

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 novembre 2016 (24.11.2016)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2016/185117 A1

(51) Classification internationale des brevets :
G06F 19/00 (2011.01) A61N 5/10 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2016/051111

(22) Date de dépôt international :
11 mai 2016 (11.05.2016)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1554411 18 mai 2015 (18.05.2015) FR

(71) Déposants : UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD
LYON 1 [FR/FR]; 43, Boulevard du Onze Novembre
1918, 69100 Villeurbanne (FR). CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3 rue
Michel Ange, 75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs : BEUVE, Michaël; 187 E rue Francis de Pres-
sensé, 69100 Villeurbanne (FR). TESTA, Etienne; 45
quai Joseph Gillet, 69004 Lyon (FR). DOS SANTOS
CUNHA, Micaela; 40 rue de Bourgogne APPT 601,
69009 Lyon (FR).

(74) Mandataires : COLOMBO, Michel et al.; Innovation
Competence Group, 310 avenue Berthelot, 69372 LYON
cedex 08 (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, 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, ST, 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 OF AUTOMATICALLY ESTIMATING A RATE OF SURVIVAL OF A CELL LINE IRRADIATED BY A DOSE OF AN IONIZING RADIATION

(54) Titre : PROCÉDÉ D'ESTIMATION AUTOMATIQUE D'UN TAUX DE SURVIE D'UNE LIGNÉE CELLULAIRE IRRADIÉE PAR UNE DOSE D'UN RAYONNEMENT IONISANT

$${}^{CN,CK}S_L = \prod_{i=1}^N (1 - f({}^{ci,CK}X)) \quad (I)$$

(57) Abstract : This method of estimating a rate S(D) of survival of a cell line comprises the estimation of the rate S(D) on the basis of a multiplication of a rate ${}^{CN,CK}S_L$ of survival of the cell line to local events by a rate ${}^{CK}S_{NL}$ of survival of the cell line to different non local events. The determination of the rate ${}^{CN,CK}S_L$ comprises: a) the use of a geometrical model of a biological cell comprising at least one arrangement CN of N nanometric targets and a function $f({}^{ci,CK}X)$ associated with each target, the function $f({}^{ci,CK}X)$ returning the probability that a local event occurs inside the nanometric target in response to a quantity ${}^{ci,CK}X$, b) the determination (118) of the quantity ${}^{ci,CK}X$ deposited in each of the targets, c) the calculation (116) of the value of the rate ${}^{CN,CK}S_L$ on the basis of the quantities ${}^{ci,CK}X$, determined during step b), with the aid of the following relation:

(57) Abrégé : Ce procédé d'estimation d'un taux S(D) de survie d'une lignée cellulaire comporte l'estimation du taux S(D) à partir d'une multiplication d'un taux ${}^{CN,CK}S_L$ de survie de la lignée cellulaire à des événements locaux par un taux ${}^{CK}S_{NL}$ de survie de la lignée cellulaire à des événements non locaux différents. La détermination du taux ${}^{CN,CK}S_L$ comporte : a) l'utilisation d'un modèle géométrique d'une cellule biologique comportant au moins un agencement CN de N cibles nanométriques et une fonction $f({}^{ci,CK}X)$ associée à chaque cible, la fonction $f({}^{ci,CK}X)$ retournant la probabilité qu'un événement local se produise à l'intérieur de la cible nanométrique en réponse à une quantité ${}^{ci,CK}X$, b) la détermination (118) de la quantité ${}^{ci,CK}X$ déposée dans chacune des cibles, c) le calcul (116) de la valeur du taux ${}^{CN,CK}S_L$ à partir des quantités ${}^{ci,CK}X$, déterminées lors de l'étape b), à l'aide de la relation suivante :



WO 2016/185117 A1

**PROCÉDÉ D'ESTIMATION AUTOMATIQUE D'UN TAUX DE SURVIE D'UNE
LIGNÉE CELLULAIRE IRRADIÉE PAR UNE DOSE D D'UN RAYONNEMENT
IONISANT**

5 [001] L'invention concerne des procédés d'estimation automatique d'un taux $S(D)$ de survie d'une lignée cellulaire irradiée par une dose D d'un rayonnement ionisant comportant des particules de type T et d'énergie E . 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 d'enregistrement d'informations contenant
10 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 d'une lignée cellulaire irradiée 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] Pour estimer le taux de survie, noté $S(D)$, d'une lignée cellulaire exposée à une dose D de rayonnement ionisant, il faut typiquement modéliser, par un modèle mathématique, l'évolution de ce taux $S(D)$ en fonction de la dose D . Ici, on s'intéresse
25 principalement à des rayonnements de particules de haute énergie telles que les hadrons. Par exemple, un hadron est un ion carbone $^{12}\text{C}^{6+}$. Plusieurs modèles ont déjà été proposés pour estimer un tel taux $S(D)$ de survie d'une lignée cellulaire exposée à de tels rayonnements. Par exemple, les modèles suivants sont déjà connus :

- 30 - le modèle LEM (Local Effect Model) et
- le modèle de Katz.

[004] Plus récemment, le modèle MKM (Microdosimetric Kinetic Model) a été proposé pour améliorer l'estimation du taux $S(D)$ par rapport aux deux modèles précédents. Le modèle MKM est par exemple décrit dans les articles suivants :

- 35 - Yuki Kase et al., « Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams » Radiation Research 166, 629-638 (2006), et
- Taku Inaniwa et al., « Treatment planning for scanned carbon beam with a modified Microdosimetric Kinetic Model », Physics in Medicine and Biology, 55 (2010), 6721-6737.

[005] Bien que le modèle MKM donne de bons résultats dans la plupart des cas, celui-ci mérite d'être encore amélioré.

[006] De l'état de la technique est également connu de :

- Beuve M. et Al : « Radiobiologic Parameters and local effect model Predictions for Head-and-Neck Squamous Cell Carcinomas Exposed to High Linear Energy Transfer Ions », International Journal of Radiation : Oncology Biology Physics, Pergamon Press, Vol. 71, n°2, 1/06/2008 ;

- « Rapport d'activité 2012 du Programme Régional de Recherche en Hadronthérapie pour le Centre ETOILE », 15/06/2013, pages 1-177, Lyon, France.

[007] L'objet de l'invention est donc de proposer un procédé d'estimation du taux $S(D)$ de survie qui permet d'obtenir une estimation encore plus précise de ce taux.

[008] Elle a donc pour objet un procédé d'estimation automatique d'un taux $S(D)$ de survie d'une lignée cellulaire irradiée conforme à la revendication 1.

[009] Dans le procédé ci-dessus, le taux de survie $S(D)$ est déduit de la probabilité que cette cellule survive d'une part à des événements locaux, et d'autre part, à des événements non locaux. Ainsi, le taux $S(D)$ est obtenu à partir du produit :

- d'un taux $^{CN,CK}S_L$ de survie aux événements locaux en réponse à un agencement CK de K points d'impact de particules du rayonnement ionisant dans la zone d'influence, et

- d'un taux $^{CK}S_{NL}$ de survie aux événements non locaux produits par le même agencement CK de K points d'impact.

[0010] Un événement local est un événement qui, à lui seul, peut conduire à la mort d'une cellule. On le qualifie donc aussi parfois « d'événement létal ». Il a donc une influence directe sur la valeur du taux $S(D)$. Dans le procédé revendiqué, cela se

traduit par le fait que le taux $^{CN,CK}S_L$ est égal à la probabilité que, dans toutes les cibles nanométriques d'un agencement particulier CN de ces cibles, aucun événement local ne se produit. De plus, un événement local est défini comme étant

un événement qui est susceptible d'être déclenché par une quantité $^{ci,CK}X$, à l'intérieur d'une seule cible nanométrique, d'un phénomène physique engendré par une

exposition du milieu intracellulaire de la cellule de la lignée cellulaire au rayonnement ionisant. Un événement local est donc indépendant de tout autre événement, local ou non, susceptible de se produire en dehors de cette cible nanométrique. Une cible nanométrique est une cible dont le volume est suffisamment petit pour que la

probabilité que deux particules du rayonnement ionisant déposent de l'énergie dans cette même cible nanométrique est inférieure à 1 % pour une dose de 10 Gy du rayonnement ionisant. De plus, la probabilité d'occurrence d'un événement local dans

une cible nanométrique dépend seulement de la quantité $^{ci,CK}X$ à l'intérieur de cette seule cible nanométrique. En particulier, cette probabilité d'occurrence est indépendante de la quantité d'énergie déposée et de la concentration de radicaux

libres et de toute autre quantité caractérisant les effets du rayonnement dans des cibles voisines.

[0011] Les événements non locaux sont des événements qui ont une influence sur la valeur du taux $S(D)$ de survie, mais qui ne sont pas des événements locaux.

5 [0012] Comme on le verra à la lecture de la suite de cette description, l'estimation du taux $S(D)$ de survie à partir de la multiplication d'un taux de survie aux événements locaux par un taux de survie aux événements non locaux permet d'obtenir une estimation plus précise du taux de survie $S(D)$ que celle obtenue avec les modèles connus. Les inventeurs pensent que cette amélioration de l'estimation du taux $S(D)$
10 vient du fait que cette décomposition en taux de survie aux événements locaux et aux événements non locaux imite mieux ce qui se passe en réalité dans une cellule exposée à un rayonnement ionisant. Par exemple, un événement local est une rupture localisée d'un double brin d'ADN de la cellule qui peut entraîner, à elle seule, la mort de cette cellule. Or, la rupture d'un double brin d'ADN est provoquée par
15 l'impact d'une seule particule du rayonnement ionisant dans la cellule. De plus, la rupture d'un double brin d'ADN dépend de l'endroit précis où est déposée l'énergie par la particule. Un événement local peut aussi être une concentration locale importante de dommages de l'ADN sur des distances très courtes (10 à 30 paires de bases d'ADN donc de moins de 20 nm). En effet une telle concentration importante
20 de dommages de l'ADN est difficile à réparer pour une cellule et donc peut conduire efficacement à la mort de la cellule. A l'inverse, la formation de dommages simples de l'ADN très espacés ne conduit pas efficacement à la mort de la cellule. Par exemple, si les dommages moléculaires de l'ADN sont répartis sur plusieurs centaines de nanomètres cela aura peu de chance de créer un dommage suffisamment sévère sur
25 l'ADN pour entraîner la mort de la cellule. Dès lors, la prise en compte de la quantité ci,CKX d'un phénomène physique à l'intérieur de cibles nanométriques est un critère considéré comme important par les inventeurs pour estimer le plus correctement possible le taux de survie $S(D)$. Le découpage de la zone sensible en un grand nombre de cibles nanométriques, chacune associée à une fonction f qui retourne la
30 probabilité qu'un événement local se produise à l'intérieur de cette cible nanométrique en fonction uniquement de la quantité ci,CKX à l'intérieur de cette cible nanométrique permet de prendre en compte de tels événements locaux qui ont une influence sur le taux $S(D)$ de la survie de la cellule.

[0013] Le taux $^{CK}S_{NL}$ permet quant à lui de prendre en compte les événements qui ne
35 sont pas locaux. Typiquement, ce taux $^{CK}S_{NL}$ prend aussi en compte les événements qui nécessitent un dépôt d'énergie ou une concentration de radicaux libres ou d'ions, mais qui n'ont pas besoin d'être précisément localisés sur un endroit spécifique pour provoquer la mort de la cellule. Il peut s'agir de la formation de plusieurs événements sub-létaux. Un événement sub-létal est un événement qui, à lui-seul, n'est pas
40 capable d'induire la mort de la cellule. Par exemple, un événement non local est la

formation de nombreuses ruptures d'un brin d'ADN mais à des endroits différents espacés les uns des autres de plus de 100 nm, tels que seule la présence simultanée de ces ruptures à ces différents endroits est susceptible d'entraîner la mort de la cellule. À l'inverse, une seule de ces ruptures est à elle seule incapable d'entraîner la mort de la cellule. Un autre type d'événements non locaux est par exemple l'accumulation de radicaux libres à l'intérieur de la cellule. La probabilité d'occurrence d'un tel événement non local dépend donc de la quantité d'un phénomène physique dans un volume suffisamment grand pour que deux particules différentes du rayonnement aient une probabilité non négligeable d'y déposer de l'énergie. La probabilité qu'un événement non local se produise est donc estimée à l'aide de la quantité de ce phénomène physique engendré par les particules du rayonnement ionisant dans un ou plusieurs domaines de volume bien plus grand que celui des cibles nanométriques.

[0014] Par ailleurs, il n'y a pas de raison de supposer que la probabilité qu'un événement local conduise à la mort de la cellule est la même que la probabilité qu'un événement non local conduise lui aussi à la mort de cette cellule. Le procédé ci-dessus permet de traiter de façon différenciée les conséquences, sur le taux $S(D)$, d'un événement local et d'un événement non local. En effet, les taux $^{CN,CK}S_L$ et $^{CK}S_{NL}$ sont décorrélés l'un de l'autre.

[0015] À l'inverse, les modèles connus ne font pas cette distinction entre événements locaux et non locaux. En particulier, ils ne mettent pas en œuvre des cibles nanométriques associées chacune à une fonction f qui retourne la probabilité qu'un événement local se produise à l'intérieur de cette cible nanométrique. Par exemple, le modèle LEM ne décompose pas la zone sensible en une multitude de cibles nanométriques associées chacune à une fonction f qui retourne la probabilité d'occurrence d'un événement local à l'intérieur de cette cible. Le modèle de Katz comme le modèle MKM définissent à l'intérieur de la zone sensible plusieurs cibles, appelées domaines dans le modèle MKM. Toutefois, ces domaines n'ont pas un volume nanométrique. Ils ne permettent pas, par exemple, de décrire et quantifier des événements locaux à partir de l'énergie déposée dans des cibles nanométriques ou de toute autre quantité caractérisant le rayonnement à l'échelle des événements locaux définis par le présent document, et donc de traiter de façon clairement différenciée les conséquences sur le taux $S(D)$ de ces deux types d'événements.

[0016] Les modes de réalisation de ce procédé peuvent comporter une ou plusieurs des caractéristiques des revendications dépendantes de procédé d'estimation.

[0017] Les modes de réalisation de ce procédé d'estimation du taux $S(D)$ de survie présentent en outre les avantages suivants :

- Utiliser une fonction f telle que la fonction $-\ln(1-f(C_i^{CK}X))$ soit d'abord faiblement croissante, puis fortement croissante et enfin de nouveau faiblement croissante, voire

décroissante, permet d'obtenir une estimation précise de la valeur du taux $^{CN,CK}S_L$ tout en utilisant un nombre réduit de paramètres pour définir cette fonction f ;

- Calculer le taux de survie $^{CK}S_{NL}$ aux événements non locaux à partir d'une énergie spécifique chimique et d'une fonction prédéterminée g permet d'établir les paramètres de cette fonction prédéterminée à partir de mesures expérimentales obtenues pour un rayonnement de référence tel qu'un rayon X de faibles Transfert Linéique d'Energie (TEL), ce qui simplifie la détermination de ces coefficients. De plus, cela permet d'imiter la disparition de l'épaulement dans le taux S(D) pour les rayonnements de haut TEL.

