



- (51) Classification internationale des brevets :
G06F 19/00 (2011.01) *A61N 5/10* (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2013/073751
- (22) Date de dépôt international :
13 novembre 2013 (13.11.2013)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1260892 15 novembre 2012 (15.11.2012) FR
- (71) Déposants : UNIVERSITÉ LYON 1 CLAUDE BERNARD [FR/FR]; 43, Boulevard du Onze Novembre 1918, F-69100 Villeurbanne (FR). CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3 rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR).
- (72) Inventeurs : BEUVE, Michaël; 187 E rue Francis de Pressensé, F-69100 Villeurbanne (FR). COLLIAUX, Anthony; Appartement R01, 28 rue Froide, F-16000 Angoulême (FR).
- (74) Mandataires : COLOMBO, Michel et al.; 310 avenue Berthelot, F-69008 Lyon (FR).

- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : METHOD FOR AUTOMATICALLY ESTIMATING A VALUE OF A SURVIVAL RATE OF BIOLOGICAL CELLS IRRADIATED BY AN IONISING RADIATION

(54) Titre : PROCEDE D'ESTIMATION AUTOMATIQUE D'UNE VALEUR D'UN TAUX DE SURVIE DE CELLULES BIOLOGIQUES IRRADIEES PAR UN RAYONNEMENT IONISANT

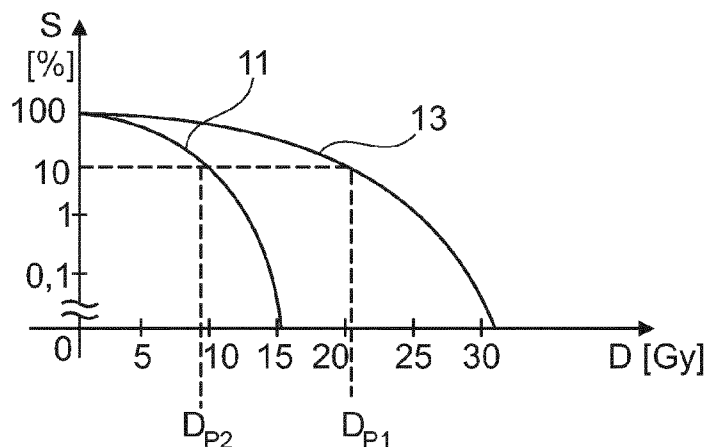


Fig. 2

(57) Abstract : The invention relates to a method for automatically estimating a value $S_{P,T,E}^P(D)$ of a survival rate of biological cells irradiated by a dose D of a first ionising radiation comprising particles of type T and energy E , said cells having a partial oxygen pressure P . Said method comprises: determining (150) a quantity Q_i representing a quantity of a given chemical species R , produced by radiolysis of the intracellular medium of the biological cells under the effect of the dose D of the first ionising radiation, when said cells have the partial oxygen pressure P ; and determining (152) a dose D' of a second ionising radiation to be applied to the biological cells in order to obtain the same quantity Q_i , by radiolysis of said cellular medium, when said cells have a partial oxygen pressure P_2 .

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]



L'invention propose un procédé d'estimation automatique d'une valeur $S_{T,E}^P(D)$ d'un taux de survie de cellules biologiques irradiées par une dose D d'un premier rayonnement ionisant comportant des particules de type T et d'énergie E , ces cellules présentant une pression partielle P d'oxygène. Ce procédé comporte: - la détermination (150) d'une quantité Q_i représentative d'une quantité d'une espèce chimique donnée R , produite par radiolyse du milieu intracellulaire des cellules biologiques sous l'effet de la dose D du premier rayonnement ionisant, lorsque ces cellules présentent la pression partielle P d'oxygène; - la détermination (152) d'une dose D' d'un second rayonnement ionisant qu'il faudrait appliquer sur les cellules biologiques pour obtenir, par radiolyse dudit milieu cellulaire, la même quantité Q_i , lorsque ces cellules présentent une pression partielle P_2 d'oxygène.

PROCÉDÉ D'ESTIMATION AUTOMATIQUE D'UNE VALEUR D'UN TAUX DE SURVIE DE CELLULES BIOLOGIQUES IRRADIÉES PAR UN RAYONNEMENT IONISANT

5 [001] L'invention concerne un procédé d'estimation automatique d'une valeur d'un
taux de survie de cellules biologiques irradiées par un rayonnement ionisant.
L'invention concerne également un procédé de calcul d'une dose d'irradiation pour
irradier ces cellules biologiques. L'invention concerne en outre un support
10 d'enregistrement d'informations contenant des instructions pour l'exécution de ces
procédés. L'invention concerne enfin un calculateur électronique programmé pour
mettre en œuvre ce procédé d'estimation.

[002] On connaît des procédés pour estimer un taux de survie de cellules
biologiques irradiées par un rayonnement ionisant. Ces procédés sont typiquement
utilisés dans des systèmes de planification de traitement (« treatment planning
15 system » ou « radiation treatment planning » en langue anglaise) en radiothérapie et,
plus particulièrement, en hadronthérapie. Ces systèmes permettent notamment de
calculer des paramètres physiques d'un rayonnement ionisant, en vue d'irradier des
cellules biologiques, telles que des tumeurs. Un exemple d'un tel procédé est décrit
dans l'article, noté A1, de M. Krämer et M. Scholz, « Rapid calculation of biological
20 effects in ion radiotherapy », Physics in Medicine and Biology, vol. 51, p. 1959–1970,
2006.

[003] Ces procédés comportent typiquement l'application d'un coefficient de
correction $C_{ref}^{P_1, P_2}$ sur le taux de survie estimé, pour tenir compte de la concentration
en oxygène dans les cellules (typiquement mesurée par la pression partielle
25 d'oxygène de ces cellules). En effet, des cellules biologiques possédant une
concentration réduite en oxygène peuvent présenter une résistance accrue à des
rayonnements ionisants. Cette résistance accrue, connue sous le nom d'« effet
oxygène », est décrite, par exemple, dans l'article de L. H. Gray *et al.*, « The
concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in
30 radiotherapy », British Journal of Radiology, vol. 26, p. 638–648, 1953. Cependant, ce
coefficient de correction est typiquement fourni uniquement pour un rayonnement
ionisant dit de référence, et ne dépend pas à la fois de la concentration en oxygène
de ces cellules et du type et de l'énergie du rayonnement ionisant. Ce coefficient de
correction doit ainsi être à nouveau déterminé si des paramètres expérimentaux (tels
35 que l'énergie, ou le type de particules du rayonnement ionisant) sont modifiés. Une
telle détermination comprend généralement des étapes expérimentales, longues et
coûteuses à mettre en œuvre. En outre, une estimation erronée de l'amplitude de
l'effet oxygène sur ce taux de survie peut compromettre l'efficacité du traitement.

[004] Il existe donc un besoin pour un procédé d'estimation d'un taux de survie de cellules biologiques irradiées par un rayonnement ionisant, qui prenne en compte de manière fiable la concentration réelle en oxygène de ces cellules biologiques pour le calcul du taux de survie, ce procédé pouvant être mis en œuvre de manière simplifiée.

[005] L'invention concerne donc un procédé conforme à la revendication 1.

[006] Dans ce procédé, pour obtenir la valeur $S_{T,E}^P(D)$, au lieu d'utiliser directement la valeur $C_{T,E}^{P_1,P}(D)$ d'un coefficient de correction pour corriger la valeur $S_{T,E}^{P_1}(D)$ acquise du taux de survie $S_{T,E}^{P_1}$, on utilise le coefficient de correction $C_{ref}^{P_1,P_2}$ défini pour le second rayonnement. Ainsi, ce procédé permet de calculer la valeur du coefficient de correction $C_{T,E}^{P_1,P}(D)$ pour le premier rayonnement, en utilisant des données déjà disponibles pour le second rayonnement. Cela permet de réduire le nombre de mesures expérimentales nécessaires pour déterminer la valeur $C_{T,E}^{P_1,P}(D)$ du coefficient de correction pour un nouveau rayonnement, car on peut utiliser des données existantes. La mise en œuvre du procédé d'estimation du taux de survie des cellules biologiques est donc simplifiée.

[007] Les modes de réalisation de l'invention peuvent comporter une ou plusieurs des caractéristiques des revendications dépendantes 2 à 8.

[008] Ces caractéristiques présentent en outre les avantages suivants :

-le choix de l'espèce chimique R comme étant l'une de celles issues d'une ou une suite de réactions chimiques dont un réactif est une molécule d'oxygène et un autre réactif est un électron aqueux e_{aq}^- ou un radical hydrogène $H^\cdot$ permet d'accroître la précision de l'évaluation du taux de survie ;

-l'utilisation de hadrons, et plus particulièrement d'ions carbone, permet d'irradier efficacement des cellules biologiques tout en réduisant l'endommagement du tissu biologique voisin de ces cellules biologiques.

