helsinki, Finlande, septembre 2012 - Towards a better knowledge of cardiovascular doses following radiotherapy using hybrid computational phantoms.

ICRS-12 & RPSD-2012, Nara, Japon, septembre 2012 - Potential of hybrid computational phantoms in radiotherapy for heart and coronaries dosimetry.

Workshop on Computational Medical Physics, Nara, Japon, septembre 2012 - Potential of hybrid computational phantoms in radiotherapy for heart and coronaries dosimetry.

Nationales

SFRO, Paris, septembre 2012 - Dosimétrie cardiovasculaire personnalisée à l'aide de fantômes numériques hybrides en radiothérapie.

SFPM, Strasbourg, juin 2012 - Hybrid computational phantoms for cardiovascular dosimetry in radiotherapy.

Journées des LARD, Toulouse, octobre 2011 - Dosimétrie cardiovasculaire à l'aide de fantômes numériques hybrides dans le cadre de traitements par radiothérapie.

Posters

IRPA, Glasgow, Royaume-Uni, mai 2012 - Cardiovascular dosimetry following radiotherapy treatment using hybrid computational phantoms.

AAPM, Indianapolis, États-Unis, août 2013 - Towards a personalized cardiovascular dosimetry in radiation therapy.

SFRP, Bordeaux, juin 2013 - Vers une meilleure prise en compte de la morphologie cardiovasculaire pour la dosimétrie en radiothérapie.

RESUME

Les atteintes cardiovasculaires consécutives à la radiothérapie font partie des effets secondaires tardifs soulevant de nombreuses interrogations au sein de la communauté scientifique, notamment du point de vue de la relation dose-effet et des effets concomitants d'autres facteurs de risque (chimiothérapie, cholestérol, âge, tension artérielle,...). Les coronaropathies post-radiques sont une des principales causes de morbidité cardiaque. Cependant, l'étude des doses reçues par les coronaires lors d'une radiothérapie requiert des approximations importantes, notamment d'un point de vue morphologique. Pour les études rétrospectives avec des dossiers médicaux anciens, les informations anatomiques sont réduites à des radiographies orthogonales et quelques contours au simulateur. Pour les dossiers médicaux plus récents, l'utilisation de l'imagerie scanner pour la planification de traitement permet la considération d'une anatomie 3D, toutefois extrêmement limitée pour les coronaires en raison d'une résolution et d'un contraste trop faibles. Par ailleurs, lors de la planification de traitement des patients traités actuellement, les doses reçues par les artères coronaires sont rarement quantifiées en clinique, et quand elles le sont, c'est au moyen d'une segmentation par a priori anatomique. Ce travail de thèse propose une utilisation originale des fantômes numériques hybrides afin d'étudier les doses aux coronaires dans le cadre de radiothérapies du sein gauche et du lymphome de Hodgkin.

Au cours de la thèse, une méthode d'insertion de fantômes numériques hybrides au format DICOM dans le système de planification de traitement a été développée et validée. Elle a été adaptée et testée avec des informations anatomiques limitées aux radiographies comme c'est le cas pour les dossiers médicaux anciens, pour des traitements du sein gauche.

La méthode a également été adaptée pour effectuer des reconstructions dosimétriques précises aux artères coronaires de patients traités par radiothérapie pour un lymphome de Hodgkin médiastinal, ayant bénéficié d'un suivi cardiovasculaire incluant le diagnostic de sténoses coronariennes à l'aide d'un coroscanner. Par une étude cas-témoin, le risque de sténoses à un segment d'artère coronaire donné a été évalué comme étant multiplié par 1,049 à chaque Gray additionnel sur la dose médiane au segment d'artère coronaire.

Pour les dossiers actuels, les incertitudes associées à l'approche de segmentation par a priori anatomique des artères coronaires ont été estimées dans le cadre du traitement du sein gauche, en simulant différentes topologies réalistes d'artères coronaires dans un unique thorax et en évaluant les doses, pour une balistique donnée avec et sans irradiation de la chaîne mammaire interne. La variabilité inter-topologique de la dose moyenne à l'artère coronaire la plus irradiée, l'interventriculaire antérieure, a été estimée à respectivement 35% et 19% avec et sans irradiation de la chaîne mammaire interne tandis qu'avec la dose aux 2% du volume de l'artère interventriculaire les plus irradiés, cette variabilité est respectivement de 76% et 49%.

Enfin, l'ordre de grandeur des écarts entre des mesures par films radiochromiques et des calculs de dose du système de planification de traitement ISOgray en bordure de champ et hors du champ a été évalué pour des configurations simple (fantôme physique homogène parallélépipédique, champ carré ouvert) et complexe (fantôme physique anthropomorphe avec hétérogénéités, faisceaux tangentiels rectangulaires avec filtres en coin). Ces écarts sont jugés significatifs essentiellement en bordure de champ quelle que soit la configuration.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases following radiotherapy are major secondary late effects raising questions among the scientific community, especially regarding the dose-effect relationship and confounding risk factors (chemotherapy, cholesterolemia, age at treatment, blood pressure,...). Post-radiation coronary diseases are one of the main causes of cardiac morbidity. Some approximations are made when coronary doses due to radiotherapy are estimated, especially regarding the morphology. For retrospective studies with old medical records, only radiographs are usually available with sometimes some contours made with a simulator. For recent medical records, CT scans displaying the anatomy in 3D are used for radiotherapy simulation but do not allow the coronary artery visualization due to low resolution and contrast. Currently, coronary doses are barely assessed in clinical practice, and when it is done, anatomical prior knowledge is generally used. This thesis proposes an original approach based on hybrid computational phantoms to study coronary artery doses following radiotherapy for left-side breast cancer and Hodgkin lymphoma.

During the thesis, a method inserting hybrid computational phantoms in a DICOM format into the treatment planning system has been developed and validated. It has been adapted and tested in conditions where only radiographs provide anatomical information, as with old medical records for left side breast radiotherapy.

The method has also been adapted to perform precise dose reconstructions to the coronary artery for patients treated for a mediastinal Hodgkin lymphoma and diagnosed with coronary stenosis through a coroscanner. A case-control study was carried out and the risk of coronary stenosis on a coronary artery segment was assessed to be multiplied by 1.049 at each additional gray on the median dose to the coronary artery segment.

For recent medical records, coronary doses uncertainties related to an approach by anatomical prior knowledge segmentation were estimated for a left side breast radiotherapy by simulating different realistic coronary artery topologies in a single representative thorax anatomy and calculating doses due to beam sets, with and without irradiation of the internal mammary chain. The inter-topology variability of the mean dose to the most irradiated coronary artery, the left descending coronary artery, was assessed to 35% and 19% with and without the internal mammary chain irradiation, respectively; and it was of 76% and 49%, respectively, considering the dose to the most irradiated 2% of this coronary artery volume.

Finally, an order of magnitude of the differences between measurements by radiochromic films and dose calculations by the ISOgray treatment planning system in the peripheral field area, has been estimated by for both a simple configuration (parallelepiped physical phantom, homogeneous media, open square field) and a complex configuration (anthropomorphic physical phantom, heterogeneous media, rectangular tangential beams with wedge filter). These differences were judged significant essentially around the geometrical border of the irradiation field for both configuration.