10 [0018] L'invention a également pour objet un procédé de calcul automatique d'une dose D d'irradiation de cellules biologiques avec un rayonnement ionisant, pour que ces cellules présentent, après irradiation, un taux de survie S prédéfini, ce procédé comportant :

a) l'acquisition de la valeur du taux de survie S prédéfinie ;

15 b) le calcul de paramètres du rayonnement ionisant nécessaires pour que les cellules biologiques, une fois irradiées avec ce rayonnement ionisant, présentent le taux S de survie prédéfini, 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
20 cellules biologiques ;

c) l'estimation, à l'aide du procédé revendiqué, d'une valeur du taux S(D) de survie 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 ;

25 d) la comparaison de la valeur du taux S(D) estimée lors de l'étape c) avec la valeur du taux S prédéfinie, puis,

e) la fourniture de la valeur de la dose D calculée lors de l'étape b) si la valeur du taux S(D) estimée correspond à la valeur du taux S prédéfinie, et dans le cas contraire, la réitération de l'étape b) pour déterminer une nouvelle valeur de la dose D.

30 [0019] L'invention a également pour objet un support d'enregistrement d'informations comprenant des instructions pour l'exécution des procédés revendiqués, lorsque ces instructions sont exécutées par un calculateur électronique.

[0020] L'invention a également pour objet un calculateur électronique pour la mise en œuvre du procédé revendiqué d'estimation.

35 [0021] Enfin, l'invention a également pour objet un procédé d'estimation automatique d'un taux S(D) de survie dans lequel ce procédé comporte la détermination du taux S(D) en exécutant un algorithme comportant au moins un paramètre α dont la valeur doit être ajustée pour que les estimations du taux S(D) soient les plus proches possibles des taux de survie mesurés expérimentalement.

[0022] Le calcul du taux $S_L(D)$ à l'aide d'un algorithme paramétré par un coefficient α dont la valeur est calculée à partir des fonctions $f^{(ci,CK)}(X)$ et des quantités $^{ci,CK}X$, permet d'utiliser les fonctions f pour calculer la valeur du coefficient α une fois pour toutes, et ensuite de calculer le taux $S_L(D)$ pour une dose D quelconque sans avoir de

5 nouveaux à utiliser les fonctions f .

[0023] 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 des taux de survie d'une même lignée cellulaire irradiée par des rayonnements ionisants différents,
- la figure 3 est une illustration schématique d'un modèle géométrique d'une cellule biologique d'une lignée cellulaire ;
- la figure 4 est une illustration schématique de la distribution spatiale, dans un plan, des points de transfert d'énergie autour de deux points d'impact de particules d'un rayonnement ionisant,
- la figure 5 est une illustration schématique d'une fonction F utilisée pour calculer le taux $S(D)$ de survie d'une lignée cellulaire ;
- la figure 6 est une illustration schématique d'une unité de calcul utilisée pour estimer le taux $S(D)$ de survie,
- la figure 7 est un organigramme d'un premier procédé d'estimation du taux $S(D)$ de survie d'une lignée cellulaire ;
- la figure 8 est un organigramme d'un procédé de réglage d'une source de rayonnement ionisant du dispositif de la figure 1 ;
- la figure 9 est une illustration schématique d'un second procédé d'estimation du taux $S(D)$ de survie de la lignée cellulaire ;
- la figure 10 est une illustration de la répartition des points de transfert d'énergie le long de la trajectoire d'un ion d'un rayonnement ionisant,
- les figures 11A et 11B sont des illustrations de la répartition de l'énergie déposée dans le modèle géométrique de la figure 3 dans deux cas différents,
- la figure 12 est une illustration schématique de l'évolution de la valeur d'un coefficient α estimés à l'aide du procédé de la figure 7 et à l'aide d'autres procédés connus.

35 [0024] Dans ces figures, les mêmes références sont utilisées pour désigner les mêmes éléments.

[0025] Dans la suite de cette description, les caractéristiques et fonctions bien connues de l'homme du métier ne sont pas décrites en détail.

40 [0026] La figure 1 représente un exemple d'irradiation de cellules biologiques 6 par un rayonnement ionisant 2. Les cellules 6 sont ici comprises dans un tissu biologique

4. Pour simplifier la figure, les cellules 6 sont représentées de façon schématique sous la forme d'un amas circulaire.

[0027] Le rayonnement 2 est émis par une source 8 de rayonnement. Ce rayonnement 2 est un faisceau de particules d'un type T et d'une énergie E_0 . Pour

5 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 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 0,3 MeV
10 par nucléon ou à 10 MeV par nucléon.

[0028] Le rayonnement 2 est par exemple un rayonnement dit de « haut TEL ». Un rayonnement de haut TEL présente un transfert d'énergie linéique (TEL) (« linear energy transfer » en langue anglaise) moyen, en entrée dans les cellules 6, supérieur ou égal à 1,5 keV/ μm , ou à 10 keV/ μm ou à 200 keV/ μm . Cette valeur de TEL est ici
15 définie pour le pic de Bragg du rayonnement dans la partie du tissu 4 contenant les cellules 6. Par opposition, on qualifie un rayonnement de rayonnement ionisant « à faible TEL » ou de « bas TEL » lorsqu'il présente un TEL inférieur ou égal à 1,5 keV/ μm ou à 1 keV/ μm . Cette valeur de TEL est ici définie pour la majorité de la longueur de la trajectoire du rayonnement dans le tissu 4. Par exemple, un
20 rayonnement à faible TEL est un faisceau de rayons X, dont l'essentiel du spectre en énergie a des composantes dont l'énergie est supérieure à 100 keV. Il peut aussi s'agir d'un rayonnement de particules de faible TEL comme des protons rapides.

[0029] Dans cet exemple, les cellules 6 sont des cellules cancéreuses de la lignée cellulaire V79 de cellules de hamster chinois issue d'une tumeur de la région
25 poumon.

[0030] 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
30 accélérateur de particules.

[0031] 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 »
35 en langue anglaise). Cette dose est exprimée en Gray (Gy).

[0032] 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
40 dose D.

[0033] La figure 2 illustre les taux de survie des mêmes cellules 6 pour deux rayonnements ionisants différents. Plus précisément, la figure 2 illustre un exemple de taux de survie des cellules 6 soumises à des rayonnements présentant un haut TEL (courbe 11) et un faible TEL (courbe 13). Pour obtenir un même taux de survie des cellules 6 (par exemple, 10%), on constate notamment que la dose D_{11} du rayonnement de haut TEL à fournir est plus de deux fois plus petite que la dose D_{13} du rayonnement de faible TEL.

[0034] La courbe 13, en échelle logarithmique selon l'axe des ordonnées, présente un épaulement marqué, c'est-à-dire qu'elle présente une décroissance plus forte qu'une forme d'exponentielle décroissante, alors que la courbe 11 ne présente pas ou très peu un tel épaulement. Le modèle MKM, présenté dans l'introduction, ne permet pas de simuler cette disparition de l'épaulement pour les rayonnements de haut TEL. A l'inverse, le modèle, appelé « modèle Nanox », qui va maintenant être décrit permet de simuler la disparition de cet épaulement pour les rayonnements de haut TEL. Dans la partie qui suit, on définit également les différentes notations utilisées dans l'ensemble de cette description.

I. DESCRIPTION DU MODELE NANOX

[0035] La figure 3 représente le modèle géométrique 30 d'une cellule utilisée dans le modèle Nanox. Ce modèle 30 comporte une zone sensible 32. La zone 32 a un volume inférieur au volume moyen d'une cellule 6. La zone sensible est un volume fermé à trois dimensions qui correspond à la totalité de la zone de la cellule 6 sensible au rayonnement ionisant. Par « sensible au rayonnement ionisant », on désigne le fait que l'exposition de cette zone de la cellule 6 au rayonnement ionisant peut conduire à sa mort. Ici, il est considéré, dans ce mode de réalisation, que la zone sensible de la cellule 6 se limite à son noyau et ne comporte pas son cytoplasme ni sa membrane. Ainsi, la zone 32 est égale, dans ce mode de réalisation, à plus ou moins 10 % près ou plus ou moins 5 % près ou plus ou moins 1 % près au volume moyen des noyaux de la lignée cellulaire des cellules 6.

[0036] Dans ce modèle 30, pour simplifier les calculs, la zone sensible 32 est un cylindre dont l'axe de symétrie de révolution est parallèle à la direction du rayonnement 2. Sur les figures, la direction du rayonnement 2 est repérée par la direction y d'un repère orthogonal XYZ. Ici, la zone 32 est un cylindre de section circulaire dont le diamètre et la longueur sont notés, par la suite, respectivement d_s et L_s . La surface de la section circulaire est quant à elle notée σ_s .

[0037] Le diamètre d_s est choisi pour que le périmètre $2\pi d_s$ de la zone 32 soit égal au périmètre moyen de la projection orthogonale d'un noyau de cellule d'un amas des cellules 6 dans un plan perpendiculaire à la direction y du rayonnement 2. Généralement, le diamètre d_s est inférieur ou égal à 20 μm et, souvent, égal à 10 μm à plus ou moins 30 % près ou 10 %. Par exemple, le diamètre moyen des noyaux de

la lignée cellulaire V79 est de $9,78 \mu\text{m}$. La longueur L_s est choisie pour que le volume de la zone sensible 32 soit égal au volume moyen des noyaux des cellules 6. Les dimensions d_s et L_s sont typiquement déduites de mesures expérimentales réalisées sur les cellules 6.

5 [0038] Le modèle 30 comporte aussi une zone 34 d'influence. Ici, les dimensions de la zone 34 et sa position par rapport à la zone 32 sont telles que toutes les particules du rayonnement 2 qui passent en dehors de la zone 34 ne déposent pas ou déposent systématiquement une quantité d'énergie dans la zone sensible 32 trop faible pour avoir une quelconque influence sur le taux $S(D)$ de survie. Autrement dit, les
10 dimensions et la position de la zone 34 par rapport à la zone 32 sont telles que toute collision entre une particule du rayonnement 2 et cette zone 34 est susceptible d'entraîner un dépôt d'énergie à l'intérieur de la zone sensible 32 qui a une influence sur le taux $S(D)$. Ici, la zone 34 contient entièrement la zone 32 et s'étend autour de cette zone 32. Par exemple, le volume de la zone 34 est au moins 1,5 fois ou 2 fois
15 supérieur au volume de la zone 32. Dans ce mode de réalisation, la zone 34 est aussi un cylindre dont l'axe de symétrie de révolution est confondu avec celui de la zone 32. Il s'agit d'un cylindre de section circulaire. Par la suite, le diamètre et la longueur de la zone 32 sont notés, respectivement, d_i et L_i . La surface de la section circulaire de la zone 34 est notée Σ . Les dimensions d_i et L_i sont déterminées
20 expérimentalement ou à partir de connaissances préétablies de la probabilité qu'une particule T du rayonnement 2 dépose de l'énergie à une distance d de sa trajectoire rectiligne. Comme expliqué plus loin, la répartition des points de transfert d'énergie autour de la trajectoire d'une particule peut être obtenue, de façon connue, par simulation ou par expérimentation.

25 [0039] Par la suite, pour simplifier les calculs, on suppose que l'énergie d'une particule est constante lors de sa traversée des zones 32 et 34. Grâce à cette hypothèse, il n'est pas nécessaire de prendre en compte les longueurs L_s et L_i dans certaines des étapes de calculs. Autrement dit, le modèle 30 tridimensionnel est simplifié et ramené à un modèle bidimensionnel dans un plan xz , où les directions x
30 et z sont les parallèles aux axes XZ du repère orthogonal XYZ .

[0040] Sur la figure 3, les points noirs représentent des points d'impact de particules du rayonnement 2 dans la zone d'influence 34. Ici, un point d'impact d'une particule dans la zone 34 est défini comme étant le premier point où la trajectoire de cette particule rencontre la zone 34 pour les ions ou le premier point d'interaction d'un
35 photon ou d'un neutron avec la zone 34. Cette définition s'applique donc aussi bien au cas où la particule est un ion ou un photon ou un neutron, comme par exemple dans le cas des rayons X.

[0041] Si l'on expose une même cellule 6 en programmant la source 8 à la même dose D du rayonnement 2, mais émise à deux instants différents, le nombre de points
40 d'impact observés dans la cellule 6 n'est pas nécessairement le même. Ici, cette

variation aléatoire du nombre de points d'impact est décrite par une loi $P(K,D)$ qui retourne la probabilité d'observer K points d'impact dans la zone 34 en réponse à une dose D programmée du rayonnement 2. Cette loi $P(K,D)$, dépendante de la source 8, est typiquement construite expérimentalement ou à partir d'un modèle mathématique

5 qui permet de simuler la distribution des points d'impact du rayonnement 2 à l'intérieur d'un amas de cellules 6. Cette loi $P(K,D)$ est donc par la suite considérée comme connue.

[0042] Ici, on note K le nombre de points d'impact dans la zone d'influence 34. Sur la figure 3, six points d'impact 38 sont représentés. Pour simplifier cette figure, la

10 référence 38 n'est pas reportée pour chacun de ces points d'impact.

[0043] Les positions des K points d'impact ne sont pas uniformément réparties dans la zone 34. Au contraire, ces positions sont généralement distribuées aléatoirement. À cause de cela, les positions des K points d'impact à l'intérieur de la zone 34 ne sont pas toujours les mêmes. Ici, la position d'un point d'impact est codée par ses

15 coordonnées x, z dans le repère XYZ. Par la suite, on note CK un agencement particulier des positions des K points d'impact à l'intérieur de la zone 34. Par exemple, la figure 3 représente un agencement particulier dans lequel seuls deux des six points d'impact 38 sont à l'intérieur de la zone 32. Ici, on considère que tous les agencements CK possibles sont équiprobables.

20 [0044] Un impact entre une particule du rayonnement 2 et la zone d'influence 34 entraîne un dépôt d'énergie dans cette zone 34 non pas en un point, mais en de multiples points situés autour du point d'impact. Par la suite, les points où la particule transfère de l'énergie au milieu sont appelés « points de transfert d'énergie ». On appelle également « distribution spatiale des points de transfert d'énergie » d'une

25 particule dans le milieu, une cartographie comportant :

- des positions d'une multitude de volumes élémentaires situés autour de la trajectoire de la particule, et
 - associée à chacune de ces positions, la quantité d'énergie déposée par cette particule à l'intérieur du volume élémentaire situé à cette position, chaque volume
- 30 élémentaire ayant un volume nanométrique, c'est-à-dire que son exo-diamètre est inférieur à 200 nm ou 100 nm, et, de préférence, inférieur à 20 nm ou 10 nm ou 1 nm. Typiquement, ici, le volume élémentaire est égal à celui d'un atome ou d'une molécule du milieu irradié. La dimension du volume élémentaire est ainsi suffisamment petite pour ne pas avoir d'incidence sur la détermination du taux de

35 survie $S(D)$.