[009] L'invention concerne également un procédé conforme à la revendication 9.

[0010] Selon un autre aspect, l'invention concerne un support d'enregistrement d'informations conforme à la revendication 10.

[0011] Selon un autre aspect, l'invention concerne un calculateur électronique conforme à la revendication 11.

[0012] L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui va suivre, donnée uniquement à titre d'exemple non limitatif et faite en se référant aux dessins sur lesquels :

-la figure 1 est une illustration schématique d'un dispositif pour irradier des cellules biologiques avec un rayonnement ionisant ;

-la figure 2 illustre deux taux de survie de cellules biologiques de la figure 1 irradiées par un rayonnement ionisant, ces taux de survie correspondant chacun à une valeur différente de la pression partielle d'oxygène présente dans les cellules biologiques de la figure 1 ;

-la figure 3 illustre une courbe d'un rendement de production d'une espèce chimique par radiolyse d'un milieu aqueux représentatif du milieu intracellulaire des cellules biologiques de la figure 1, en fonction de la pression partielle d'oxygène contenue dans ces cellules ;

5 -la figure 4 illustre une courbe du « rapport d'amplification par oxygène » des cellules biologiques de la figure 1 en fonction de la pression partielle en oxygène que présentent ces cellules biologiques ;

-la figure 5 est une illustration schématique d'un dispositif de calcul pour calculer une dose d'irradiation à fournir aux cellules biologiques de la figure 1 ;

10 -la figure 6 est un organigramme d'un procédé d'utilisation du dispositif de la figure 5 ;

-la figure 7 est un organigramme détaillant une étape du procédé de la figure 6.

[0013] Dans ces figures, les mêmes références sont utilisées pour désigner les mêmes éléments.

[0014] Dans la suite de cette description, les caractéristiques et fonctions bien
15 connues de l'homme du métier ne sont pas décrites en détail.

[0015] La figure 1 représente un exemple d'irradiation de cellules biologiques par un rayonnement ionisant 2. Les cellules sont ici comprises dans un tissu biologique 4. Pour simplifier la figure, les cellules biologiques 6 sont représentées de façon schématique sous la forme d'un amas de cellules. Le rayonnement 2 est ici émis par
20 une source de rayonnement 8.

[0016] Le rayonnement 2 émis par la source 8 est un faisceau de particules d'un type T et d'une énergie E_0 . Pour simplifier cette description, on considère, dans un premier temps, que les cellules 6 reçoivent uniquement des particules de type T et dont l'énergie E , est identique à E_0 . Dans cet exemple, les particules T du
25 rayonnement 2 sont des hadrons. Plus précisément, ces particules T sont des ions carbone $^{12}\text{C}^{6+}$. Ce rayonnement 2 présente ici, à la sortie de la source 8, une énergie E_0 supérieure ou égale à 1 MeV par nucléon ou à 10 MeV par nucléon.

[0017] Le rayonnement 2 présente ici un transfert d'énergie linéique (TEL) (« linear energy transfer » en langue anglaise) moyen, en entrée dans les cellules 6, supérieur
30 ou égal à 1keV/ μm , ou à 10keV/ μm ou à 200keV/ μm . Cette valeur de TEL est ici définie pour le pic de Bragg du rayonnement 2 dans la partie du tissu 4 contenant les cellules 6.

[0018] Dans cet exemple, les cellules 6 sont des cellules cancéreuses de la lignée cellulaire SQ2OB issue d'une tumeur de la région tête et cou d'un être humain.

35 [0019] Les cellules 6 contiennent de l'oxygène (O_2). Dans cette description, la concentration en oxygène dans les cellules 6 est quantifiée au moyen de la pression partielle d'oxygène qui règne dans ces cellules 6. Ces valeurs de pressions partielles d'oxygène sont, par exemple, obtenues à partir d'un cliché d'imagerie à résonance magnétique de la zone 4, ce cliché étant réalisé après avoir injecté un marqueur
40 sensible au niveau d'oxygène dans cette zone 4. Ces cellules 6 présentent ici une

pression partielle d'oxygène P uniforme. Dans le cas où différentes cellules appartenant à la population totale de cellules à irradier de la zone 4 présentent des valeurs de pressions partielles différentes, alors la concentration en oxygène peut se présenter sous la forme d'une cartographie de ces différentes valeurs de pressions partielles. Dans cet exemple, pour simplifier, l'amas de cellules 6 est un sous-ensemble de cette population totale des cellules, présentant la même pression partielle d'oxygène P.

[0020] Pour simplifier, dans la suite de cette description, sauf précision contraire, le terme de « pression P » désignera cette pression partielle d'oxygène P.

[0021] La source 8 est configurée pour fournir une dose prédéfinie du rayonnement 2 sous forme d'irradiation en particules de type T et d'énergie E sur les cellules 6, en vue de détruire une partie de ces cellules 6, tout en limitant la destruction de portions du tissu 4 ne contenant pas de cellules 6. Cette source 8 est, par exemple, un accélérateur de particules.

[0022] Dans cette description, en l'absence de précision contraire, le terme de « dose d'un rayonnement » fait référence à la dose absorbée de ce rayonnement, telle que définie par la Commission internationale des unités et mesures radiologiques (« International Commission on Radiation Units and Measurements » en langue anglaise). Cette dose est exprimée en Gray.

[0023] Typiquement, l'efficacité de l'irradiation des cellules 6 est quantifiée à l'aide du taux de survie que présentent les cellules 6 après irradiation. Dans cette description, le taux de survie d'une population de cellules 6 est défini comme le pourcentage de ces cellules 6 ayant survécu après que ces cellules 6 aient été irradiées avec une dose D.

[0024] Par exemple, on définit le taux de survie $S_{T,E}^P$ pour les cellules 6 présentant une pression partielle d'oxygène P et irradiées par le rayonnement 2. Ce taux de survie $S_{T,E}^P$ est une fonction qui associe, à toute valeur d'une dose D du rayonnement 2, la valeur $S_{T,E}^P(D)$ du taux de survie des cellules 6, présentant la pression P et recevant cette valeur de dose D du rayonnement 2. Ce taux $S_{T,E}^P$ dépend également du type T et de l'énergie E du rayonnement appliqué. C'est pourquoi les lettres T et E sont notées en indice de cette fonction $S_{T,E}^P$.

[0025] Pour simplifier, dans la suite de cette description, la convention de notation suivante est adoptée :

-on note par la lettre S la fonction taux de survie des cellules 6 ;

-la pression P pour laquelle est calculé ce taux de survie est notée en exposant de la lettre S ;

-l'identifiant du rayonnement ionisant pour lequel est calculé ce taux de survie est noté en indice de la lettre S.

[0026] Dans cette description, un rayonnement de référence Ref est identifié par l'indice ref. Un rayonnement ionisant quelconque, de particules de type T et d'énergie

E, est noté par les lettres T,E. Ainsi, la notation $S_{T,E}^P$ désigne le taux de survie des cellules 6 présentant une pression P lorsqu'elles sont irradiées par le rayonnement 2. Ce taux est une fonction mathématique de la dose D. La valeur de ce taux $S_{T,E}^P$, pour une valeur de la dose D, est noté $S_{T,E}^P(D)$.

5 [0027] Par exemple, dans le modèle dit linéaire-quadratique, le taux de survie $S_{T,E}^P$ s'écrit, en fonction de la dose D, selon la formule : $-\ln(S_{T,E}^P(D)) = \alpha_{T,E}^P \times D + \beta_{T,E}^P \times D^2$, où $\alpha_{T,E}^P$ et $\beta_{T,E}^P$ sont des coefficients dépendant, notamment, de la pression P des cellules 6, du type T et de l'énergie E des particules du rayonnement 2. Cette dépendance du taux de survie en fonction de la pression P est la signature de l'effet oxygène.

10 [0028] La figure 2 illustre l'importance de l'effet oxygène sur ce taux de survie. Plus précisément, la figure 2 illustre un exemple de taux de survie des cellules 6 soumises à un même rayonnement et présentant des valeurs de pressions partielle d'oxygène élevée (courbe 11) et faible (courbe 13). Pour obtenir un même taux de survie des cellules 6 (par exemple, 10%), on constate notamment que la dose D_{P1} du rayonnement à fournir dans le cas d'une faible pression d'oxygène est environ deux fois plus élevée que la dose D_{P2} du même rayonnement à fournir dans le cas d'une pression d'oxygène élevée.