[0045] La notion d'exo-diamètre est bien connue en granulométrie et a été définie pour des grains de forme quelconque. Cette notion s'applique sans aucune difficulté à tout volume de forme quelconque. On rappelle simplement ici que le « diamètre de

40 Féret » (D_f) est la plus petite distance entre une première droite donnée $D1$ et une seconde droite $D2$ parallèle à la droite $D1$. Ces droites $D1$ et $D2$ sont disposées de

telle sorte que l'ensemble de la projection orthogonale du grain dans le plan contenant ces deux droites parallèles soit comprise entre ces deux droites parallèles. De plus, ces deux droites D1 et D2 affleurent chacune en au moins un point la périphérie de cette projection orthogonale du grain. Il existe au moins une position de ces droites D1 et D2 pour laquelle le diamètre D_f est maximal. La valeur maximale du diamètre D_f est l'exo-diamètre. Le rapport de la surface maximale de la projection du grain sur la surface du cercle ayant un diamètre égal à l'exo-diamètre définit ce que l'on nomme l'indice de forme du grain. La surface maximale de la projection de la particule est la surface de la projection orthogonale de la particule sur un plan, ce plan étant celui qui maximise cette surface.

[0046] La distribution spatiale des points de transfert d'énergie dépend du type de particule et de l'énergie de ces particules. Quelle que soit la particule et son énergie, une distribution spatiale des points de transfert d'énergie peut être mesurée ou obtenue par simulation. Par exemple, les simulations utilisables à cet effet sont des simulations de Monte-Carlo. A titre d'illustration, la distribution spatiale des points de transfert d'énergie autour d'un point d'impact d'un ion d'énergie connue est obtenue en approximant le milieu intracellulaire à de l'eau pure puis en mettant en œuvre les simulations décrites dans les articles suivants :

- B. Gervais et al., « Numerical simulation of multiple ionization and high LET effects in liquid water radiolysis », Radiation Physics and Chemistry, 75 (2006), 493, et

- B. Gervais et al., « Production of HO_2 and O_2 by multiple ionization in water radiolysis by swift carbon ions » Chemical Physics Letters 410 (2005), 330. Par la suite, ce second article est référencé par l'abréviation « Gervais2006-1 ».

[0047] La distribution spatiale des points de transfert d'énergie dans le cas où la particule est un photon est également obtenue par simulation de Monte-Carlo comme décrit à la fin du chapitre 3 de l'article suivant :

- M. Beuve et al., « Statistical effects of dose deposition in track-structure modelling of radiobiology efficiency », Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, B 267 (2009) 983-988.

[0048] Par la suite, cet article est référencé par l'abréviation « Beuve2009-1 ». Pour une particule donnée de même énergie, les simulations de Monte-Carlo permettent d'obtenir différentes distributions spatiales possibles des points de transfert d'énergie. On peut ainsi construire une bibliothèque de différentes distributions spatiales possibles pour un type de particules d'une énergie donnée et enregistrer cette bibliothèque dans une mémoire. Ici, cette bibliothèque est construite au moins pour le cas particulier du rayonnement 2.

[0049] Par la suite, l'association d'une distribution spatiale donnée des points de transfert d'énergie d'une particule du rayonnement 2 et de la position du point d'impact dans le repère XYZ est appelée « configuration ck » du point d'impact.

L'agencement CK contient, pour chacun des K points d'impact, sa configuration ck.

[0050] La figure 4 représente un exemple de distribution spatiale des points de transfert d'énergie autour de deux points d'impact. Sur cette figure, chaque point d'impact est entouré d'un double cercle. Plus précisément, sur cette figure 4, chaque petit point noir représente la position d'un point de transfert d'énergie dans le repère XZ.

[0051] Enfin, le modèle 30 comporte également des cibles nanométriques 40 représentées par des cercles sur la figure 3. Pour simplifier la figure 3, seules quatre cibles 40 sont représentées. La référence numérique 40 n'est reportée sur la figure 3 que pour une seule de ces cibles 40. De plus, sur la figure 3, la taille des cibles 40 a été exagérée pour les rendre visibles. Chaque cible 40 est une zone tridimensionnelle fermée située à l'intérieur de la zone sensible 32. Le volume de chaque cible 40 est un volume nanométrique. De plus, le volume de chaque cible 40 est choisi inférieur à un seuil S_{cmax} et, de préférence, supérieur à un seuil S_{cmin} .

[0052] Le seuil S_{cmax} est pris égal au plus grand volume possible qui satisfait la condition suivante : quelle que soit la position de la cible 40 à l'intérieur de la zone 32, la probabilité que deux particules différentes, d'une dose de 10 Gy du rayonnement 2, déposent de l'énergie dans cette cible est inférieure à x chances sur 100, où x est inférieur ou égal à 1 et, avantageusement, inférieur ou égal à 10^{-1} ou 10^{-2} . Par exemple, la valeur de ce seuil S_{cmax} est déterminée à partir :

- de différents agencements CK possibles de points d'impact avec $K = K_{max}$, et
- des configurations ck de chacun de ces K points d'impact.

K_{max} correspond au plus grand nombre de points d'impact qui peut être vraisemblablement observé à l'intérieur de la zone 34 en réponse à la dose 10 Gy du rayonnement 2. La valeur K_{max} est par exemple déterminée comme étant égale au nombre K le plus grand pour lequel la probabilité $P(D,K)$ est supérieure ou égale à 0,1 ou 10^{-2} .

[0053] Connaissant l'agencement CK de points d'impact et la configuration ck de chacun de ces points d'impact et pour une dimension donnée de cible nanométrique, il est possible de dénombrer le nombre de cibles qui reçoivent de l'énergie provenant de deux points d'impact différents. Ensuite, les dimensions de la cible sont réduites petit à petit jusqu'à ce que la condition suivante soit satisfaite : la probabilité que deux points de transfert d'énergie issus de deux points d'impact différents soient contenus dans la même cible est inférieure à x. La valeur du seuil S_{cmax} est prise égale au plus grand volume de la cible pour lequel cette condition est satisfaite.

[0054] La valeur du seuil S_{cmax} est typiquement inférieure à 10^6 nm^3 et, de façon avantageuse, inférieure à $150 \times 10^3 \text{ nm}^3$ ou $50 \times 10^3 \text{ nm}^3$.

[0055] Le seuil S_{cmin} est quant à lui déterminé pour correspondre à un volume suffisamment grand pour qu'un dépôt d'énergie dans ce volume puisse provoquer un endommagement de la cellule 6. Ainsi, le seuil S_{cmin} est généralement supérieur à 1 nm^3 et typiquement supérieur à 100 nm^3 .

[0056] De préférence, les cibles 40 ont toutes la même forme. Dans ce mode de réalisation, chaque cible 40 est un cylindre de section circulaire dont l'axe de symétrie de révolution est parallèle à la direction Y. Le diamètre et la longueur de la cible 40 sont notés, respectivement d_t et L_t . Pour avoir un volume nanométrique compris entre les seuils S_{cmax} et S_{cmin} , le diamètre d_t est généralement compris entre 5 nm et 80 nm et, de préférence, entre 5 nm et 20 nm. La longueur L_t est généralement égale à la moitié du diamètre d_t à plus ou moins 30 % près ou plus ou moins 10 % ou plus ou moins 5 % près.

[0057] Dans le modèle 30, les cibles 40 sont toutes séparées les unes des autres et ne se chevauchent pas. Le nombre de cibles 40 à l'intérieur de la zone sensible 32 est noté N. Ce nombre N est supérieur ou égal à un et, généralement, supérieur à 100. Ici, N est un entier prédéterminé strictement supérieur à 1 000 ou 10 000 et, généralement, inférieur à 10^8 ou 10^9 . Par exemple, le nombre N de cibles est choisi pour que la densité ρ des cibles 40 à l'intérieur de la zone sensible 32 soit supérieure à 0,1 et, de préférence, supérieure à 0,5. La densité est définie par la relation suivante : $\rho = (NV_c)/V_s$ où V_c et V_s sont, respectivement, les volumes d'une cible 40 et de la zone sensible 32.

[0058] Une fois le nombre N de cibles fixé, pour un même nombre N de cibles, il existe de nombreux agencements possibles différents de ces cibles à l'intérieur de la zone sensible 32. Ces agencements diffèrent les uns des autres par la position des cibles 40 à l'intérieur de la zone sensible 32. La position d'une cible 40 est ici donnée par les coordonnées, dans le repère XYZ, du centre de sa face circulaire tournée vers la source 8. On note CN un agencement particulier de N cibles 40 à l'intérieur de la zone sensible 32. Ici, dans chacun des agencements CN pris en compte par la suite, les cibles 40 sont uniformément distribuées à l'intérieur de la zone 32. Autrement dit, la densité des cibles 40 dans un sous-volume de la zone sensible 32 quelconque est égale à la densité de ces mêmes cibles dans n'importe quel autre sous-volume différent de la zone 32. On note « c_i » la position et l'orientation d'une cible i particulière d'un agencement CN. Par la suite, l'indice i identifie une cible i parmi l'ensemble des N cibles distribuées à l'intérieur de la zone sensible 32. L'agencement CN comporte le nombre N de cibles et pour chaque cible la position c_i . Ici, on considère que tous les agencements CN différents sont équiprobables.

[0059] Dans ce mode de réalisation, on associe à chaque cible 40 une fonction f qui retourne la probabilité qu'un événement local se produise à l'intérieur de cette cible en réponse à un dépôt d'une quantité ε d'énergie à l'intérieur de cette cible. Un événement local est un endommagement de la cible qui peut conduire à lui-seul à la mort de la cellule. Il s'agit donc d'un événement létal. Dans le modèle Nanox, les événements locaux sont considérés comme étant indépendant les uns des autres. Ceci est une hypothèse acceptable à cause du choix de la taille des cibles 40. Ainsi chaque fonction f associée à une cible dépend uniquement de l'énergie déposée

dans cette cible. En particulier, la fonction f est indépendante de tout autre dépôt d'énergie dans une autre cible que celle à laquelle elle est associée.

[0060] Par exemple, un événement local est une cassure double-brins d'ADN. Lorsqu'un événement local se produit à l'intérieur d'une cible, on dit que cette cible

5 est « inactivée ». Ici, la fonction f retourne la probabilité que la cible soit inactivée en fonction de l'énergie spécifique $^{ci,CK}Z$ reçu par cette cible. L'énergie spécifique est définie comme étant égale à ε/m , où ε est l'énergie déposée à l'intérieur de la cible, et m est la masse de la cible. La notation $^{ci,CK}Z$ désigne l'énergie spécifique déposée dans la cible i située à la position c_i lorsque l'agencement des points d'impact dans la

10 zone 34 est l'agencement CK.

[0061] La fonction f est une fonction prédéterminée. Ici, elle est la même quelle que soit la cible i considérée. Elle dépend uniquement de la lignée cellulaire pour laquelle le taux de survie est estimé. La fonction f est indépendante du type de particule.

[0062] À ce stade, pour définir plus précisément la fonction f , on introduit la fonction

15 F qui retourne un nombre $^{ci,CK}n^*$, appelé par la suite « nombre effectif d'événements locaux létaux ». La fonction F est définie par la relation suivante $^{ci,CK}n^* = -\ln(1-f(^{ci,CK}Z)) = F(^{ci,CK}Z)$. La fonction $\ln(\dots)$ est la fonction logarithme naturel ou népérien.

[0063] Un exemple de fonction F est représenté sur la figure 5. Avantagusement, cette fonction F se compose de trois morceaux successifs. Un premier morceau qui

20 va de la borne 0 à la borne Z_1 . Un deuxième morceau qui va de la borne Z_1 à la borne Z_2 et un troisième morceau qui va de la borne Z_2 à l'infini. Les premier et troisième morceaux sont approximés par, respectivement, des segments rectilignes F_1 et F_3 sensiblement horizontaux. La pente de ces segments F_1 et F_3 est typiquement comprise entre -10 % et +10 % et, de préférence, entre -2 % et +2 %. Ici, les premier

25 et troisième morceaux sont, respectivement, un segment rectiligne horizontal et une demi-droite horizontale. Sur le premier morceau, la fonction F est nulle sur les deux tiers de l'intervalle $[0 ; Z_1]$. Sur le troisième morceau, la fonction F est égale à une constante h_0 sauf peut-être au niveau de la jonction entre les deuxième et troisième morceaux.

30 [0064] Le deuxième morceau est lui aussi approximé par un segment rectiligne F_2 qui s'étend sur l'intervalle $[Z_1 ; Z_2]$. Les bornes Z_1 et Z_2 correspondent aux valeurs $^{ci,CK}Z$ qui minimisent l'écart vertical entre la fonction F et les segments successifs F_1 , F_2 et F_3 . On définit la pente de la fonction F sur chacun de ces morceaux comme étant égale à la pente du segment rectiligne F_1 , F_2 , F_3 correspondant à ce morceau. La

35 pente du deuxième morceau est au moins 10 ou 20 ou 50 ou 100 fois supérieure à la pente des premier et troisième morceaux. Ici, le deuxième morceau est une fonction monotone strictement croissante qui présente un seul point d'inflexion en un point d'abscisse z_0 . Ici, z_0 est situé au milieu du segment $[Z_1 ; Z_2]$. La longueur du segment $[Z_1 ; Z_2]$ est égale à $2\sigma_0$.

[0065] La fonction F, et donc la fonction f, est parfaitement définie dès que les valeurs des paramètres z_0 , σ_0 et h_0 sont fixées. Ces paramètres sont déterminés pour que le taux de survie de la lignée cellulaire soit le plus proche possible des résultats expérimentaux. Plus précisément, comme la valeur de ces paramètres z_0 , σ_0 et h_0 sont indépendants du type de particules et de l'énergie de ces particules, les valeurs de ces paramètres sont typiquement déterminées à l'aide d'un rayonnement de faible TEL, tel qu'un rayon X. En effet, les données expérimentales pour les rayons X sont facilement accessibles. Mais pour obtenir un bon accord entre le taux de survie et les valeurs expérimentales pour tout type et énergie de rayonnement 2 des données expérimentales sont souvent préférables. Une méthode de détermination de la valeur de ces paramètres z_0 , σ_0 et h_0 est décrite plus loin.

[0066] Comme indiqué précédemment, dans le modèle Nanox, il suffit qu'un seul événement local léthal se produise pour que la cellule meure. Autrement dit, pour que la cellule survive, il faut qu'aucun événement local léthal ne se produise dans cette cellule. Par conséquent, le taux de survie $^{CN,CK}S_L$ des cellules 6 aux événements locaux pour un agencement CK de points d'impact donné et pour un agencement CN de cibles 40 donné est défini par la relation suivante :

(I.1)	$^{CN,CK}S_L = \prod_{i=1}^N (1 - f(^{ci,CK}Z))$
-------	--

où : $1 - f(^{ci,CK}Z)$ est la probabilité qu'aucun événement local ne se produise à l'intérieur de la cible i en réponse au dépôt de l'énergie spécifique $^{ci,CK}Z$ dans cette cible i.

[0067] Le taux $^{CN,CK}S_L$ peut également s'écrire sous la forme : $^{CN,CK}S_L = \exp(^{CN,CK}n^*)$, où :

(I.2)	$^{CN,CK}n^* = \sum_{i=1}^N ^{ci,CK}n^*$
-------	--

où : $^{ci,CK}n^*$ est le nombre moyen effectif d'événements létaux précédemment définis.

[0068] On définit également le taux $^{CK}S_L$ de survie aux événements locaux comme étant la moyenne, sur tous les agencements CN utilisés, du taux $^{CN,CK}S_L$.

[0069] On notera ici, que si on le souhaite, il est possible de calculer un taux $S_L(D)$ de survie de la lignée cellulaire aux seuls événements locaux par la relation suivante :

(I.3)	$S_L(D) = \sum_{K=1}^{\infty} P(K, D) S_L(K)$
-------	---

où le taux $S_L(K)$ est la moyenne des taux $^{CN,CK}S_L$ sur tous les agencements CN et CK possibles et $P(K,D)$ est la loi de probabilité précédemment définie. Toutefois, dans ce mode de réalisation, ce taux $S_L(D)$ n'est pas utilisé pour estimer le taux $S(D)$.

[0070] Les inventeurs estiment que la seule prise en compte des événements locaux ne suffit pas à elle seule pour estimer correctement le taux de survie $S(D)$. Dans le modèle Nanox, un taux $^{CK}S_{NL}$ de survie de la lignée cellulaire à d'autres événements, appelés événement non locaux, créés par la même configuration CK, est donc défini. Le taux $^{CK}S_{NL}$ est indépendant du taux $^{CN,CK}S_L$.

[0071] Dans le modèle Nanox, le taux de survie ^{CK}S de la cellule 6 en réponse à l'agencement CK de points d'impact est considéré comme le résultat du fait que la cellule survive à la fois aux événements locaux et non locaux. Le taux ^{CK}S est donc défini comme étant égal au produit des taux $^{CK}S_L$ et $^{CK}S_{NL}$. Dans ce texte, l'expression « produit des taux » signifie « multiplication des taux ».

[0072] Un événement non local est une interaction entre différents endommagements en différents points de la cellule 6 ou une accumulation de plusieurs endommagements en différents points de la cellule 6 qui peut conduire seul ou en combinaison avec d'autres événements non locaux à la mort de cellule 6. Dans cette définition, les endommagements de la cellule 6 sont les endommagements possibles que peut provoquer une exposition à une dose D du rayonnement 2 sauf ceux créés par des événements locaux précédemment définis. À titre d'exemple, un événement non local peut être une accumulation de cassures d'ADN simple brin ou double brins non complexes, des perturbations de la fonction de certains éléments de la cellule (protéine, membrane nucléaire et cellulaire, mitochondrie,...) et l'accumulation de stress oxydatif dans la cellule.

[0073] Ici, pour simplifier les calculs du taux $^{CK}S_{NL}$, celui est calculé en prenant en compte uniquement les événements non locaux susceptibles de se produire à l'intérieur d'une zone sensible identique à la zone 32 utilisée pour déterminer le taux $^{CK}S_L$.

[0074] De plus, à titre d'illustration, pour déterminer le taux $^{CK}S_{NL}$, on fait l'hypothèse que les événements non locaux correspondent à l'accumulation de stress oxydatif à l'intérieur des cellules 6. En effet, 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, des radicaux libres, tels que le radical hydroxyle $HO^\bullet$, l'électron aqueux e_{aq}^- (« solvated electron » en langue anglaise) ou le radical hydrogène $H^\bullet$, par radiolyse de l'eau, qui est contenue dans les cellules 6. Le stress oxydatif 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 le radical hydroxyle $HO^\bullet$, l'électron aqueux e_{aq}^- ou le radical hydrogène $H^\bullet$ peuvent réagir directement, ou provoquer des réactions chimiques intermédiaires, avec des

espèces chimiques présentes dans les cellules 6. Les produits ainsi formés peuvent aussi réagir, par exemple avec l'oxygène présent dans les cellules 6, 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 oxydatif important, ce qui réduit le taux de survie des cellules 6.

[0075] Par exemple, l'électron aqueux e_{aq}^- peut réagir avec une espèce chimique intermédiaire I contenue dans les cellules 6, selon la réaction suivante :

. 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 : $A^{\cdot-} + O_2 \rightarrow XO_2^{\cdot-} + C$. Cette réaction conduit à la formation d'un produit C et, surtout, de l'espèce $XO_2^{\cdot-}$, 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, désigné ci-après par l'abréviation "Colliaux2011-1". Par la suite, 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 $H^{\cdot}$ produits par radiolyse du milieu aqueux. La production de radicaux libres peut être modifiée par la présence d'éléments radioprotecteurs ou au contraire d'éléments radiosensibilisants, comme l'oxygène ou des adjuvants qui permettent d'augmenter le bénéfice des radiothérapies.

[0076] Plusieurs types de radicaux libres peuvent être considérés pour représenter les effets non-locaux. Dans cet exemple de mode de réalisation, un seul type est utilisé et le taux $^{CK}S_{NL}$ est modélisé sous la forme linéaire quadratique suivante : $^{CK}S_{NL} = \exp(-\alpha Z - \beta Z^2)$, où :

- Z est l'énergie spécifique déposée dans la zone sensible 32 par la dose D du rayonnement 2, et

- les coefficients α et β sont des paramètres dont les valeurs dépendent de la lignée cellulaire pour laquelle le taux de survie $^{CK}S_{NL}$ est calculé ainsi que du type de particules du rayonnement ionisant,

- $\exp(\dots)$ est la fonction exponentielle.

[0077] Pour faciliter la détermination des paramètres α et β , on définit une grandeur appelée « énergie spécifique chimique » qui est notée $^{CK}Z'$. L'énergie spécifique chimique $^{CK}Z'$ est égale à l'énergie spécifique, déposée dans la zone 32, par un rayonnement de référence qui produit la même concentration en radicaux libres que l'énergie spécifique Z déposée par le rayonnement 2. En effet, on suppose ici que ce

qui influence la valeur du taux $^{CK}S_{NL}$ est uniquement la concentration de radicaux libres créée dans la zone sensible 32 et que le type de particules qui crée ces radicaux libres n'a pas d'importance. Il y a autant de dose chimique que de type de radicaux libres, mais un seul radical libre est utilisé dans ce mode de réalisation. Par la suite, le rayonnement de référence est un rayonnement de faible TEL. Typiquement, il s'agit de rayons X. L'énergie spécifique $^{CK}Z'$ est ici définie par la relation suivante :

(I.4)	$^{CK}Z' = \sum_{k=1}^K ^{ck}RCE ^{ck}Z$
-------	--

où :

- ^{ck}Z est l'énergie spécifique déposée par le point d'impact k du rayonnement 2, et

10 - ^{ck}RCE est l'efficacité chimique relative qui peut être différente pour chaque point d'impact.

[0078] L'efficacité chimique relative ^{ck}RCE est définie par la relation suivante :

(I.5)	$^{ck}RCE = ^{ck}G/G_r$
-------	-------------------------

où :

- G_r est le rendement radiolytique du rayonnement de référence, c'est-à-dire ici les rayons X, et

15 - ^{ck}G est le rendement radiolytique du point d'impact k de configuration ck d'une particule du rayonnement 2 dans la zone sensible 32.

[0079] Le rendement radiolytique est un rendement de production de radicaux libres. 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 100 eV 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.

25 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.

30 [0080] De plus, en radiothérapie, et plus spécifiquement en hadronthérapie, l'ordre de grandeur des valeurs des doses de rayonnement est typiquement inférieur ou égal à 200 Gy et, de préférence, inférieur ou égal à 50 Gy. Dans cette gamme de valeurs

de doses, il est ainsi permis d'approximer, avec une précision suffisante, la densité Q_1 de radicaux libres produite par le point d'impact de configuration ck du rayonnement 2 comme étant égale au produit du rendement ^{ck}G par l'énergie spécifique ^{ck}Z déposée par ce point d'impact dans la zone sensible 32. La même approximation vaut pour le rayonnement de référence. Ainsi, on peut aussi écrire que la même densité Q_1 de radicaux libres dans la zone 32 est déterminée à partir de la relation suivante : $Q_1 = G_r Z'$. On comprend donc que connaissant les rendements G_r et ^{ck}G et l'énergie spécifique ^{ck}Z , on peut calculer l'énergie spécifique chimique Z' déposée par le rayonnement de référence qui produit la même densité de radicaux libres à l'intérieur de la zone 32.

[0081] Par ailleurs, pour la mesure d'un rendement, la densité de radicaux libres créée dans la cellule est enregistrée au bout d'une durée T_R suivant l'instant d'impact d'une particule T (ou d'un paquet de particules) du rayonnement sur le milieu aqueux. Ainsi, la valeur du rendement varie en fonction de la valeur choisie pour la durée T_R . La durée T_R est généralement comprise entre 5 ps et 15 μs et, souvent, proche de 1 ns pour le radical hydroxyle. Cette durée T_R est ici traitée comme un paramètre du modèle Nanox qui doit être ajusté pour que le modèle Nanox reproduise le plus fidèlement possible les taux de survie mesurés expérimentalement.

[0082] À l'aide de l'énergie spécifique chimique, le taux $^{CK}S_{NL}$ s'exprime de la façon suivante :

(I.6)	$^{CK}S_{NL} = \exp(-\alpha_G ^{CK}Z' - \beta_G ^{CK}Z'^2)$
-------	---

où : α_G et β_G sont des paramètres qui dépendent de la lignée cellulaire considérée mais qui sont indépendants de la dose du rayonnement de référence.

[0083] Dans le modèle Nanox, le taux de survie ^{CK}S de la cellule, en réponse à l'agencement CK de K points d'impact, est égal à la probabilité que la cellule survive à la fois aux événements locaux et non-locaux. Il est donc défini par le produit suivante :

(I.7)	$^{CK}S = \langle ^{CK}S_{NL} ^{CN,CK}S_L \rangle_{CN} = ^{CK}S_{NL} ^{CK}S_L$
-------	--

où $\langle ^{CK}S_{NL} ^{CN,CK}S_L \rangle_{CN}$ désigne la moyenne sur tous les agencements CN utilisés du produit $^{CK}S_{NL} ^{CN,CK}S_L$.

[0084] On notera, qu'à partir du taux $^{CK}S_{NL}$ il est possible de calculer un taux de survie $S_{NL}(D)$ aux seuls événements non locaux à l'aide de la relation suivante :

(I.8)	$S_{NL}(D) = \sum_{k=1}^{\infty} P(K, D) S_{NL}(K)$
-------	---

où $S_{NL}(K)$ est la moyenne sur tous les agencements CK de K points d'impact du taux $^{CK}S_{NL}$.

[0085] Enfin, l'estimation du taux $S(D)$ s'obtient à partir de la moyenne des taux ^{CK}S sur tous les agencements CK et de la probabilité d'avoir K points d'impact pour la dose D. L'estimation $S(D)$ est obtenue à l'aide de la relation suivante :

$$(I.9) \quad S(D) = \sum_{K=1}^{+\infty} P(K, D) S(K)$$

où $S(K)$ est la moyenne du taux ^{CK}S sur tous les agencements CK de K points d'impact.

DETERMINATION DES VALEURS DES PARAMETRES DU MODELE NANOX

Ajustement des valeurs des coefficients α_G et β_G

[0086] Dans la relation (I.6), les paramètres α_G et β_G dépendent de la lignée cellulaire pour laquelle le taux de survie $^{CK}S_{NL}$ est estimé mais sont indépendants du type de particules du rayonnement ionisant et de la dose D. Ici, les valeurs de ces coefficients α_G et β_G sont déterminées à partir des taux de survie mesurés expérimentalement pour des rayons X. Ces taux de survie expérimentaux sont simplement accessibles dans la littérature sans qu'il soit nécessaire pour cela d'avoir à réaliser des expérimentations supplémentaires.

[0087] Dans ce mode de réalisation, les valeurs des coefficients α_G et β_G sont déterminées comme suit. Dans le cas où les particules sont des photons, et donc dans le cas des rayons X, le nombre K de points d'impact est élevé aux doses couramment utilisées en radiothérapie. Le nombre d'événements locaux létaux produits par K points d'impact dépend peu de l'agencement CK de ces points d'impact et de l'agencement CN des cibles. On peut donc, dans le cas des rayons X, approximer le taux $^{CK}S_L$ à l'aide de la relation suivante : $^{CK}S_L = \exp(-\alpha_{r,L}Z)$ où $\alpha_{r,L}$ est un coefficient constant. À l'aide de l'approximation ci-dessus, le taux $S(D)$ peut donc s'écrire comme suit :

(I.10)

$$S(D) = \langle \exp(-(\alpha_{r,L} + \alpha_G)^{CK}Z - \beta_G^{CK}Z^2) \rangle_{CK} = C_{norm} \times \exp(-\alpha_r D - \beta_r D^2)$$

où :

- $\langle \dots \rangle_{CK}$ désigne la moyenne pondérée par $P(K, D)$ du produit des taux $^{CK}S_L$ et $^{CK}S_{NL}$ pour toutes les valeurs de K possibles, et
- C_{norm} est un coefficient de normalisation défini plus en détail plus loin,

- α_r et β_r sont les coefficients du taux $S(D)$ de survie au rayon X déterminé expérimentalement.

[0088] Dans la relation ci-dessus, on a $Z = Z'$ car elle est écrite pour le cas du rayonnement de référence.

- 5 [0089] Par hypothèse, la probabilité de survie à l'échelle microscopique est linéaire-quadratique comme à l'échelle macroscopique. On définit donc les coefficients α_r' et β_r' dans le cas de l'irradiation par rayons X comme suit :

(I.11)	$\beta_r' = \beta_G$
(I.12)	$\alpha_r' = \alpha_{r,L} + \alpha_G = \frac{\alpha_{r,L}}{C_L}$

où le coefficient C_L correspond à la fraction de la composante linéaire de la probabilité de survie à l'échelle microscopique due aux effets locaux de l'irradiation par rayons X.

- 10 [0090] Dans cet exemple, ce paramètre C_L est pris égal à 1, c'est-à-dire que α_G est égal à zéro. Ce choix présente l'avantage de séparer complètement l'ajustement des effets locaux et non locaux.

[0091] Dans le cas d'une irradiation avec des photons, les distributions de dépôts d'énergie à l'échelle microscopique sont modélisées par une loi gaussienne d'écart-

- 15 type σ_Z et définie par la relation suivante :

(I.13)	$\left(\frac{dP}{dZ} \right)_{Gauss} = \frac{1}{\sigma_Z \sqrt{2\pi}} \exp \left(-\frac{(Z - \langle Z \rangle)^2}{2\sigma_Z^2} \right)$
--------	--

où $Z = \eta D$.

[0092] Le coefficient η est le rapport entre la dose déposée D^* (sous forme d'ionisations, d'excitations atomiques ou d'attachement d'électron aqueux) et la dose D absorbée par la cible. En effet, une partie de la dose absorbée D par les cellules est transformée en chaleur et n'a donc que peu d'influence sur le taux de survie de ces cellules. Ce coefficient η est introduit pour tenir compte de ce phénomène. Il est typiquement compris entre 0,7 et 0,9 et souvent égal à 0,8 à plus ou moins 15 % près.

- 20 [0093] Pour une zone sensible de plusieurs microns de rayon, la distribution d'énergie spécifique est proche d'une gaussienne avec un écart-type σ_Z inférieur à 5% de l'énergie spécifique moyenne pour des doses cliniques.