15 [0029] Dans cet exemple, la valeur de pression faible, notée P_1 , est telle que les cellules 6 sont dans un état très peu oxygéné, dit d'« hypoxie ». Cette valeur est inférieure ou égale à 2,666kPa ou à 1,333kPa et, de préférence, inférieure ou égale à 0,666kPa. La valeur de pression élevée, notée P_2 , correspond ici à un niveau d'oxygénation des cellules normal, dit de « normoxie ». Cette valeur P_2 est, par exemple, supérieure ou égale à 3,325kPa ou à 4kPa.

25 [0030] De façon connue, des réactions de radiolyse surviennent dans les cellules 6 lors de leur irradiation. La radiolyse du milieu intracellulaire des cellules 6 produit, dans ces cellules 6, des radicaux libres, tels que l'électron aqueux e_{aq}^- (« solvated electron » en langue anglaise) ou le radical hydrogène $H^\cdot$, par radiolyse de l'eau, qui est contenue dans les cellules 6. L'effet oxygène s'explique notamment par la production, au sein des cellules 6, de certaines espèces chimiques, et notamment des radicaux libres, suite aux réactions de radiolyse qui surviennent dans les cellules 6 lors de leur irradiation. On estime que cet électron aqueux e_{aq}^- ou le radical hydrogène $H^\cdot$ peuvent réagir directement, ou provoquer des réactions chimiques intermédiaires, avec des espèces chimiques présentes dans les cellules 6. Les produits ainsi formés peuvent réagir avec l'oxygène pour produire, en fin de compte, des éléments qui sont toxiques pour les cellules 6. Au final, cette production d'éléments toxiques soumet des composants des cellules 6 à un stress oxydant important, ce qui réduit le taux de survie des cellules 6.

35 [0031] Par exemple, l'électron aqueux e_{aq}^- peut réagir avec une espèce chimique intermédiaire I contenue dans les cellules 6, selon la réaction suivante :

$e_{aq}^- + I \rightarrow A + B$. L'espèce I est, par exemple, une protéine ou un antioxydant. Cette réaction conduit à la formation d'une espèce chimique radicalaire A, et d'un produit B. Cette espèce radicalaire A est potentiellement apte à réagir chimiquement à son tour avec de l'oxygène O_2 présent dans les cellules 6, pour former, directement ou indirectement, les éléments toxiques R. Par exemple, cette espèce chimique A réagit avec de l'oxygène O_2 selon la réaction suivante : $A + O_2 \rightarrow XO_2^- + C$. Cette réaction conduit à la formation d'un produit C et, surtout, de l'espèce XO_2^- , qui présente une toxicité importante pour les cellules 6. De telles réactions sont décrites en détail, par exemple, dans l'article de A. Colliaux *et al.* « O_2 and glutathione effects on water radiolysis : a simulation study », Journal of Physics: Conference Series, vol. 261, p. 012007, 2011.

[0032] La production de ces espèces chimiques par radiolyse est typiquement quantifiée au moyen de rendements de production. Le rendement de production d'une espèce chimique dans un milieu donné, sous l'effet indirect de la radiolyse induite par un rayonnement, est ici défini comme étant la quantité de molécules de cette espèce produites par 100eV d'énergie transmise au milieu par ce rayonnement. Ce rendement est, par exemple, obtenu pour un milieu aqueux, tel que de l'eau, à l'aide de codes de calcul numériques décrits dans l'article, noté A2, de B. Gervais *et al.*, « Numerical simulation of multiple ionization and high LET effects in liquid water radiolysis », Radiation Physics and Chemistry, vol. 75, n° 4, p. 493-513, 2006. Par la suite, on admet que le rendement de production obtenu pour ce milieu aqueux est représentatif du rendement de production qui serait obtenu pour le milieu intracellulaire. En effet, ce rendement qui serait obtenu pour le milieu intracellulaire est fortement corrélé au rendement obtenu pour un milieu aqueux. Ces rendements sont, par exemple, liés entre eux par un coefficient de proportionnalité.

[0033] La figure 3 illustre plus en détail un exemple de courbe 140 du rendement de production, noté G^t , de l'espèce R, en fonction de la pression partielle d'oxygène P_{O_2} dans le milieu aqueux. Cette courbe 140 présente une région de croissance 141 et une région de saturation 142. Dans la région de saturation, le rendement n'augmente quasiment plus, même lorsque la valeur de la pression P_{O_2} augmente. Cette région 142 permet de définir une pression de saturation P_{sat}^G . Par exemple, cette pression P_{sat}^G est définie comme étant la valeur de la pression P_{O_2} correspondant à l'intersection entre la droite tangente à la courbe 140 à l'origine d'une part, et la droite tangente à l'infini de à cette courbe 140 d'autre part. Ici, chaque valeur $G^t(P_{O_2})$ du rendement G^t de cette courbe est enregistrée au bout d'une durée t suivant l'instant d'impact d'une particule T (ou d'un paquet de particules) du rayonnement 2 sur le milieu aqueux. Ce rendement G^t varie en fonction de la valeur choisie pour la durée t. Dans cet exemple, cette durée t est comprise entre 5 μ s et 15 μ s et, de préférence, égale à 10 μ s. Une manière plus générale de déterminer cette durée t sera décrite plus en détail en référence à la figure 4.

[0034] Il est souhaitable de connaître le taux de survie $S_{T,E}^P$ dans le cas général, c'est-à-dire pour des conditions de pression P quelconques, et/ou pour un rayonnement ionisant comportant des particules de type T et d'énergie E quelconques. Un tel calcul peut, par exemple, être nécessaire pour prédire avec
 5 précision la dose D à appliquer sur les cellules 6 dans le cadre d'un traitement de radiothérapie. Cependant, ce taux de survie $S_{T,E}^P$ n'est pas connu dans le cas général. Cette expression pourrait être déterminée expérimentalement, mais il faudrait pour cela mesurer le taux de survie d'une population de cellules biologiques analogues aux cellules 6, et ce pour chacune des valeurs possibles de pression P, de
 10 type T et d'énergie E. De telles expériences seraient particulièrement fastidieuses et coûteuses à mettre en place.

[0035] En revanche, il est possible de calculer le taux de survie des cellules 6 pour une pression P quelconque lorsqu'elles sont irradiées par un rayonnement ionisant dit de référence, noté ici Ref. On définit ainsi le taux de survie S_{ref}^P qui, à toute valeur
 15 d'une dose D du rayonnement Ref, associe la valeur $S_{ref}^P(D)$ du taux de survie S_{ref}^P des cellules 6, lorsqu'elles présentent la pression P et qu'elles sont irradiées par la dose D du rayonnement Ref. Ce taux S_{ref}^P peut s'exprimer en fonction de la dose D, selon le modèle linéaire-quadratique précédemment décrit. Typiquement, ce taux S_{ref}^P est connu pour des conditions normalisées et présentées, sous forme de figures
 20 de courbes de survie rassemblant des données expérimentales, disponibles dans la littérature scientifique (comme par exemple, pour la lignée cellulaire V79, dans l'article de I. J. Spiro et al., « Oxygen radiosensitisation at low-dose rate », British Journal of Radiology, vol. 58, n°688 p. 357–363, avril 1985, dont la figure 1.2 présente des taux de survie pour différentes pressions en oxygène), ou bien est déterminé expérimentalement. Par exemple, on peut obtenir ce taux pour la valeur P_1
 25 de pression partielle d'oxygène. On le note alors $S_{ref}^{P_1}(D)$.

[0036] Pour quantifier la contribution de l'effet oxygène sur ce taux de survie, on définit le rapport d'amplification par oxygène, dit OER (pour « Oxygen Enhancement Ratio » en langue anglaise). Par exemple, pour les deux valeurs P_1 et P_2 de la
 30 pression P, et pour un taux de survie de référence (typiquement 10%), la valeur OER(P_2) de ce rapport OER est définie comme le rapport :

-de la valeur de dose pour laquelle le taux de survie associé à la valeur P_1 de pression est égal au taux de survie de référence,

-sur la valeur de la dose pour laquelle le taux de survie associé à la valeur P_2 de
 35 pression P est égal au taux de survie de référence.

[0037] Par exemple, dans le cas illustré sur la figure 2, le taux de survie de référence est choisi égal à 10 % et l'OER pour la valeur P_2 de pression partielle est défini comme étant le quotient D_{P1}/D_{P2} . En répétant le calcul de l'OER pour différentes valeurs P_2 de la pression P, il est possible de disposer d'une fonction exprimant l'OER
 40 en fonction de la pression P.

[0038] La figure 4 représente un exemple d'une courbe 15 de cette fonction OER. Cette courbe 15 présente une région de croissance 17 et une région de saturation 19. Dans la région 19, l'OER n'augmente quasiment plus, même si la pression P augmente. Cette région 19 permet de définir une pression de saturation P_{sat}^{OER} . Cette

5 pression de saturation P_{sat}^{OER} est ici définie de manière analogue à la pression de saturation P_{sat}^G , à partir de droites tangentes à la courbe 15 en l'origine et à l'infini.