[0094] On montre alors que les coefficients α_r' et β_r' sont déterminés à partir des coefficients α_r et β_r de la probabilité de survie aux rayons X de la manière suivante :

(I.14)	$\beta'_r = \frac{\beta_r}{\eta - 2\beta_r \sigma_z^2}$
(I.15)	$\alpha'_r = \frac{1 + 2\beta'_r \sigma_z^2}{\eta^2} \alpha_r$

[0095] Par ailleurs, le coefficient de normalisation C_{norm} est donné par l'expression suivante :

(I.16)	$C_{norm} = \frac{\exp\left(\frac{\sigma_z^2 \alpha'_r}{2 \times (1 + 2\beta'_r \sigma_z^2)}\right)}{\sqrt{1 + 2\beta'_r \sigma_z^2}}$
--------	--

[0096] Lorsque σ_z est très petit devant la moyenne de l'énergie spécifique déposée, ce qui est le cas ici, la valeur du coefficient C_{norm} est très proche de 1. Ainsi, par la suite, la valeur du coefficient C_{norm} est prise égale à 1. Dans ces conditions, comme α_G est considéré comme nul, on obtient finalement $\alpha_{r,L} = \alpha'_r$ et $\beta_G = \beta'_r$. Grâce aux relations données ci-dessus, on peut donc calculer la valeur des paramètres $\alpha_{r,L}$, α_G et β_G à partir des courbes de survie des cellules 6 aux rayons X déterminées expérimentalement.

10 Ajustement des valeurs des paramètres z_0 , σ_0 et h_0

[0097] Par la suite, on considère que le taux $\exp(-\alpha_{r,L}^{CK} Z')$ est égal au taux de survie aux événements locaux et ceci quel que soit le type de particules du rayonnement ionisant. Dès lors, au moins trois valeurs du paramètre $\alpha_{r,L}$ sont obtenues à partir des modèles linéaires quadratiques construits pour la lignée cellulaire des cellules 6 pour trois types différents de particules. Typiquement, ces modèles linéaires quadratiques sont obtenus à partir de la littérature qui traite de ce sujet. Pour les doses bien inférieures au rapport α/β des coefficients α et β des modèles quadratiques linéaires obtenus expérimentalement, seule la partie linéaire joue un rôle sur la valeur du taux de survie $S(D)$. Pour ce mode de réalisation, pour lequel C_L vaut 1, le taux de survie $S(D)$ s'identifie donc alors à la moyenne des taux de survie aux événements locaux uniquement. Par ailleurs, la relation suivante relie le modèle Nanox aux mesures expérimentales déjà publiées :

(I.17)	$S_L(D) = \sum_{K=1}^{\infty} P(K, D) S_L(K) = \langle \exp(-\alpha_{r,L}^{CK} Z') \rangle_{CK}$
--------	--

où $\langle \exp(-\alpha_{r,L}^{CK} Z') \rangle_{CK}$ est la moyenne de l'exponentielle $\exp(-\alpha_{r,L}^{CK} Z')$ pondérée par la loi $P(D, K)$ sur tous les nombres K possibles.

[0098] Ainsi, à partir de trois valeurs $\alpha_{r,L}$ obtenues pour trois types de particules différentes, il est possible d'ajuster les valeurs des paramètres z_0 , σ_0 et h_0 de la fonction f pour que l'égalité ci-dessus soit satisfaite à plus ou moins 5 % près ou plus ou moins 1 % près. On détermine ainsi les valeurs des paramètres z_0 , σ_0 et h_0 .

5 **II. 1^{er} mode d'exploitation du modèle Nanox**

[0099] La figure 6 représente un dispositif de calcul 50, pour calculer une dose D de rayonnement 2 à fournir aux cellules 6. Ce dispositif 50 comprend :

- un calculateur électronique 52 programmable ;
- une mémoire 54 ;

10 - une interface 56 d'échange de données.

[00100] L'interface 56 permet notamment l'acquisition et la fourniture de données numériques, tels que des représentations numériques de fonctions mathématiques. Le calculateur 52 est programmé pour exécuter des instructions enregistrées dans la mémoire 54. La mémoire 54 contient notamment des instructions pour l'exécution du

15 procédé des figures 7 et 8.

[00101] Le calculateur 52 est par exemple un microprocesseur de la famille « Dual Core® » de la société INTEL® ou de la famille « Athlon® » de la société AMD®.

[00102] Un premier procédé d'estimation de la valeur du taux $S(D)$ va maintenant être décrit en référence à la figure 7.

20 [00103] Le procédé débute par une phase 100 de calibration des différents paramètres du modèle Nanox. Lors de cette phase 100, et plus précisément lors d'une étape 102, on procède à l'ajustement et la détermination des valeurs des différents paramètres du modèle Nanox à partir de données mesurées expérimentalement pour estimer le plus fidèlement possible le taux $S(D)$ de survie de

25 la lignée cellulaire. Ainsi, lors de cette phase de calibration, les valeurs des paramètres suivants sont ajustées :

- les dimensions des cibles 40, c'est-à-dire les valeurs des paramètres L_t et d_t est le nombre N de cibles 40,
- les paramètres de la fonction f , c'est-à-dire les paramètres z_0 , σ_0 et h_0 ,
- 30 - les paramètres du taux de survie aux événements non locaux, c'est-à-dire les paramètres β_G et la durée T_R .

[00104] Différentes méthodes pour déterminer les valeurs de ces différents paramètres du modèle Nanox ont déjà été présentées. Ainsi, ces explications ne sont pas reprises ici.

35 [00105] Lors d'une étape 104, une bibliothèque de différentes distributions spatiales ck possibles pour les points de transfert d'énergie autour d'un point d'impact pour les particules du rayonnement 2 est acquise et enregistrée dans la mémoire 54.

[00106] Ensuite, le calculateur 52 procède à une phase 106 d'estimation du taux $S(D)$ de survie de la lignée cellulaire des cellules 6 à la dose D du rayonnement 2.

[00107] Initialement, lors d'une étape 108, le nombre K de points d'impact dans la zone d'influence 34 est initialisé à 1.

[00108] Ensuite, lors d'une étape 110, le calculateur 52 détermine un taux $S(K)$ de survie de la lignée cellulaire à ces K points d'impact. Le taux $S(K)$ est égal à la
5 moyenne des taux ^{CK}S sur tous les agencements CK de K points d'impact.

[00109] Pour cela, lors d'une sous-étape 112, le calculateur 52 tire aléatoirement un agencement particulier CN de cibles 40 à l'intérieur de la zone 32.

[00110] Lors d'une sous-étape 114, le calculateur 52 sélectionne par tirage aléatoirement un agencement particulier CK de K points d'impact à l'intérieur de la
10 zone d'influence 34. Dans l'agencement CK , chaque point d'impact est associé à une distribution spatiale ck des points de transfert d'énergie tirés aléatoirement par le calculateur 52 dans la bibliothèque enregistrée lors de l'étape 104.

[00111] Lors d'une sous-étape 116, le calculateur 52 détermine le taux $^{CN,CK}S_L$ de survie aux événements locaux dans le cas particulier de l'agencement CN de cibles
15 40 tiré lors de la sous-étape 112 et de l'agencement particulier CK de points d'impact tiré lors de la sous-étape 114.

[00112] Plus précisément, lors d'une opération 118, à partir de la position d'un point d'impact dans la zone d'influence 34 et de la distribution spatiale ck des points de transfert d'énergie qui lui est associée, le calculateur 52 détermine la quantité
20 d'énergie spécifique déposée dans chaque cible 40. En réitérant ce travail pour chacun des K points d'impact de l'agencement CK , le calculateur 52 obtient la valeur de l'énergie spécifique $^{ci,CK}Z$ déposée dans chaque cible 40.

[00113] Ensuite, lors d'une opération 120, le calculateur 52 calcule la valeur du taux $^{CN,CK}S_L$ à l'aide de la relation ((I.1)) et donc à l'aide de la fonction f prédéterminée.

[00114] Lors d'une sous-étape 122, le calculateur 52 détermine la valeur du taux $^{CK}S_{NL}$ de survie aux événements non locaux.

[00115] Plus précisément, lors d'une opération 124, le calculateur 52 cumule les valeurs des énergies spécifiques $^{ci,CK}Z$ déposées dans chacune des cibles 40 pour obtenir l'énergie spécifique ^{CK}Z déposée dans la zone 32.

[00116] Ensuite, lors d'une opération 126, le calculateur 52 calcule l'énergie spécifique chimique correspondante $^{CK}Z'$ déposée dans la zone 32 par l'agencement CK des K points d'impact à l'aide de la relation suivante : $^{CK}Z' = (^{CK}G/G_r)^{CK}Z$. Ici, le rendement ^{CK}G est remplacé par le rendement ^{tk}G . Le rendement ^{tk}G est égal à la
30 moyenne des rendements ^{CK}G calculés pour un grand nombre d'agencements CK différents. Ainsi, l'énergie spécifique chimique $^{CK}Z'$ est obtenue à l'aide de la relation suivante : $^{CK}Z' = (^{tk}G/G_r)^{CK}Z$.

[00117] Ensuite, lors d'une opération 128, le calculateur calcule le taux $^{CK}S_{NL}$ à l'aide de la relation ((I.6)).

[00118] Enfin, lors d'une sous-étape 140, le calculateur 52 calcule le taux $^{CN,CK}S$ de survie de la lignée cellulaire dans le cas de l'agencement CN de cibles 40 et de
40

l'agencement CK de points d'impact à l'aide du produit $^{CN,CK}S_{NL}^{CK}S_{NL}$, où les valeurs des taux $^{CN,CK}S_L$ et $^{CK}S_{NL}$ sont celles obtenues à l'issue des sous-étapes 116 et 122.

[00119] Les sous-étapes 112 à 140 sont réitérées un grand nombre de fois, c'est-à-dire au moins 10, 100 ou 1 000 fois pour obtenir un grand nombre de valeurs du taux

5 $^{CN,CK}S$ pour différents agencements CK et CN.

[00120] Ensuite, lors d'une sous-étape 150, le calculateur 52 calcule la moyenne des différentes valeurs du taux $^{CN,CK}S$ obtenues lors des itérations des sous-étapes 112 à 140. Cette moyenne est égale à la valeur du taux $S(K)$.

[00121] Lors d'une étape 160, le calculateur 52 incrémente alors de 1 le nombre K de points d'impact puis l'étape 110 est de nouveau exécutée pour cette nouvelle valeur du nombre K de points d'impact. Le calculateur 52 exécute les étapes 110 et 160 jusqu'à ce que le nombre K soit égal à K_{max} . K_{max} est ici choisi comme étant un nombre de points d'impact dont la probabilité d'occurrence est inférieure à un seuil S_{kmax} prédéterminé. Autrement dit, K_{max} est la première valeur du nombre de points d'impact pour laquelle $P(K_{max}, D)$ est inférieure ou égale au seuil S_{Kmax} . Typiquement, le seuil S_{kmax} est inférieur ou égal à 0,05 et de préférence inférieur ou égal à 0,01.

[00122] Enfin, lors d'une étape 170, le calculateur 52 détermine la valeur du taux $S(D)$ à l'aide de la relation suivante :

(II.1)	$S(D) = \sum_{K=1}^{K_{max}} P(K, D) S(K)$
--------	--

20 [00123] La figure 8 représente un procédé de réglage de la dose du rayonnement 2 émis par la source 8 en mettant en œuvre l'estimation du taux $S(D)$ comme décrit précédemment.

[00124] Lors d'une étape 180, le calculateur 52 acquiert les valeurs des différents paramètres nécessaires à la calibration du modèle Nanox, ainsi qu'au réglage de la source 8.

[00125] Lors d'une étape 182, une valeur prédéfinie S d'un taux de survie est acquise par le calculateur 55. 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. Par exemple, ce taux de survie S est déterminé à partir de données fournies par un praticien dans le cadre d'un traitement par radiothérapie.

[00126] Lors d'une étape 184, des paramètres physiques du rayonnement 2, 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.

[00127] A ce stade du procédé, cette valeur de la dose D déterminée lors de l'étape 184 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.

[00128] A cet effet, lors d'une étape 186, le calculateur 52 exécute le procédé de la figure 7 pour estimer la valeur du taux $S(D)$ de survie des cellules 6 pour cette dose D du rayonnement 2.

[00129] A l'issue de l'étape 186, lors d'une étape 188, la valeur du taux $S(D)$ estimée est comparée à la valeur S prédéfinie acquise lors de l'étape 182. Si la valeur estimée du taux $S(D)$ ne correspond pas à la valeur S , alors la valeur de la dose D déterminée lors de l'étape 184 est rejetée. On retourne ensuite à l'étape 184 pour déterminer une nouvelle valeur de la dose D. La valeur du taux $S(D)$ est dite correspondre à la valeur S si elle est égale à S à plus ou moins de 10 % près, ou à plus ou moins de 5 % près ou, de préférence, à plus ou moins de 2 % près. Dans le cas contraire, si la valeur du taux $S(D)$ correspond à la valeur de S , alors la valeur de la dose D déterminée lors de l'étape 184 est validée.

[00130] Cette valeur de la dose D validée est ici fournie sur l'interface 56 lors d'une étape 190 puis utilisée pour commander la source 8, de manière à appliquer la dose D du rayonnement 2 sur les cellules 6. Par exemple, l'interface 56 transmet automatiquement la dose D à la source 8, qui applique ensuite cette dose D du rayonnement 2 sur les cellules 6.

III. 2ième exemple de mise en œuvre du modèle Nanox

[00131] La figure 9 représente un autre mode de réalisation d'un procédé d'estimation du taux $S(D)$ en utilisant le modèle Nanox. Plus précisément, dans ce procédé, le modèle Nanox est d'abord utilisé pour calculer les valeurs des paramètres d'un modèle simplifié. Ensuite, c'est ce modèle simplifié qui est utilisé pour estimer rapidement la valeur du taux $S(D)$.

[00132] Un exemple de modèle simplifié va maintenant être décrit ainsi que les différentes approximations réalisées pour obtenir ce modèle simplifié.

[00133] Approximation 1 : Dans le cas où les particules sont des photons, le nombre d'impacts K est élevé aux doses couramment utilisées en radiothérapie. Le nombre d'événements locaux induits par ces K points d'impact dépend donc peu de l'agencement CK et de l'agencement CN . Ainsi, le nombre moyen effectif d'événements locaux n^* induit dans la zone sensible 32 par des rayons X à des doses cliniques est considéré comme étant proportionnel à l'énergie spécifique déposée dans cette zone sensible. On a donc la relation suivante : $n^* = \alpha_{r,L}Z$ et $S_L(K) = \exp(-n^*)$, où le paramètre $\alpha_{r,L}$ est un coefficient de proportionnalité indépendant de l'énergie spécifique Z déposée dans la zone sensible 32. La valeur de ce paramètre $\alpha_{r,L}$ est spécifique aux rayons X .

[00134] En revanche, le nombre moyen effectif d'événements locaux est très sensible à la configuration ck d'un point d'impact lorsque la particule est un ion. En effet, si le point d'impact d'un ion se trouve dans la zone sensible 32, le nombre d'événements locaux est à priori beaucoup plus élevé que si le point d'impact de cet ion est à l'extérieur de cette zone sensible. Pour tenir compte de cette sensibilité à la configuration ck d'un point d'impact dans le cas où la particule est un ion, on décompose la distribution spatiale des points de transfert d'énergie en deux régions appelées, respectivement, « cœur de trace » et « pénombre ».

[00135] Le cœur de trace désigne la région cylindrique, typiquement de section circulaire, de forte concentration en points de transfert d'énergie directement située autour de la trajectoire de l'ion incident. Cette région est entourée d'une région plus étendue mais moins dense en points de transfert d'énergie et qui s'étend jusqu'au point de transfert d'énergie le plus éloigné de la trajectoire de l'ion incident. C'est cette région qui entoure le cœur de trace qui est appelée « pénombre ».

[00136] La figure 10 illustre la trace d'un ion argon de 65 MeV/u (avec un TEL environ égal à 308 keV/μm). Sur cette figure, les points en noir correspondent à des points de transfert d'énergie. L'illustration de droite est un grossissement sur le cœur de trace encadré sur l'illustration de gauche. On voit bien sur cette figure, qu'il est effectivement raisonnable de distinguer deux régions bien distinctes dans la distribution spatiale des points de transfert d'énergie.

[00137] La pénombre est formée par des points de transfert d'énergie causés par des électrons δ. Ici, le diamètre du cœur de trace est choisi égal à 100 nm à plus ou moins 30 % près ou plus ou moins 10 % près. Dans cet exemple, le diamètre d_c du cœur de trace est pris égal à 100 nm. Avec ce choix de la valeur du diamètre d_c , le rayon du cœur de trace est suffisamment grand pour que la densité en événements physiques et chimiques dans la pénombre soit aussi faible que celle produite par un rayonnement de faible TEL comme des rayons X.

[00138] Par la suite, l'énergie déposée dans la zone sensible 32 par une particule T est notée ${}^{ck}E$. Cette énergie ${}^{ck}E$ est égale à la somme de l'énergie déposée dans le cœur de trace, notée $({}^{ck}E)_c$ et de l'énergie déposée dans la pénombre, notée $({}^{ck}E)_p$. On a donc la relation suivante : ${}^{ck}E = ({}^{ck}E)_c + ({}^{ck}E)_p$ où ${}^{ck}E$ est l'énergie totale déposée par une particule qui traverse la zone d'influence 34. On notera que l'énergie $({}^{ck}E)_c$ est nulle lorsque la trajectoire de la particule est entièrement située en dehors de la zone sensible.

[00139] On définit le volume $({}^{ck}V)_c$ comme l'intersection de la zone sensible 32 avec le volume du cœur de trace de la particule T. Le volume complémentaire, noté $({}^{ck}V)_p$ est défini par la relation suivante : $({}^{ck}V)_p = V_s - ({}^{ck}V)_c$. En pratique, le diamètre d_c du cœur de trace est très petit devant le diamètre de la zone sensible qui est, on le rappelle, de l'ordre de 10 μm. Les figures suivantes 11A et 11B ne sont pas à l'échelle sur ce point.

[00140] Les figures 11A et 11B représentent deux exemples d'intersection de la zone sensible 32 avec un cœur de trace 200. Dans la figure 11A, le point d'impact 38 de la particule est situé dans la zone sensible 32. La pénombre 202 s'étend alors sur toute la zone sensible 32 sauf dans le cœur de trace 200. Sur les figures 11A et 11B, la région dans laquelle s'étend la pénombre 202 est hachurée. La figure 11B représente le cas où le point d'impact 38 est en dehors de la zone sensible mais à l'intérieur de la zone d'influence 34. La pénombre 202 s'étend alors sur la totalité de la zone sensible 32.

[00141] Approximation 2 : Le volume $({}^{ck}V)_c$ du cœur de trace est considéré comme constant et cela quelle que soit la distribution spatiale des points de transfert d'énergie autour de la trajectoire de la particule.

[00142] On a donc les relations suivantes :

(III.1)	$({}^{ck}V)_c \sim V_c = L_s \times \pi(d_c/2)^2$
(III.2)	$({}^{ck}V)_p \sim V_p = V_s - V_c$

[00143] L'énergie spécifique ${}^{ck}Z$ déposée dans la zone sensible peut donc s'écrire sous la forme suivante :

(III.3)	${}^{ck}Z = \frac{V_c}{V_c + V_p} \times ({}^{ck}Z)_c + \frac{V_p}{V_c + V_p} \times ({}^{ck}Z)_p$
---------	--

où :

(III.4)	$({}^{ck}Z)_c = \frac{({}^{ck}E)_c}{\rho_W V_c}, \quad ({}^{ck}Z)_p = \frac{({}^{ck}E)_p}{\rho_W V_p}$
---------	--

- ρ_W est la masse volumique de l'eau.

[00144] Approximation 3 : Dans le cadre de l'hadronthérapie, on s'intéresse à des ions de moyenne et de haute énergie. Vue la faible épaisseur de la zone sensible 32, la probabilité de réaction nucléaire est très faible et la vitesse de l'ion peut être considérée comme constante à la fois en norme et en direction lors de sa traversée de la zone sensible. Ainsi, à une particule sont associés un type et une énergie considérée comme fixe lors de la traversée de la zone sensible 32. Ce couple type de particules, énergie d'une particule k est désigné par la suite par le symbole t_k .

[00145] Approximation 4 : On considère que le nombre moyen effectif n^* d'événements locaux létaux dans le modèle simplifié s'écrit sous la forme $n^* = ({}^{ck}\alpha)_c {}^{ck}Z_c + ({}^{ck}\alpha)_p {}^{ck}Z_p$. Les fluctuations des coefficients $({}^{ck}\alpha)_c$ et $({}^{ck}\alpha)_p$ peuvent être considérées comme négligeables d'une particule à l'autre si bien que ces coefficients dépendent seulement du type et de l'énergie de la particule mais ne dépendent pas

de la distribution spatiale ck des points de transfert d'énergie. On peut donc les écrire sous la forme suivante : $(^{ck}\alpha)_c = (^{tk}\alpha)_c$ et $(^{ck}\alpha)_p = (^{tk}\alpha)_p$, où $(^{tk}\alpha)_c$ et $(^{tk}\alpha)_p$ correspondent à la moyenne des coefficients $(^{ck}\alpha)_c$ et $(^{ck}\alpha)_p$ calculée pour un grand nombre de distributions spatiales ck .

5 [00146] Cette approximation est a priori valide pour les ions de haut TEL car :

- la densité d'ionisation et d'excitation est très élevée dans le cœur de trace,
- le volume de la pénombre est de taille micrométrique, et
- la densité de cible est supposée relativement importante.

[00147] On s'attend donc à ce que la statistique de dépôt d'énergie dans les cibles
10 soit élevée et que les fluctuations des coefficients $(^{ck}\alpha)_c$ et $(^{ck}\alpha)_p$ soient faibles pour les ions de haut TEL. Dans le cas des ions de faible TEL, ces fluctuations sont probablement plus importantes. Toutefois, même pour ces ions de faible TEL, cette approximation reste acceptable car dans ce cas, le nombre de particules de faible TEL nécessaires aux doses cliniques est très élevé.

15 [00148] Approximation 5 : Le coefficient $(^{tk}\alpha)_p$ est indépendant du type d'ion et pris égal à la valeur du coefficient $\alpha_{r,L}$ obtenu pour les rayons X. Ici, le coefficient $(^{tk}\alpha)_p$ est donné par la relation suivante : $(^{tk}\alpha)_p = \alpha_{r,L}$.

[00149] En effet, une région irradiée par des rayons X et une région de pénombre d'un ion présentent des spectres nanométriques très similaires. Dans les deux cas,
20 l'énergie déposée provient des électrons δ . On pourra se référer à ce sujet à l'article suivant : Beuve M. « Formalization and theoretical analysis of the Local Effect Model », Radiat Res. 2009 Sep;172(3):394-402. doi: 10.1667/RR1544.1.

[00150] Approximation 6 : Les fluctuations de l'énergie spécifique $(^{ck}Z)_c$ d'une configuration ck à une autre peuvent être négligées. On peut donc écrire la relation
25 suivante : $(^{ck}Z)_c = (^{tk}Z)_c$, où $(^{tk}Z)_c$ est une constante.

[00151] En effet, dans le cas d'une irradiation suivant la direction y de la zone sensible, le dépôt d'énergie dans le cœur de trace ne dépend pas de la position de l'impact de l'ion dans cette zone sensible et les fluctuations d'un ion à l'autre sont de l'ordre de 10 %.

30 [00152] Par exemple, l'énergie spécifique $(^{tk}Z)_c$ est calculée en prenant la moyenne des énergies $(^{ck}Z)_c$ pour un grand nombre de configurations ck différentes. Les configurations ck sont par exemples celles enregistrées dans la bibliothèque précédemment décrite de configurations ck du modèle Nanox. A partir de cette bibliothèque de configurations ck , pour chacune de ces configurations ck , on peut
35 calculer l'énergie spécifique déposée dans le cœur de trace en sommant l'énergie spécifique déposée au niveau de tous les points de transfert d'énergie situés à l'intérieur d'un cylindre de diamètre d_c situé autour de la trajectoire de l'ion.

[00153] Ici, le nombre moyen effectif d'événements létaux s'exprime finalement de la manière suivante : $^{ck}n^* = (^{tk}\alpha)_c(V_c/V_s)(^{tk}Z)_c + \alpha_{r,L}(V_p/V_s)(^{ck}Z)_p$.

[00154] L'énergie spécifique déposée dans la pénombre dépend grandement de la configuration ck. Cette énergie spécifique $(^{ck}Z)_p$ est calculée à partir de la position du point d'impact dans la zone d'influence et à partir de la configuration ck associée à ce point d'impact. Typiquement, ces calculs sont faits en avance pour un grand nombre

5 ou pour toutes les positions possibles des points d'impact.

[00155] Dans le modèle Nanox, l'énergie spécifique chimique $^{ck}Z'$ est utilisée pour la détermination du taux $^{ck}S_{NL}$ de survie aux événements non locaux. L'énergie chimique spécifique $^{ck}Z'$ peut être calculée à partir des énergies spécifiques déposées dans le cœur et la pénombre à l'aide des relations suivantes :

(III.5)	$^{ck}Z' = (^{ck}G/G_r) ^{ck}Z = (V_c/(V_c + V_p)) (^{ck}Z')_c + (V_p/(V_c + V_p)) (^{ck}Z')_p$
(III.6)	$(^{ck}Z')_c = ((^{ck}G)_c/G_r) (^{ck}Z)_c$
(III.7)	$(^{ck}Z')_p = ((^{ck}G)_p/G_r) (^{ck}Z)_p$

10 [00156] Approximation 7 : Les rendements ^{ck}G , $(^{ck}G)_c$ et $(^{ck}G)_p$ sont considérés comme étant égaux à leur valeur moyenne, respectivement, ^{tk}G , $^{tk}G_c$ et $^{tk}G_p$ calculées sur un grand nombre de configurations ck.

15 [00157] Approximation 8 : Le rendement dans la pénombre $^{tk}G_p$ est pris égal au rendement G_r pour des rayons X car dans la pénombre, l'énergie déposée provient d'électron δ comme dans le cas des rayons X.

[00158] En pratique, le rendement ^{tk}G peut être déterminé par simulation numérique tel que décrit dans l'article Coliaux2011-1. Une fois que le rendement chimique total ^{tk}G est connu, on peut en déduire le rendement $^{tk}G_c$ à l'aide de l'expression suivante : $^{tk}G_c = ^{tk}G(^{tk}E/(^{tk}E)_c) + G_r(1 - (^{tk}E/(^{tk}E)_c))$.

20 [00159] Dans le modèle simplifié, le taux S(D) de survie à une irradiation de particules tels que des ions de même nature et mono-énergétiques est pris égal à la moyenne des survies cellulaires sur l'ensemble des agencements possibles pour une dose macroscopique D. Les cellules sont disposées en une mono-couche perpendiculaire au rayonnement ionisant.

25 [00160] Une manière pratique d'exprimer cette moyenne est de considérer une cellule et de définir les configurations d'irradiation en fonction de :

- K_{in} : nombre de particules incidentes entrant dans la zone sensible 32, et
- k_{out} : nombre de particules incidentes entrant dans la zone d'influence 34 mais restant en dehors de la zone sensible 32.

[00161] Ici, K_{in} et K_{out} dépendent uniquement de la surface Σ de la zone d'influence 34 et de la surface σ_s de la zone sensible 32 ainsi que de la dose D. Par définition, on a donc $K = K_{in} + K_{out}$.

[00162] Par ailleurs, dans le cas d'une irradiation avec des ions, nous supposons

5 que :

- l'énergie des ions est suffisante pour qu'ils ne s'arrêtent pas dans la zone sensible 32, et

- la zone sensible 32 est orientée selon la direction y des particules incidentes.

[00163] La probabilité d'occurrence ${}^{\sigma s}P_{\Sigma,D}(K_{in}, K_{out})$ d'un agencement de points d'impact

10

avec K_{in} points d'impact dans la zone sensible 32 et K_{out} points d'impact en dehors de cette zone sensible 32 est donnée par les relations suivantes :

(III.8)	${}^{\sigma s}P_{\Sigma,D}(K_{in}, K_{out}) = \frac{\overline{K_{in}}^{K_{in}}}{K_{in}!} \times \exp(-\overline{K_{in}}) \times \frac{\overline{K_{out}}^{K_{out}}}{K_{out}!} \times \exp(-\overline{K_{out}})$
(III.9)	$\overline{K_{in}} = \frac{D\rho_w}{a \times TEL} \times \sigma_s$
(III.10)	$\overline{K_{out}} = \frac{D\rho_w}{a \times TEL} \times (\Sigma - \sigma_s)$

où :

- a est une constante de conversion d'unité égale à $1,602 \times 10^{-4}$ avec la dose D exprimée en Gy,

15 - le TEL est exprimé en eV/ μ m, et

- les surfaces σ_s et Σ sont exprimées en micromètres carrés.

[00164] Le taux S(D) de survie avec le modèle simplifié est donc donné par la relation suivante :

(III.11)	$S(D) = \sum_{K_{in}=0}^{\infty} \sum_{K_{out}=0}^{\infty} {}^{\sigma s}P_{\Sigma,D}(K_{in}, K_{out}) \times S(K_{in}, K_{out})$
----------	--

[00165] Dans la relation ci-dessus, bien que cela n'apparaisse pas explicitement pour

20

simplifier l'écriture de la formule, la moyenne sur tous les agencements CN est réalisée.

[00166] Par la suite, on note :

$\left(\frac{\partial^2 P}{\partial {}^{cK_{in}}Z_c \times \partial {}^{cK_{in}}Z_p} \right)$	la densité de probabilité que la zone sensible 32 reçoive respectivement une énergie spécifique de cœur $({}^{cK_{in}}Z)_c$ et de pénombre $({}^{cK_{in}}Z)_p$ sachant qu'il y a K_{in} points d'impact dans la zone sensible 32.
$\left(\frac{\partial P}{\partial {}^{cK_{out}}Z_p} \right)$	la densité de probabilité que la zone sensible 32 reçoive une énergie spécifique ${}^{cK_{out}}Z_p$ sachant qu'il y a K_{out} points d'impact dans la zone d'influence 34 qui sont en dehors de la zone sensible 32.