[0039] La durée t peut ainsi être déterminée à partir des courbes de rendements et d'OER en fonction de la pression P. Par exemple, plusieurs courbes de rendement G^t sont enregistrées pour chaque valeur de pression P, pour différentes valeurs de la

10 durée t. Puis, parmi toutes les courbes de rendement G^t de production d'une espèce par une dose d'un rayonnement donné, dont on dispose ainsi pour des valeurs différentes de la durée t, on choisit la courbe de rendement associée à la valeur de la durée t qui est telle que la pression de saturation P_{sat}^G soit égale à, ou le plus proche possible de la pression de saturation P_{sat}^{OER} .

[0040] Par ailleurs, pour une valeur P_2 de pression P, on peut définir un coefficient de correction $C_{ref}^{P_1, P_2}$ qui, à toute valeur d'une dose D du rayonnement Ref, associe une

15 valeur notée $C_{ref}^{P_1, P_2}(D)$ du coefficient de correction du taux de survie $S_{ref}^{P_1}$, pour prendre en compte la différence d'impact de l'effet oxygène entre des valeurs de pression d'oxygène P_2 et P_1 , pour une dose D du rayonnement Ref. Ce coefficient

20 $C_{ref}^{P_1, P_2}$ permet notamment, pour chaque valeur $C_{ref}^{P_1, P_2}(D)$ associée à une dose D du rayonnement Ref, de déterminer :

-une valeur $S_{ref}^{P_2}(D)$ du taux de survie $S_{ref}^{P_2}$ des cellules 6, irradiées par une dose D du rayonnement Ref et présentant une pression partielle d'oxygène P_2 , distincte de la pression partielle P_1 ,

25 -à partir d'une valeur connue $S_{ref}^{P_1}(D)$ du taux de survie $S_{ref}^{P_1}$ pour la même dose D.

[0041] Par exemple, le coefficient $C_{ref}^{P_1, P_2}$ est calculé pour quelques valeurs de la dose D à l'aide de la relation suivante : $C_{ref}^{P_1, P_2}(D) = S_{ref}^{P_2}(D) / S_{ref}^{P_1}(D)$, où $S_{ref}^{P_1}(D)$ et $S_{ref}^{P_2}(D)$ sont des valeurs connues ou mesurées expérimentalement. Ensuite, pour toute valeur de la dose D, il est possible de construire la valeur du coefficient $C_{ref}^{P_1, P_2}$

30 par interpolation numérique, ici entre deux valeurs connues. Pour simplifier, la même convention de notation que celle définie pour le taux $S_{T,E}^P$ est adoptée, sauf qu'en exposant de la lettre C sont notées les pressions partielles d'oxygène entre lesquelles ce coefficient est calculé.

[0042] Le rayonnement de référence Ref est notamment choisi comme étant un

35 rayonnement pour lequel le coefficient $C_{ref}^{P_1, P_2}$ est connu, ou facilement déterminable. Par exemple, le rayonnement Ref est un rayonnement ionisant à faible TEL. Ce rayonnement Ref présente un TEL inférieur ou égal à 1,5keV/μm ou à 1keV/μm. Cette valeur de TEL est ici définie pour la majorité de la longueur de la trajectoire du rayonnement Ref dans le tissu 4. Ici, ce rayonnement Ref est un faisceau de rayons

X, dont l'essentiel du spectre en énergie a des composantes dont l'énergie est supérieure à 100keV.

[0043] La figure 5 représente un dispositif de calcul 12, pour calculer une dose D de rayonnement 2 à fournir aux cellules 6. Ce dispositif 12 comprend :

- 5 -un calculateur électronique 14 programmable ;
- un support d'enregistrement 16 d'informations ;
- une interface 18 d'échange de données.

[0044] L'interface 18 permet notamment l'acquisition et la fourniture de données numériques, tels que des représentations numériques de fonctions mathématiques.

- 10 Le calculateur 14 est notamment programmé pour exécuter des instructions enregistrées dans le support d'enregistrement 16. Le support d'enregistrement 16 contient notamment des instructions pour l'exécution du procédé des figures 6 et 7.

[0045] Le fonctionnement du dispositif 12 va maintenant être décrit en référence au procédé de la figure 6 et à l'aide de la figure 1.

- 15 [0046] Lors d'une étape 100, des paramètres d'initialisation du procédé sont acquis par le dispositif 12. Ces paramètres comprennent notamment des caractéristiques expérimentales des cellules 6. Cette étape 100 comprend ainsi :

- une opération 102 d'acquisition de la pression P des cellules 6 ;
- une opération 104 d'acquisition d'informations sur le type des cellules 6, telles que
- 20 l'identification de la lignée cellulaire auquel appartiennent les cellules 6 ;
- une opération 106 d'acquisition d'une représentation spatiale du tissu 4, et notamment de la représentation spatiale d'une zone précise du tissu 4 sur laquelle le rayonnement 2 doit être appliqué ;
- une opération 108 d'acquisition du taux $S_{T,E}^{P_1}$ et du coefficient $C_{ref}^{P_1, P_2}$;
- 25 -une opération 110 d'acquisition de valeurs $G_{T,E}^t(P)$, et $G_{ref}^t(P_2)$ de rendement de production de l'espèce R dans le milieu aqueux représentant le milieu intracellulaire des cellules 6, respectivement, présentant la pression P pour le rayonnement 2 et présentant la pression P_2 pour le rayonnement Ref.

- [0047] Le taux $S_{T,E}^{P_1}$ est, par exemple, obtenu expérimentalement. Le coefficient $C_{ref}^{P_1, P_2}$ est obtenu expérimentalement, ou à partir de données bibliographiques. Ce
- 30 taux et ce coefficient sont ici acquis sous la forme d'une table de valeurs numériques.

- [0048] Dans cet exemple, l'espèce R correspond au couple formé par l'anion superoxyde $O_2^{\cdot -}$ et le radical hydroperoxyde $HO_2^{\cdot}$. Ce couple est produit par les réactions suivantes : $e_{aq}^- + O_2 \rightarrow O_2^{\cdot -}$ et $H^{\cdot} + O_2 \rightarrow HO_2^{\cdot}$, à partir des radicaux e_{aq}^- et $H^{\cdot}$
- 35 produits par radiolyse du milieu aqueux. Les courbes de rendement $G_{T,E}^t$ et G_{ref}^t correspondent donc ici à la production de ce couple superoxyde $O_2^{\cdot -}$ et hydroperoxyde $HO_2^{\cdot}$. Par exemple, ces courbes $G_{T,E}^t$ et G_{ref}^t sont obtenues à partir des simulations numériques décrites dans l'article précité, noté A2, de B. Gervais *et al.* Ces courbes de rendement sont construites pour la durée t choisie comme

précédemment décrit. Les valeurs $G'_{T,E}(P)$ et $G'_{ref}(P_2)$ sont ensuite obtenues à partir de ces courbes.

[0049] Les fonctions donnant les taux, rendements et coefficients en fonction de la dose D sont ici, lors des opérations 108 et 110, acquises sous la forme de tables de valeurs numériques, ou bien de toute autre forme qui permet d'associer, à chaque valeur de la dose D, la valeur correspondante de la fonction.

[0050] Lors d'une étape 120, une valeur prédéfinie S d'un taux de survie est acquis par le dispositif 12. Cette valeur S est par la suite simplement appelée « taux de survie S ». Ce taux de survie S correspond au taux de survie que doivent présenter les cellules 6 après irradiation par le rayonnement 2.

[0051] Par exemple, ce taux de survie S est déterminé à partir d'une dose prescrite fournie par un praticien dans le cadre d'un traitement par radiothérapie, sans prendre en compte l'effet oxygène et, plus précisément, le fait que la pression d'oxygène dans les cellules 6 peut-être inférieure à la pression normale. Le taux de survie S est ensuite déterminé automatiquement à partir de cette dose prescrite, selon un modèle classique, ne prenant pas en compte l'effet oxygène et, plus précisément, la radiorésistance augmentée par le manque d'oxygène.

[0052] Lors d'une étape 122, des paramètres physiques du rayonnement (tels que des propriétés énergétiques ou de focalisation) sont déterminés, pour que les cellules 6 présentent le taux de survie S après irradiation. Cette détermination est réalisée au moyen de procédés d'estimation connus. Ces paramètres comprennent notamment une valeur de la dose D du rayonnement 2 à appliquer.