[00167] La probabilité de survie moyenne $S(K_{in}, K_{out})$ s'exprime alors de la manière suivante dans le cas des ions :

(III.12)	$S(K_{in}, K_{out}) = \int_0^\infty \int_0^\infty \int_0^\infty \exp(-{}^{cK_{in}, cK_{out}}n^*) \times \exp(-\alpha_G {}^{cK_{in}, cK_{out}}\tilde{Z} - \beta_G {}^{cK_{in}, cK_{out}}\tilde{Z}^2) \times$ $\left(\frac{\partial P}{\partial {}^{cK_{out}}Z_p} \right) \left(\frac{\partial^2 P}{\partial {}^{cK_{in}}Z_c \times \partial {}^{cK_{in}}Z_p} \right) \times d({}^{cK_{in}}Z)_c d({}^{cK_{in}}Z)_p d({}^{cK_{out}}Z)_p \quad (43)$
----------	--

[00168] Dans la relation ci-dessus, ${}^{cK_{in}, cK_{out}}n^*$ est le nombre moyen effectif d'événements locaux létaux. Il est donné par les relations suivantes :

(III.13)	${}^{cK_{in}, cK_{out}}n^* = ({}^{tk}\alpha)_c \frac{V_c}{V_s} \times K_{in} \times ({}^{tk}Z)_c + \alpha_{r,L} \frac{V_p}{V_s} \times ({}^{cK_{in}, cK_{out}}Z)_p$
(III.14)	$({}^{cK_{in}, cK_{out}}Z)_p = ({}^{cK_{in}}Z)_p + ({}^{cK_{out}}Z)_p$
(III.15)	$({}^{cK_{out}}Z)_p = \sum_{k_{out}=1}^{K_{out}} ({}^{cK_{out}}Z)_p$
(III.16)	$({}^{cK_{in}}Z)_p = \sum_{k_{in}=1}^{K_{in}} ({}^{cK_{in}}Z)_p$

- 5 [00169] L'énergie spécifique $({}^{cK_{in}}Z)_p$ est l'énergie spécifique déposée dans la zone sensible 32 par la pénombre d'un point d'impact situé à l'intérieur de la zone sensible 32. L'énergie spécifique $({}^{cK_{out}}Z)_p$ est l'énergie spécifique déposée dans la zone

sensible par un point d'impact situé en dehors de la zone sensible. Ces deux énergies spécifiques sont calculées à partir de la configuration ck et de la position du point d'impact dans la zone d'influence.

[00170] Dans la relation (III.12), l'énergie spécifique chimique est définie par la

5 relation suivante :

(III.17)	${}^{cK_{in},cK_{out}}\tilde{Z} = \frac{({}^{tk}G)_c}{G_r} \frac{V_c}{V_s} \times K_{in} \times ({}^{tk}Z)_c + \frac{V_p}{V_s} \times ({}^{cK_{in},cK_{out}}Z)_p$
----------	---

[00171] Les paramètres α_G et β_G de la relation ((III.12)) sont les mêmes que ceux déjà décrits dans le cas du modèle Nanox pour la détermination du taux ${}^{CK}S_{NL}$ de survie. A partir de ces explications, on comprend que le modèle simplifié estime lui aussi le taux S(D) à partir du produit d'un taux de survie aux événements locaux et d'un taux de survie aux événements non-locaux. Dans la relation ((III.12)), le taux de survie aux événements locaux correspond à l'exponentielle $\exp(-{}^{CKin,CKout}\eta^*)$ et le taux de survie aux événements non-locaux correspond à l'exponentielle suivante dans cette même relation.

[00172] En pratique, les distributions de probabilité des points d'impact en-dehors et à l'intérieur de la zone sensible 32 sont obtenues à partir des relations suivantes :

(III.18)	$\left(\frac{\partial P}{\partial {}^{cK_{out}}Z_p} \right) = \int_0^\infty \dots \int_0^\infty \delta \left({}^{cK_{out}}Z_p - \sum_{k_{out}=1}^{K_{out}} ({}^{cK_{out}}Z)_p \right) \prod_{k_{out}=1}^{K_{out}} {}^{cK_{out}} \left(\frac{\partial P}{\partial {}^{cK_{out}}Z_p} \right) d {}^{cK_{out}}Z_p$
(III.19)	$\left(\frac{\partial^2 P}{\partial {}^{cK_{in}}Z_c \times \partial {}^{cK_{in}}Z_p} \right) = \int_0^\infty \dots \int_0^\infty \delta \left({}^{cK_{in}}Z_c - \sum_{k_{in}=1}^{K_{in}} ({}^{cK_{in}}Z)_c \right) \delta \left({}^{cK_{in}}Z_p - \sum_{k_{in}=1}^{K_{in}} ({}^{cK_{in}}Z)_p \right) \prod_{k_{in}=1}^{K_{in}} {}^{cK_{in}} \left(\frac{\partial P}{\partial {}^{cK_{in}}Z_c \times \partial {}^{cK_{in}}Z_p} \right) d {}^{cK_{in}}Z_c \times d {}^{cK_{in}}Z_p \quad (51)$

[00173] Dans le cas des rayons X de faible TEL, la probabilité de survie cellulaire s'exprime de manière plus simple à l'aide de la relation suivante :

(III.20)	$S_X(K) = \exp(-(\alpha_{r,L} + \alpha_G) {}^{cK}Z - \beta_G {}^{cK}Z^2)$
----------	---

[00174] Dans le modèle simplifié, les principaux paramètres à ajuster sont les paramètres α_G , β_G , ${}^{tk}\alpha_c$ et $\alpha_{r,L}$. Lors d'une phase 220, dans le procédé de la figure 9,

ces différents paramètres sont ajustés. Plus précisément, les valeurs des paramètres α_G et β_G sont ajustées, par exemple, comme décrit précédemment.

[00175] La valeur du paramètre $\alpha_{r,L}$ est ajustée à partir de taux de survie des cellules 6, par exemple mesuré expérimentalement, lorsque ces cellules 6 sont exposées à différentes doses D de rayons X de faible TEL.

[00176] La valeur du paramètre $(^k\alpha)_c$ est quant à elle ajustée à l'aide du modèle Nanox et, en particulier, en mettant en œuvre les cibles 40 et la fonction f de ce modèle. Dans le modèle simplifié, le nombre moyen effectif d'événements locaux n^*_c à l'intérieur du cœur de trace est donné par la relation suivante $n^*_c = (^k\alpha)_c (V_c/V_s) (^kZ)_c$.

10 Ce même nombre moyen effectif n^*_c peut aussi être calculé à l'aide de la fonction f du modèle Nanox. Plus précisément, n^*_c est donné par la relation suivante dans le modèle Nanox:

(III.21)	$n^*_c = \left\langle \sum_{i=1}^{N_c} -\ln(1 - f(^{ci,CK}Z)) \right\rangle_{CK} = \left\langle \sum_{i=1}^{N_c} F(^{ci,CK}Z) \right\rangle_{CK}$
----------	---

où :

- N_c est le nombre de cibles 40 situées à l'intérieur du cœur de trace, et

15 - les cibles d'indice 1 à N_c sont uniquement les cibles situées à l'intérieur du cœur de trace.

[00177] Puisque n^*_c , V_c , V_s et $(^kZ)_c$ sont connus, la valeur du coefficient $(^k\alpha)_c$ peut être déterminée à partir de la relation précédente.

[00178] Une fois que le modèle simplifié est calibré, lors d'une phase 222, le taux

20 $S(D)$ est déterminé à l'aide de la relation ((III.11)) pour la dose D du rayonnement 2. Ainsi, lors de la phase 222, un algorithme comportant le paramètre $^k\alpha_c$ est exécuté. Plus précisément, on notera que même lorsque le taux $S(D)$ est estimé à l'aide de la relation ((III.11)), celui-ci est quand même calculé à partir des fonctions f et des énergies spécifiques $^{ci,CK}Z$ déposées dans les cibles 40 puisque la valeur du paramètre $^k\alpha_c$ est calculée à partir de ces fonctions f et de ces énergies spécifiques $^{ci,CK}Z$. Le modèle simplifié s'exécute beaucoup plus rapidement que le modèle Nanox puisqu'il n'est pas nécessaire de faire des tirages aléatoires d'agencements CK et CN à chaque fois que la dose D change, les valeurs de $^k\alpha_c$ étant préalablement calculées et enregistrées.

30 [00179] La figure 12 permet de comparer les résultats obtenus avec le modèle Nanox aux résultats expérimentaux et à ceux estimés à l'aide d'autres modèles connus. Sur le graphe de la figure 12, les points noirs représentent les valeurs du coefficient α du modèle quadratique linéaire obtenu à partir de courbes de survie expérimentales et publiées dans l'article suivant :

35 - Furusawa, Y., Fukutsu, K., Aoki, M., Itsukaichi, H., Eguchi-Kasai, K., Ohara, H., Yatagai, F., Kanai, T., Ando, K., 2000. Inactivation of aerobic and hypoxic cells from

three different cell lines by accelerated (3)He-, (12)C- and (20)Ne-ion beams. Radiat. Res. 154, 485–496.

[00180] Les courbes 262 à 265 correspondent à l'estimation des valeurs de ce même coefficient α obtenues à l'aide des modèles connus sous les termes, respectivement, de « Carbon LEM I », « Carbon LEM II », « Carbon LEM III » et « Carbon MKM ». La courbe 260 représente l'estimation des valeurs de ce même coefficient α obtenues à l'aide du modèle Nanox. Comme le montre ces courbes, le modèle Nanox, dans ce cas de figure, permet d'obtenir des estimations plus précises que celles obtenues avec les autres modèles. En particulier, par comparaison au modèle MKM, le modèle Nanox surestime moins la valeur maximale du coefficient α .

IV. Variantes

Variantes du modèle simplifié

[00181] De nombreux autres modes de réalisation sont possibles. Par exemple en variante, l'énergie spécifique $(^kZ)_c$ n'est pas constante pour une même particule et une même énergie mais ces variations sont modélisées par une distribution, par exemple gaussienne, prédéterminée. Le modèle simplifié est alors modifié pour prendre en compte cette distribution gaussienne des énergies spécifiques $(^kZ)_c$.

[00182] Dans le modèle simplifié, plutôt que de considérer que les paramètres $(^k\alpha)_c$ et $(^k\alpha)_p$ sont des constantes, on peut aussi modéliser leurs fluctuations d'une particule à une autre particule du même type par une distribution, par exemple gaussienne, prédéterminée. Ensuite, cette distribution est prise en compte dans le calcul du taux $S(D)$.

[00183] D'autres méthodes peuvent être utilisées pour déterminer les valeurs des paramètres $(^k\alpha)_c$ et $\alpha_{r,L}$ du modèle simplifié. Par exemple, le modèle Nanox est utilisé pour estimer des taux $S(K)$ de survie des cellules 6 pour deux types de rayonnements différents. Puis les valeurs des paramètres $(^k\alpha)_c$ et $\alpha_{r,L}$ sont ajustées pour obtenir les mêmes valeurs du taux $S(K)$ pour ces deux types de rayonnements différents à l'aide du modèle simplifié.

[00184] Le nombre moyen effectif d'événements locaux n^*_p dans la pénombre peut aussi être calculé à l'aide des cibles 40 et de la fonction f . Ce nombre moyen effectif d'événements locaux n^*_p peut alors être utilisé pour ajuster la valeur du paramètre $\alpha_{r,L}$.

Variantes du modèle Nanox

[00185] La forme des cibles 40 n'est pas nécessairement un cylindre de section circulaire. Il peut s'agir d'un cylindre de section rectangulaire ou toute autre forme de section. D'autres formes qu'un cylindre peuvent être choisies pour la cible 40. Par exemple, les cibles peuvent être en forme de sphère ou de cube. Dans le cas général, les valeurs particulières de diamètres données précédemment pour des

cibles de section circulaire s'appliquent à l'exo-diamètre des cibles de forme quelconque.

[00186] En variante, la zone sensible peut s'étendre au-delà du noyau ou, au contraire, être limitée à une partie seulement du noyau. Par exemple, la zone
5 sensible peut correspondre au volume de la cellule.

[00187] Dans un autre mode de réalisation, la zone sensible utilisée pour déterminer le taux $^{CK}S_{NL}$ est différente de celle utilisée pour déterminer le taux $^{CN,CK}S_L$.

[00188] La zone d'influence 34 n'est pas nécessairement plus grande que la zone sensible. Elle peut aussi être prise égale ou inférieure à la zone sensible. Par
10 exemple, en variante, la zone d'influence est inférieure au volume du noyau de la cellule.

[00189] De nombreuses autres façons de calculer le taux $S(K)$ sont possibles. Par exemple, plutôt que faire la moyenne des produits des taux $^{CK}S_L$ et $^{CK}S_{NL}$ sur un grand nombre d'agencements CK différents des K points d'impact, dans une variante
15 simplifiée, un agencement moyen $\langle CK \rangle$ des points d'impact à l'intérieur de la zone d'influence est d'abord calculé. Puis, le taux de survie $S(K)$ est calculé uniquement en prenant en compte cet agencement moyen $\langle CK \rangle$. On évite ainsi d'avoir à calculer la moyenne des produits des taux $^{CN,CK}S_L$ et $^{CK}S_{NL}$ pour un grand nombre d'agencements CK différents lors du calcul du taux $S(K)$.

[00190] Plutôt que de faire une moyenne sur un grand nombre d'agencements CN différents, dans une autre variante simplifiée, un agencement moyen $\langle CN \rangle$ des cibles à l'intérieur de la zone sensible est d'abord établi. Puis, le taux de survie $^{CK}S_L$ est calculé uniquement en prenant en compte cet agencement moyen $\langle CN \rangle$. Cela évite d'avoir à calculer la moyenne des taux $^{CN,CK}S_L$ pour un grand nombre d'agencements
25 CN différents.

[00191] Il est aussi possible d'utiliser une énergie spécifique chimique $^{ci,CK}Z'$ à la place de l'énergie spécifique $^{ci,CK}Z$ dans le calcul du taux $^{CN,CK}S_L$ de survie aux événements locaux. L'énergie spécifique chimique est calculée comme décrit précédemment, sauf que cette énergie spécifique chimique correspond à la quantité d'énergie déposée par
30 le rayonnement de référence dans une cible particulière et non pas dans l'ensemble de la zone sensible.