[0053] A ce stade du procédé, cette valeur de la dose D déterminée lors de l'étape 122 n'est cependant qu'une approximation et doit faire l'objet d'une optimisation et d'une validation avant de pouvoir être fournie à la source 8. En effet cette dose D a été déterminée lors de l'étape 122 sans prendre en compte l'effet oxygène. Aussi, la valeur de la dose D doit être optimisée, notamment, pour tenir compte de cet effet oxygène.

[0054] Cette optimisation est ici réalisée en utilisant, comme contrainte d'optimisation, la valeur $S_{T,E}^P(D)$ du taux de survie des cellules 6 si elles recevaient cette valeur de la dose D du rayonnement 2 en tenant compte de l'effet oxygène.

[0055] A cet effet, lors d'une étape 124, la valeur $S_{T,E}^P(D)$ du taux de survie $S_{T,E}^P$ est calculée pour la dose D du rayonnement 2. Cette valeur $S_{T,E}^P(D)$ peut se décomposer sous la forme suivante : $S_{T,E}^P(D) = S_{T,E}^{P_1}(D) \times C_{T,E}^{P_1,P}(D)$, où :

- $S_{T,E}^{P_1}(D)$ est la valeur, pour la dose D du rayonnement 2, du taux $S_{T,E}^{P_1}$ acquis lors de l'opération 108 ;

- $C_{T,E}^{P_1,P}(D)$ est une valeur d'un coefficient de correction $C_{T,E}^{P_1,P}$.

[0056] Ce coefficient $C_{T,E}^{P_1,P}$ associe, à toute valeur d'une dose D du rayonnement 2, un coefficient de correction du taux de survie $S_{T,E}^{P_1}(D)$, pour prendre en compte

l'impact de l'effet oxygène, dans le cas où la pression d'oxygène P des cellules acquise est différente de la valeur P_1 pour une dose D du rayonnement 2.

[0057] Cette décomposition facilite le calcul du taux $S_{T,E}^P(D)$. En effet, l'expression exacte des coefficients $\alpha_{T,E}^P$ et $\beta_{T,E}^P$ n'est généralement pas connue. Le calcul de la valeur $S_{T,E}^P(D)$ se ramène donc simplement au calcul de $S_{T,E}^{P_1}(D)$ et de $C_{T,E}^{P_1,P}(D)$. Le calcul de la valeur $C_{T,E}^{P_1,P}(D)$ est décrit en référence à la figure 7.

[0058] A l'issue de l'étape 124, lors d'une étape 130, la valeur $S_{T,E}^P(D)$ calculée est comparée à la valeur du taux de survie S prédéfini, acquis lors de l'étape 120. Si la valeur $S_{T,E}^P(D)$ ne correspond pas à la valeur de S, alors la valeur de D déterminée lors de l'étape 122 est rejetée. On retourne ensuite à l'étape 122 pour déterminer une nouvelle valeur de D. La valeur $S_{T,E}^P(D)$ est dite correspondre à la valeur S si elle est égale à S à moins de 10 % près, ou à moins de 5 % près ou, de préférence, à moins de 2 % près. Dans le cas contraire, si la valeur $S_{T,E}^P(D)$ correspond à la valeur de S, alors la valeur de D déterminée lors de l'étape 122 est validée. Cette valeur de D validée est ici fournie sur l'interface 18 lors d'une étape 132 et est utilisée pour commander la source 8, de manière à appliquer la dose D du rayonnement 2 sur les cellules 6. Par exemple, l'interface 18 transmet automatiquement la dose D à la source 8, qui applique ensuite cette dose D du rayonnement 2 sur les cellules 6.

[0059] La figure 7 décrit plus en détail l'étape 124.

[0060] Lors d'une opération 150, la quantité Q_1 représentative de la quantité de radicaux R produits dans les cellules 6 est calculée, lorsque ces cellules 6 sont irradiées par la dose D du rayonnement 2, ces cellules 6 présentant la pression P d'oxygène. Cette quantité Q_1 est ici calculée, à partir de la valeur $G_{T,E}^t(P)$ acquise lors de l'opération 110, par la formule suivante :

$$Q_1 = G_{T,E}^t(P) \times D.$$

[0061] En radiothérapie, et plus spécifiquement en hadronthérapie, l'ordre de grandeur des valeurs des doses de rayonnement est typiquement inférieur ou égal à 200Gy et, de préférence, inférieur ou égal à 50Gy. Dans cette gamme de valeurs de doses, il est ainsi permis d'approximer, avec une précision suffisante, la quantité Q_1 comme étant égale au produit de la valeur $G_{T,E}^t(P)$ par la dose D.

[0062] Lors d'une opération 152, une dose équivalente D' est déterminée. Cette dose D' est définie comme étant la valeur de la dose du rayonnement Ref qu'il faudrait appliquer sur ces cellules 6 pour produire la même quantité Q_1 représentative de la quantité de radicaux R dans les cellules 6 présentant une valeur P_2 de pression P.

[0063] Cette dose D' est ici déterminée, à partir de la valeur $G_{ref}^t(P_2)$ acquise lors de l'opération 110, par la formule suivante :

$$D' = \frac{Q_1}{G_{ref}^t(P_2)}.$$

[0064] Cette dose D' permet, en passant par les données radiochimiques liées à la radiolyse du milieu aqueux représentant le milieu intracellulaire des cellules 6, de ramener le calcul de la valeur $C_{T,E}^{P_1,P}(D)$ du coefficient $C_{T,E}^{P_1,P}$ au calcul de la valeur $C_{ref}^{P_1,P_2}(D')$ du coefficient $C_{ref}^{P_1,P_2}$ selon la formule suivante : $C_{T,E}^{P_1,P}(D) = C_{ref}^{P_1,P_2}(D')$.

5 [0065] En effet, on considère ici que l'effet oxygène dépend uniquement de la quantité de radicaux produits dans les cellules 6. Par contre, que cette quantité de radicaux ait été produite par la dose D de rayonnement 2 ou par la dose D' du rayonnement Ref est considéré comme sans conséquence sur l'effet oxygène. Dès lors, la valeur $C_{T,E}^{P_1,P}(D)$ du coefficient $C_{T,E}^{P_1,P}$ peut être prise égale à la valeur
 10 $C_{ref}^{P_1,P_2}(D')$ du coefficient $C_{ref}^{P_1,P_2}$. Ainsi, ici, la valeur $C_{T,E}^{P_1,P}(D)$ du coefficient $C_{T,E}^{P_1,P}$ est égale à la valeur $C_{ref}^{P_1,P_2}(D')$. Le passage des valeurs P₁ et P₂ à une valeur quelconque de la pression P est rendu possible du fait que les valeurs $G_{T,E}^t(P)$ et $G_{ref}^t(P_2)$ prennent en compte la pression P.

[0066] Le procédé décrit ci-dessus permet de calculer la valeur $C_{T,E}^{P_1,P}(D)$ du
 15 coefficient $C_{T,E}^{P_1,P}$ pour un rayonnement T, E quelconque, sans qu'il ne soit nécessaire de réaliser de nombreuses expériences pour construire des valeurs du le taux de survie $S_{T,E}^P$ pour ce rayonnement T,E quelconque. En effet, ce coefficient $C_{ref}^{P_1,P_2}$ présente l'avantage de pouvoir être calculé à partir de données de référence, disponibles dans la littérature et qui ont déjà été déterminées, au prix d'expériences
 20 lourdes et longues à mettre en œuvre. Calculer littéralement directement ce coefficient $C_{T,E}^{P_1,P}$ impliquerait notamment de devoir refaire toutes ces expériences.

[0067] Ainsi, lors d'une opération 154, une valeur $C_{ref}^{P_1,P_2}(D')$ du coefficient $C_{ref}^{P_1,P_2}$ est calculée pour la dose D'.

[0068] Enfin, lors de l'opération 156, la valeur $S_{T,E}^P(D)$ du taux de survie $S_{T,E}^P$ est
 25 calculée pour la valeur de la dose D, suivant la formule suivante :

$$S_{T,E}^P(D) = C_{T,E}^{P_1,P}(D) \times S_{T,E}^{P_1}(D) = C_{ref}^{P_1,P_2}(D') \times S_{T,E}^{P_1}(D) .$$

[0069] De nombreux autres modes de réalisation sont possibles.

[0070] En variante, le rayonnement 2 comporte des particules de type et/ou d'énergie différents de ceux décrits. Par exemple, les particules de type T sont des
 30 ions formés à partir d'un élément atomique quelconque. Par exemple, les particules de type T sont des ions hydrogène, hélium ou lithium.

[0071] Les cellules 6 peuvent être d'un type différent de celui décrit. Par exemple, les cellules 6 sont des cellules tumorales du sein, des poumons, du système nerveux central, du cerveau, ou encore de la région tête et cou du corps humain.

35 [0072] Il existe d'autres procédés de calcul dans lesquels l'étape 124 peut être utilisée. Par exemple, l'étape 124 est utilisée dans un procédé ne comprenant pas d'étapes d'optimisation. Le taux de survie est alors estimé directement.

[0073] L'espèce chimique R peut être différente. En fait, n'importe quelle espèce chimique R dont la quantité dans la cellule est corrélée avec l'effet oxygène peut être
 40 utilisée. De préférence, l'espèce chimique R est choisie comme étant un radical dont

la formation implique, d'une part, l'électron aqueux e_{aq}^- ou le radical hydrogène $H^\cdot$ et, d'autre part, l'oxygène O_2 . Par exemple, l'espèce chimique R est un radical $GO_2^\cdot$ ou un radical $GSO_2^\cdot$ issu d'une réaction chimique de l'oxygène avec, respectivement, le radical $G^\cdot$ ou le radical $GS^\cdot$. Ces radicaux $G^\cdot$ et $GS^\cdot$ sont eux-mêmes issus d'une

5 réaction chimique du glutathion GSH avec l'électron aqueux ou avec le radical hydrogène.

[0074] Les taux de survie peuvent être exprimés littéralement suivant un modèle différent du modèle linéaire-quadratique.

[0075] Typiquement, le rayonnement 2 peut également comprendre au niveau des

10 cellules 6, en plus des particules de type T et d'énergie E, une pluralité de particules secondaires. Ces particules secondaires sont, par exemple, issues de réactions d'interaction non souhaitées du rayonnement 2 avec son environnement, lors de la propagation de ce rayonnement 2 vers les cellules 6. Un tel phénomène est connu sous le terme de « fragmentation ». Par exemple, dans le cas où les particules de

15 type T sont des ions carbone $^{12}C^{6+}$, ces particules secondaires sont des noyaux atomiques dont le numéro atomique est inférieur ou égal à celui du carbone, tels que le lithium, le béryllium ou le bore. En toute rigueur, la contribution de ces particules secondaires devrait être prise en compte dans le calcul du taux de survie. Toutefois, cette contribution présente généralement une contribution en dose inférieure ou égale

20 à 10 % ou à 5 % de la dose totale déposée par le rayonnement 2. Aussi, pour simplifier, seul le calcul du taux de survie $S_{T,E}^P$ pour les particules de type T a été décrit en détail ici. Cependant, en variante, la contribution des particules secondaires peut être prise en compte pour calculer le taux de survie des particules 6. Pour ce faire, l'étape 124 est appliquée successivement pour chacun des types de particules

25 secondaires, de la même manière que pour les particules de type T. Les taux de survie ainsi obtenus peuvent ensuite être combinés entre eux et avec le taux $S_{T,E}^P$ selon une méthode dite des champs mixtes (« mixed radiation fields » en langue anglaise). Un exemple de méthode des champs mixtes est décrit à la section 2.3 de l'article précité, noté A1, de M. Krämer et M. Scholz.

30 [0076] En variante, le rayonnement 2 peut comprendre, au niveau des cellules 6, des particules présentant une pluralité d'énergies E distinctes de l'énergie E_0 . Typiquement, des particules d'énergie E_0 du rayonnement 2 émises par la source 8 subissent un certain nombre d'interactions aléatoires au cours de leur déplacement depuis la source 8 vers les cellules 6, ce qui modifie leur énergie E. Ainsi, au niveau

35 des cellules 6, le rayonnement 2 comporte des particules de type T mais dont les énergies E se répartissent suivant une distribution statistique, typiquement centrée sur E_0 . En toute rigueur, la contribution de ces particules dont l'énergie est différente de E_0 doit être prise en compte lors de l'étape d'optimisation du calcul de la dose, et donc dans le calcul du taux de survie. Ainsi, en variante, une méthode de champs

40 mixtes est mise en place pour calculer un taux de survie global, en combinant les

valeurs $S_{T,E}^P(D)$ du taux de survie $S_{T,E}^P$, calculées pour chacune des énergies E. Cette méthode des champs mixtes est par exemple celle décrite dans l'article noté A1. Cette variante s'applique également au cas où la source 8 est configurée pour émettre un rayonnement comportant des particules avec plusieurs énergies E₀ distinctes.

[0077] Le rayonnement 2 peut présenter un TEL quelconque.

[0078] Les pressions P₁ et/ou P₂ peuvent prendre des valeurs différentes, selon le type des cellules 6.

[0079] Par exemple, les fonctions donnant les taux, rendements et coefficients en fonction de la dose D sont acquises sous la forme de valeurs d'interpolations numériques de ces fonctions.

[0080] En variante, la durée t présente une valeur différente. Cette durée t peut aussi être déterminée différemment. Par exemple une valeur de la durée t est systématiquement choisie égale à une valeur fixe, par exemple égale à 10μs.

[0081] Les courbes de rendement $G_{T,E}^t$ et G_{ref}^t peuvent être déterminées de façon différente. Par exemple, ces rendements sont mesurés expérimentalement.

[0082] La quantité Q₁ peut être déterminée différemment. Par exemple, cette quantité est obtenue à partir d'abaques définis expérimentalement.

[0083] D'autres formules pour calculer la valeur $S_{T,E}^P(D)$ sont possibles. Par exemple, le taux $S_{T,E}^{P_1}$ peut ne pas être connu. Dans ce cas, lors de l'opération 108, un taux connu $S_{T,E}^{P_0}$ est acquis à la place pour une valeur P₀ de pression, distincte de P₁. De plus, lors de l'étape 124, une valeur $C_{T,E}^{P_1,P_0}(D)$ d'un coefficient de correction additionnel est introduite, de la même manière que pour la valeur $C_{T,E}^{P_1,P}(D)$, sauf que la valeur de la pression P est remplacée par la valeur P₀. Dans ce cas, la valeur $S_{T,E}^P(D)$ est calculée au moyen de la formule suivante :

$$S_{T,E}^P(D) = S_{T,E}^{P_0}(D) \times \frac{C_{T,E}^{P_1,P}(D)}{C_{T,E}^{P_1,P_0}(D)} = S_{T,E}^{P_0}(D) \times C_{ref}^{P_0,P_2}(D')$$

où $C_{ref}^{P_0,P_2}(D')$ est une valeur d'un coefficient de référence $C_{ref}^{P_0,P_2}$, qui peut être calculé à partir du coefficient $C_{ref}^{P_1,P_2}$.

[0084] La valeur $S_{T,E}^P(D)$ du taux de survie peut ainsi être calculée de manière analogue aux opérations de l'étape 124, mais en substituant la valeur P₀ à la valeur P₁ de pression et en définissant une dose équivalente D" de façon similaire à la dose équivalente D' mais par rapport à la valeur P₀ de pression.

[0085] En effet, la valeur $S_{T,E}^{P_0}(D)$ peut s'écrire de la façon suivante :

$$S_{T,E}^{P_0}(D) = S_{T,E}^{P_1}(D) \times C_{T,E}^{P_1,P_0}(D) = S_{T,E}^{P_1}(D) \times C_{ref}^{P_1,P_2}(D')$$

[0086] En outre, la valeur $S_{T,E}^P(D)$ peut s'écrire de la façon suivante :

$$S_{T,E}^P(D) = S_{T,E}^{P_1}(D) \times C_{T,E}^{P_1,P}(D) = S_{T,E}^{P_1}(D) \times C_{ref}^{P_1,P_2}(D')$$

[0087] On en déduit donc l'expression $S_{T,E}^P(D) = S_{T,E}^{P_0}(D) \times \frac{C_{ref}^{P_1,P_2}(D')}{C_{ref}^{P_1,P_2}(D')}$ et, de là, l'expression de la valeur $C_{ref}^{P_0,P_2}(D')$ comme suit :

$$C_{ref}^{P_0, P_2}(D') = \frac{C_{ref}^{P_1, P_2}(D')}{C_{ref}^{P_1, P_2}(D'')}$$

REVENDECATIONS

1. Procédé d'estimation automatique d'une valeur $S_{T,E}^P(D)$ d'un taux de survie de cellules biologiques irradiées par une dose D d'un premier rayonnement ionisant
- 5 comportant des particules de type T et d'énergie E, ces cellules présentant une pression partielle P d'oxygène, caractérisé en ce que ce procédé comporte :
 - l'acquisition (108) d'un taux de survie $S_{T,E}^{P_1}$ des cellules biologiques lorsqu'elles sont irradiées par une dose D du premier rayonnement ionisant et qu'elles présentent une pression partielle P_1 d'oxygène, chaque valeur $S_{T,E}^{P_1}(D)$ de ce taux de survie $S_{T,E}^{P_1}$
 - 10 étant fonction de la valeur de la dose D ;
 - l'acquisition (108) d'un coefficient de correction $C_{ref}^{P_1,P_2}$, ce coefficient étant une fonction de la valeur de la dose D, chaque valeur $C_{ref}^{P_1,P_2}(D)$ de ce coefficient $C_{ref}^{P_1,P_2}$ pour une valeur particulière de la dose D exprimant la dépendance du taux de survie des cellules à la pression partielle d'oxygène dans les cellules, lorsque ces cellules
 - 15 sont irradiées par cette dose D d'un second rayonnement ionisant, ce second rayonnement ionisant comportant des particules d'un type différent du premier rayonnement ionisant, chaque valeur $C_{ref}^{P_1,P_2}(D)$ permettant de convertir :
 - une valeur $S_{ref}^{P_1}(D)$ d'un taux de survie $S_{ref}^{P_1}$ des cellules biologiques, irradiées par la dose D du second rayonnement ionisant, lorsqu'elles présentent une
 - 20 pression partielle P_1 ;
 - en une valeur $S_{ref}^{P_2}(D)$ d'un taux de survie $S_{ref}^{P_2}$ de ces mêmes cellules biologiques, irradiées par la même dose D du second rayonnement ionisant lorsqu'elles présentent une pression partielle d'oxygène P_2 , distincte de la pression partielle P_1 ;
 - 25 -la détermination (150) d'une quantité Q_1 représentative d'une quantité d'une espèce chimique donnée R, produite par radiolyse du milieu intracellulaire des cellules biologiques sous l'effet de la dose D du premier rayonnement ionisant, lorsque ces cellules présentent la pression partielle P d'oxygène ;
 - la détermination (152) d'une dose D' du second rayonnement ionisant qu'il faudrait
 - 30 appliquer sur les mêmes cellules biologiques pour obtenir, par radiolyse dudit milieu cellulaire, la même quantité Q_1 représentative de la quantité de l'espèce chimique R, lorsque ces cellules présentent la pression partielle P_2 d'oxygène ;
 - le calcul (154) d'une valeur $C_{ref}^{P_1,P_2}(D')$ du coefficient de correction $C_{ref}^{P_1,P_2}$ pour la dose D' ;
 - 35 -le calcul (156) de la valeur $S_{T,E}^P(D)$ pour la dose D, selon la relation :

$$S_{T,E}^P(D) = C_{ref}^{P_1,P_2}(D') \times S_{T,E}^{P_1}(D) .$$

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'espèce chimique R est un radical libre produit par une ou une suite de réactions chimiques dont un réactif est une molécule d'oxygène et un autre réactif est un électron aqueux e_{aq}^- ou un radical hydrogène $H^\bullet$, cet électron aqueux e_{aq}^- ou ce radical hydrogène $H^\bullet$ étant un produit de la radiolyse du milieu intracellulaire des cellules par la dose D du premier rayonnement.
3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel l'élément R est compris dans le groupe composé de l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$, du radical hydroperoxyde $HO_2^\bullet$ et des radicaux $GO_2^\bullet$ et $GSO_2^\bullet$ issus, respectivement, de réactions de l'oxygène avec des radicaux $G^\bullet$ et $GS^\bullet$, ces radicaux $G^\bullet$ et $GS^\bullet$ étant issus eux-mêmes des réactions du glutathion GSH avec l'électron aqueux ou avec le radical hydrogène.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le coefficient de correction $C_{ref}^{P_1, P_2}$ est défini, pour toute dose D, par la formule :

$$C_{ref}^{P_1, P_2}(D) = S_{ref}^{P_2}(D) / S_{ref}^{P_1}(D) .$$
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le second rayonnement présente un transfert d'énergie linéique inférieur ou égal à 1 keV/ μm sur la majorité de la longueur de sa trajectoire dans le milieu contenant les cellules biologiques.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le premier rayonnement présente un transfert d'énergie linéique supérieur ou égal à 10 keV/ μm au niveau des cellules.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel les particules de type T sont des hadrons.
8. Procédé selon la revendication 7, dans lequel les particules de type T sont des ions carbone $^{12}C^{6+}$.
9. Procédé de calcul automatique d'une valeur d'une dose D d'irradiation de cellules biologiques avec un rayonnement ionisant, pour que ces cellules présentent, après irradiation, une valeur S prédéfinie d'un taux de survie, ce procédé comportant :
 - a] l'acquisition (120) de la valeur S prédéfinie et d'une cartographie des valeurs de la pression partielle P d'oxygène des cellules biologiques à irradier ;

b] le calcul (122) de paramètres du rayonnement ionisant nécessaires pour que les cellules biologiques, une fois irradiées avec ce rayonnement ionisant, présentent la valeur S prédéfinie de taux de survie, ce rayonnement ionisant comprenant, au niveau des cellules biologiques, des particules de type T et d'énergie E, ce calcul comprenant notamment la détermination de la valeur de la dose D de ce rayonnement à appliquer sur les cellules biologiques ;

c] l'estimation (124) d'une valeur $S_{T,E}^P(D)$ d'un taux de survie $S_{T,E}^P$ des cellules biologiques irradiées par la dose D du rayonnement ionisant déterminée lors de l'étape b] avant application de cette dose D du rayonnement sur les cellules biologiques ;

d] la comparaison (130) de la valeur $S_{T,E}^P(D)$ estimée lors de l'étape c] avec la valeur S prédéfinie, puis,

- la fourniture (132) de la valeur de la dose D calculée lors de l'étape b] si la valeur estimée $S_{T,E}^P(D)$ correspond à la valeur S prédéfinie, et,
- dans le cas contraire, la réitération de l'étape b] pour déterminer une nouvelle valeur de la dose D ;

caractérisé en ce que la valeur $S_{T,E}^P(D)$ du taux de survie $S_{T,E}^P$ est estimée selon un procédé conforme à l'une quelconque des revendications précédentes.

10. Support d'enregistrement d'informations (16), caractérisé en ce qu'il comprend des instructions pour l'exécution d'un procédé conforme à l'une quelconque des revendications précédentes lorsque ces instructions sont exécutées par un calculateur électronique.

11. Calculateur électronique (12) pour la mise en œuvre d'un procédé d'estimation conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 8, ce calculateur étant programmé pour :

-acquérir d'un taux de survie $S_{T,E}^{P_1}$ des cellules biologiques lorsqu'elles sont irradiées par une dose D du premier rayonnement ionisant et qu'elles présentent une pression partielle P_1 d'oxygène, chaque valeur $S_{T,E}^{P_1}(D)$ de ce taux de survie $S_{T,E}^{P_1}$ étant fonction de la valeur de la dose D ;

-acquérir un coefficient de correction $C_{ref}^{P_1, P_2}$, ce coefficient étant une fonction de la valeur de la dose D, chaque valeur $C_{ref}^{P_1, P_2}(D)$ de ce coefficient $C_{ref}^{P_1, P_2}$ pour une valeur particulière de la dose D exprimant la dépendance du taux de survie des cellules à la pression partielle d'oxygène dans les cellules, lorsque ces cellules sont irradiées par cette dose D d'un second rayonnement ionisant, ce second rayonnement ionisant

comportant des particules d'un type différent du premier rayonnement ionisant, chaque valeur $C_{ref}^{P_1, P_2}(D)$ permettant de convertir :

- une valeur $S_{ref}^{P_1}(D)$ d'un taux de survie $S_{ref}^{P_1}$ des cellules biologiques, irradiées par la dose D du second rayonnement ionisant, lorsqu'elles présentent une pression partielle P_1 ;
 - en une valeur $S_{ref}^{P_2}(D)$ d'un taux de survie $S_{ref}^{P_2}$ de ces mêmes cellules biologiques, irradiées par la même dose D du second rayonnement ionisant lorsqu'elles présentent une pression partielle d'oxygène P_2 , distincte de la pression partielle P_1 ;
- 10 -déterminer une quantité Q_1 représentative d'une quantité d'une espèce chimique donnée R, produite par radiolyse du milieu intracellulaire des cellules biologiques sous l'effet de la dose D du premier rayonnement ionisant, lorsque ces cellules présentent la pression partielle P d'oxygène ;
- déterminer une dose D' du second rayonnement ionisant qu'il faudrait appliquer sur
- 15 les mêmes cellules biologiques pour obtenir, par radiolyse dudit milieu intracellulaire, la même quantité Q_1 représentative de la quantité de l'espèce chimique R, lorsque ces cellules présentent la pression partielle P_2 d'oxygène ;
- calculer une valeur $C_{ref}^{P_1, P_2}(D')$ du coefficient de correction $C_{ref}^{P_1, P_2}$ pour la dose D' ;
- calculer la valeur $S_{T,E}^P(D)$ pour la dose D, selon la relation :
- 20 $S_{T,E}^P(D) = C_{ref}^{P_1, P_2}(D') \times S_{T,E}^{P_1}(D)$.

1/2

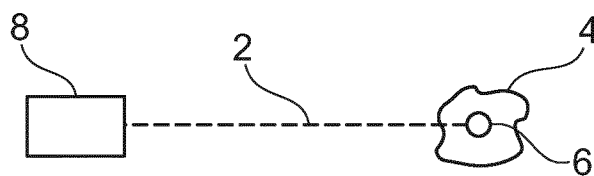


Fig. 1

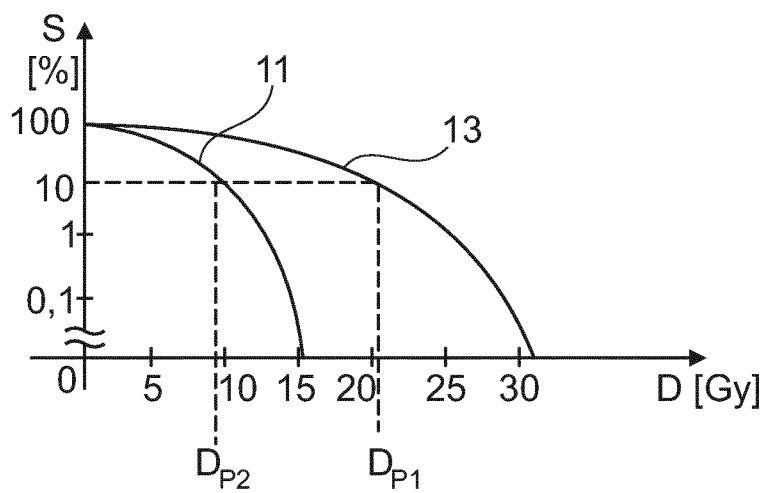


Fig. 2

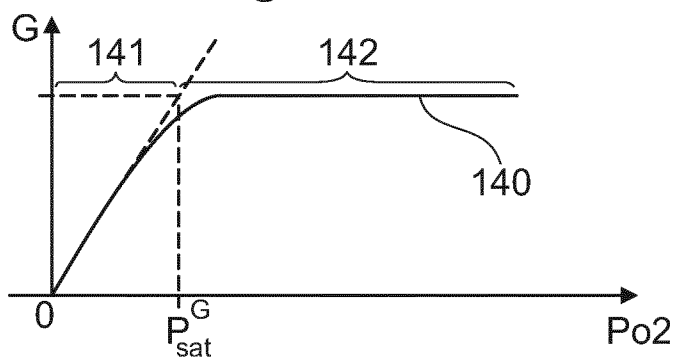


Fig. 3

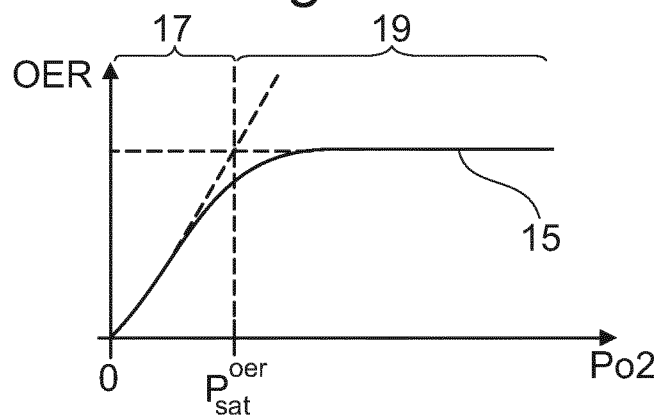


Fig. 4

2/2

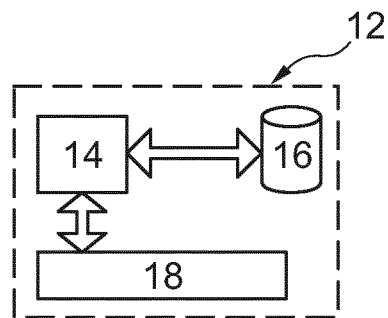


Fig. 5

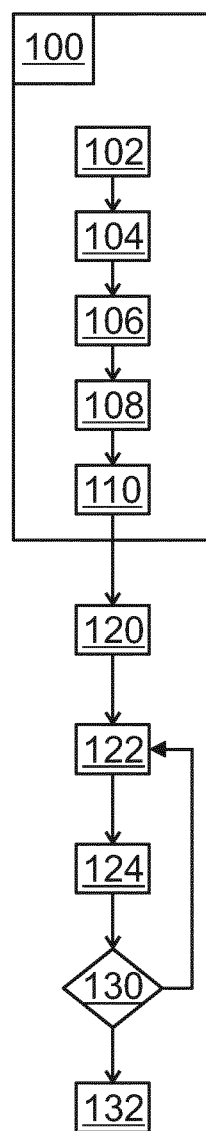


Fig. 6

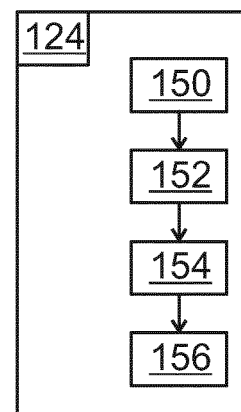


Fig. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/073751

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G06F19/00 A61N5/10
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G06F A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KRÄMER M ET AL: "Rapid calculation of biological effects in ion radiotherapy", PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL GB, vol. 51, no. 8, 21 April 2006 (2006-04-21), pages 1959-1970, XP020096227, ISSN: 0031-9155, DOI: 10.1088/0031-9155/51/8/001 cited in the application the whole document ----- -/--	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2014

Date of mailing of the international search report

16/01/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hilbig, Matthias

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/073751

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GERVAIS B ET AL: "Numerical simulation of multiple ionization and high LET effects in liquid water radiolysis", RADIATION PHYSICS AND CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, AMSTERDAM NL, vol. 75, no. 4, 1 April 2006 (2006-04-01), pages 493-513, XP027963040, ISSN: 0969-806X [retrieved on 2006-04-01] cited in the application the whole document -----	1-11
A	COLLIAUX A ET AL: "O₂ and glutathione effects on water radiolysis: a simulation study", JOURNAL OF PHYSICS: CONFERENCE SERIES, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL, GB, vol. 261, no. 1, 28 January 2011 (2011-01-28), page 12007, XP020203151, ISSN: 1742-6596, DOI: 10.1088/1742-6596/261/1/012007 the whole document -----	1-11
T	SCIFONI E ET AL: "Paper;Including oxygen enhancement ratio in ion beam treatment planning: model implementation and experimental verification;Including oxygen enhancement ratio in ion beam treatment planning: model implementation and experimental verification", PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL GB, vol. 58, no. 11, 16 May 2013 (2013-05-16), pages 3871-3895, XP020245071, ISSN: 0031-9155, DOI: 10.1088/0031-9155/58/11/3871 the whole document -----	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2013/073751

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. G06F19/00 A61N5/10 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) G06F A61N		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	KRÄMER M ET AL: "Rapid calculation of biological effects in ion radiotherapy", PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL GB, vol. 51, no. 8, 21 avril 2006 (2006-04-21), pages 1959-1970, XP020096227, ISSN: 0031-9155, DOI: 10.1088/0031-9155/51/8/001 cité dans la demande le document en entier ----- -/--	1-11
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
8 janvier 2014	16/01/2014	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Hilbig, Matthias

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	GERVAIS B ET AL: "Numerical simulation of multiple ionization and high LET effects in liquid water radiolysis", RADIATION PHYSICS AND CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, AMSTERDAM NL, vol. 75, no. 4, 1 avril 2006 (2006-04-01), pages 493-513, XP027963040, ISSN: 0969-806X [extrait le 2006-04-01] cité dans la demande le document en entier -----	1-11
A	COLLIAUX A ET AL: "O2 and glutathione effects on water radiolysis: a simulation study", JOURNAL OF PHYSICS: CONFERENCE SERIES, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL, GB, vol. 261, no. 1, 28 janvier 2011 (2011-01-28), page 12007, XP020203151, ISSN: 1742-6596, DOI: 10.1088/1742-6596/261/1/012007 le document en entier -----	1-11
T	SCIFONI E ET AL: "Paper;Including oxygen enhancement ratio in ion beam treatment planning: model implementation and experimental verification;Including oxygen enhancement ratio in ion beam treatment planning: model implementation and experimental verification", PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL GB, vol. 58, no. 11, 16 mai 2013 (2013-05-16), pages 3871-3895, XP020245071, ISSN: 0031-9155, DOI: 10.1088/0031-9155/58/11/3871 le document en entier -----	