[00192] De façon plus générale, dans tous les modes de réalisation décrits ici, pour le calcul du taux $^{CN,CK}S_L$, il est possible de remplacer l'énergie spécifique $^{ci,CK}Z$ par toute quantité notée « $^{ci,CK}X$ », à l'intérieur de la même cible nanométrique, d'un phénomène
35 physique engendré par une exposition du milieu intracellulaire de la cellule 6 à la dose D du rayonnement ionisant. Bien sûr, ce phénomène physique doit être un phénomène physique qui peut entraîner la mort de la cellule de sorte que la fonction $f(^{ci,CK}X)$ n'est pas nulle pour toute valeur de la quantité $^{ci,CK}X$. Par exemple :

- si le phénomène physique est un transfert d'énergie entre les particules du
40 rayonnement ionisant et le milieu intracellulaire, la quantité $^{ci,CK}X$ est l'énergie ε ou

l'énergie spécifique déposée dans la cible nanométrique comme décrit précédemment,

- si le phénomène physique est une production de radicaux libres dans le milieu intracellulaire, la quantité $^{ci,CK}X$ est la quantité de radicaux libres produits à l'intérieur

5 de la cible,

- si le phénomène physique est une production d'ions dans le milieu intracellulaire, la quantité $^{ci,CK}X$ est la quantité d'ions produits dans la cible.

Par exemple, si le phénomène physique est une production d'ions, les ions d'intérêt correspondent à des excitations électroniques et ionisations simples ou multiples
10 induites dans les atomes et molécules constituant la zone d'influence 34. Si le phénomène physique est la formation de radicaux libres, alors les radicaux libres d'intérêt sont typiquement ceux pouvant diffuser et induire des effets sur le taux de survie $S(D)$.

[00193] Quel que soit le phénomène physique retenu et la quantité $^{ci,CK}X$ choisie, tout
15 ce qui a été décrit précédemment dans le cas particulier où la quantité $^{ci,CK}X$ est l'énergie spécifique $^{ci,CK}Z$, est transposable, sans difficulté, à cette quantité $^{ci,CK}X$. En particulier, il est possible de définir des distributions spatiales de toutes espèces, telles que des ions ou des radicaux libres, autour d'un point d'impact et de déterminer ces distributions spatiales expérimentalement ou par simulation de type Monte-Carlo
20 comme dans « Gervais2006-1 » et « Beuve2009-1 ». Ces distribution spatiales dépendent du type T et de l'énergie E des particules et caractérisent donc le rayonnement 2. A partir de ces distributions spatiales, il est possible de déterminer la quantité $^{ci,CK}X$ comme décrit dans le cas particulier de l'énergie spécifique $^{ci,CK}Z$.

[00194] En variante, d'autres fonctions f et donc d'autres fonctions F sont utilisées.
25 Par exemple, sur l'intervalle $[0 ; Z_1]$ ou $[Z_2 ; +\infty]$, la fonction F n'est pas rectiligne, mais suit une évolution logarithmique. Sur l'intervalle $[Z_1 ; Z_2]$, la fonction F peut être rectiligne.

[00195] Le nombre N de cibles par agencement CN n'est pas nécessairement constant. En variante, il varie d'un agencement CN à un autre. Par exemple, pour
30 chaque agencement de cible CN , le nombre N de cibles est d'abord tiré de manière à respecter une distribution de probabilité donnée. De même, il n'est pas nécessaire que les cibles soient uniformément réparties à l'intérieur de la zone 32. En variante, on peut aussi prendre en compte des agencements CN de cibles où la répartition des cibles à l'intérieur de la zone sensible n'est pas uniforme. Par exemple, la densité de
35 cible est plus importante au centre de la zone sensible qu'à l'extérieur.

[00196] Dans certains cas des éléments radiosensibilisants, comme des nanoparticules ou des élément lourds, peuvent être introduits dans le milieu intracellulaire pour diminuer le taux de survie des cellules 6 en réponse à une même dose D du rayonnement ionisant. Dans ce cas, il est possible de prendre en compte
40 la présence de ces éléments radiosensibilisants au moment de la constructions de la

distribution spatiale des points de transfert d'énergie par une simulation de Monte Carlo.

[00197] D'autres modes de réalisation pour calculer le taux $^{CK}S_{NL}$ de survie aux événements non locaux sont possibles. Par exemple, le taux $^{CK}S_{NL}$ peut être obtenu à

5 l'aide de la relation suivante : $^{CK}S_{NL} = g(^{D1,CK}Z', \dots, ^{Dj,CK}Z', \dots, ^{DM,CK}Z')$ où :

- j est un indice identifiant de façon unique un domaine D_j parmi un ensemble de M domaines répartis à l'intérieur de la zone sensible, le nombre M de domaines étant supérieur ou égal à un et le volume de chaque domaine j étant strictement supérieur au seuil S_{cmax} et généralement deux ou dix fois supérieure à ce seuil S_{cmax} ,

10 - $^{Dj,CK}Z'$ est l'énergie spécifique chimique déposée par les K points d'impact à l'intérieur du domaine D_j ,

- g est une fonction prédéterminée pour la lignée cellulaire, indépendante de la fonction f, qui retourne le taux $^{CK}S_{NL}$ en fonction des énergies spécifiques chimique $^{Dj,CK}Z'$ déposées à l'intérieur de chacun des domaines de la zone sensible,

15 [00198] Par exemple, le taux $^{CK}S_{NL}$ est calculé en utilisant le modèle MKM présenté dans l'introduction de cette demande de brevet dans lequel le coefficient α_G est pris égal à zéro.

[00199] Dans une autre variante, le coefficient α_G n'est pas nécessairement pris égal à zéro. Dans le cas où le coefficient α_G est différent de zéro, ce coefficient α_G est un
20 paramètre supplémentaire du modèle Nanox dont la valeur doit être ajustée pour délivrer des estimations du taux $S(D)$ les plus proches possibles de ceux mesurés expérimentalement. Par exemple, la valeur du coefficient α_G est déterminée lors de la phase 100 en utilisant non pas trois, mais quatre courbes de taux de survie $S(D)$ déterminées pour quatre types de particules différents sur la lignée cellulaire des
25 cellules 6. En effet, dans ce cas, il existe un paramètre supplémentaire dont la valeur doit être ajustée avant d'utiliser le modèle Nanox.

[00200] Dans une variante, un événement non-local est l'apparition simultanée de plusieurs événements sub-létaux dans plusieurs cibles nanométriques différentes.

Dans ce cas, chaque cible nanométrique est en plus associée à une fonction $f_{NL}(^{ci,CK}X_{NL})$ qui retourne la probabilité qu'un événement sub-létal se produise à l'intérieur
30 de cet cible en réponse à la présence d'une quantité $^{ci,CK}X_{NL}$ d'un phénomène physique dans cette cible. Le phénomène physique pris en compte pour calculer le taux $^{CK}S_{NL}$ n'a pas besoin d'être le même que celui pris en compte pour calculer le taux $^{CK}S_L$. Ici, pour simplifier, on considère toutefois qu'il s'agit du même phénomène.

35 Par exemple, en variante, on considère que la cellule biologique survit à ces événements sub-létaux si moins de P événements sub-létaux se produisent en réponse aux K points d'impact, où P est un entier supérieur ou égal à 2 ou 4, et inférieur ou égal à N. Dans le cas où $P = 2$, par exemple, le taux $^{CK}S_{NL}$ est calculé à l'aide de la relation suivante :

(IV.1)	${}^{CK}S_{NL} = \prod_{i=1}^N \prod_{j=1, j \neq i}^N (1 - f_{NL}({}^{ci,CK}Z)) (1 - f_{NL}({}^{cj,CK}Z))$
--------	---

La relation ci-dessus est un autre exemple d'une fonction g possible pour calculer le taux ${}^{CK}S_{NL}$. Dans ce cas, chaque domaine pris en compte est égal à la réunion d'au moins deux cibles nanométriques.

[00201] Dans une variante simplifiée, le taux S(D) est pris égal aux produits des taux $S_L(D)$ et $S_{NL}(D)$ précédemment définis. Dans un autre mode de réalisation simplifié, le taux S(D) peut aussi être calculé uniquement pour un nombre moyen $\langle K \rangle$ de points d'impact dans la zone d'influence 34. Dans ces conditions, la valeur du taux S(D) est égal à la moyenne des produits ${}^{CK}S_L {}^{CK}S_{NL}$ pour tous les agencements de seulement $\langle K \rangle$ points d'impact.

10 Autres variantes

[00202] 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 ions formés à partir d'un élément atomique quelconque. Par exemple, les particules de type T sont des ions hydrogène, hélium ou lithium. Le rayonnement 2 peut aussi

comporter un mélange de particules de différents types et d'énergies.

[00203] 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.

[00204] Typiquement, le rayonnement 2 peut également comprendre au niveau des 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 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 type T sont des ions

carbone ${}^{12}\text{C}^{6+}$, 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 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(D) 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 cellules 6. Pour ce faire, le taux de survie S(D) est estimé successivement pour chacun des types de particules secondaires, de la même manière que pour les particules de type T. Les taux de survie ainsi obtenus peuvent ensuite être combinés entre eux 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.

[00205] 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 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 dans le calcul du taux de survie. Ainsi, en variante, une méthode de champs mixtes est mise en place pour calculer un taux de survie global, en combinant les valeurs du taux $S(D)$ de survie 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 E_0 distinctes.

[00206] Enfin, le modèle Nanox précédemment décrit peut être appliqué quelle que soit la source de rayonnement ionisant. En particulier, il peut être utilisé en radiothérapie internes tel que dans le cas de curiethérapies ou de thérapie vectorisée. Dans ces contextes, le rayonnement ionisant peut provenir d'éléments radioactifs injectés dans les cellules 6 et qui émettent des ions (particules alpha).

REVENDEICATIONS

1. Procédé d'estimation automatique d'un taux $S(D)$ de survie d'une lignée cellulaire irradiée par une dose D d'un rayonnement ionisant comportant des particules de type
 - 5 T et d'énergie E , caractérisé en ce que ce procédé comporte l'estimation du taux $S(D)$ à partir de la multiplication d'un taux $^{CN,CK}S_L$ de survie de la lignée cellulaire à des événements locaux par un taux $^{CK}S_{NL}$ de survie de la lignée cellulaire à des événements différents appelés « non locaux », dans lequel la détermination du taux $^{CN,CK}S_L$ comporte :
 - 10 a) l'utilisation d'un modèle géométrique d'une cellule biologique de la lignée cellulaire, ce modèle comportant :
 - une première zone sensible comportant au moins un agencement CN de N cibles nanométriques à des positions différentes à l'intérieur de cette première zone sensible, chacune des N cibles nanométriques ayant un volume inférieur à un seuil
 - 15 S_{cmax} , ce seuil S_{cmax} étant égal au plus grand volume pour lequel la probabilité que deux particules d'une dose de 10 Gy du rayonnement ionisant déposent de l'énergie dans une même cible nanométrique est inférieure à une chance sur cent,
 - une fonction $f^{(ci,CK)}(X)$ prédéterminée pour la lignée cellulaire associée à chaque cible, la fonction $f^{(ci,CK)}(X)$ retournant la probabilité qu'un événement local se produise à
 - 20 l'intérieur de la cible nanométrique en réponse à une quantité notée « $^{ci,CK}X$ », la quantité $^{ci,CK}X$ étant la quantité, à l'intérieur de cette cible nanométrique, d'un phénomène physique apte à être engendré par une exposition du milieu intracellulaire de la cellule de la lignée cellulaire au rayonnement ionisant, cette probabilité étant indépendante de tout autre phénomène se produisant en dehors de cette cible
 - 25 nanométrique,
 - b) la sélection (114) d'un agencement CK de K points points d'impact de particules du rayonnement ionisant à l'intérieur d'une zone d'influence et, pour chaque point d'impact, la détermination (118) de la quantité $^{ci,CK}X$ déposée dans chacune des cibles à partir d'une distribution spatiale stochastique prédéterminée du phénomène
 - 30 physique dans le milieu intracellulaire de la cellule, cette distribution spatiale comportant la position d'une multitude de volumes élémentaires situés autour de la trajectoire de cette particule dans la zone d'influence et, pour chaque position, la quantité du phénomène physique engendré par cette particule à l'intérieur du volume élémentaire situé à cette position, chaque volume élémentaire ayant un volume
 - 35 inférieur à celui des cibles nanométriques
 - c) le calcul (116) de la valeur du taux $^{CN,CK}S_L$ à partir des fonctions $f^{(ci,CK)}(X)$ et des quantités $^{ci,CK}X$, déterminées lors de l'étape b), à l'aide de la relation suivante :

$${}^{CN,CK}S_L = \prod_{i=1}^N (1 - f({}^{ci,CK}X))$$

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel, quelle que soit la cible nanométrique, la fonction $\ln(1-f({}^{ci,CK}X))$ présente les propriétés suivantes :

- 5 - elle peut être approximée par une succession de trois segments rectilignes F1, F2 et F3 mis bout à bout, où les segments F1, F2 et F3 s'étendent, respectivement, sur des intervalles $[0 ; z1]$; $[z1 ; z2]$ et $[z2 ; +\infty]$,
- les bornes $z1$ et $z2$ et les pentes des segments F1, F2 et F3, sont celles qui minimisent l'erreur d'approximation, au sens des moindres carrées, entre les
- 10 segments F1, F2 et F3 et la fonction $\ln(1-f({}^{ci,CK}Z))$, et
- la pente du segment F2 est au moins dix fois supérieure à la pente des segments F1 et F3.

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le

15 procédé comporte :

- la détermination d'un taux $S(K)$ de survie de la lignée cellulaire à K points d'impact du rayonnement ionisant dans la zone d'influence, ce taux $S(K)$ étant égal à la moyenne de la multiplication des taux ${}^{CN,CK}S_L$ et ${}^{CK}S_{NL}$ de survie obtenus pour un ou plusieurs agencements CN différents des N cibles nanométriques à l'intérieur de la
- 20 première zone sensible et pour différents agencements CK des K points d'impact à l'intérieur de la zone d'influence, les différents agencements CN différant les uns des autres par les positions des N cibles nanométriques à l'intérieur de la première zone sensible et les différents agencements CK différant les uns des autres par les positions des K points d'impact à l'intérieur de la zone d'influence, puis
- 25 - la détermination du taux $S(D)$ à partir du taux $S(K)$ déterminé.

4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel le nombre d'agencements CN différents est supérieur à 100 et le nombre d'agencements CK différents est supérieur à 100.

30

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ce procédé comporte la détermination (170) du taux ${}^{CK}S_{NL}$ de survie de la lignée cellulaire à des événements non-locaux provoqués par le même agencement CK des

K points d'impact à l'intérieur de la zone d'influence, ce taux $^{CK}S_{NL}$ étant calculé à l'aide de la relation $^{CK}S_{NL} = g(D^{1,CK}Z' ; \dots ; D^{j,CK}Z' ; \dots ; D^{M,CK}Z')$, où :

- j est un indice identifiant de façon unique un domaine j parmi un ensemble de M domaines répartis à l'intérieur d'une seconde zone sensible identique ou différente de la première zone sensible, le nombre M de domaines étant supérieur ou égal à un et le volume de chaque domaine j étant strictement supérieur au seuil S_{cmax} ,
- $D^{j,CK}Z'$ est l'énergie spécifique chimique déposée, par les K points d'impact de l'agencement CK, à l'intérieur du domaine j,
- g est une fonction prédéterminée pour la lignée cellulaire, indépendante de la fonction $f^{(ci,CK)}(X)$, qui retourne le taux $^{CK}S_{NL}$ en fonction des énergies spécifiques chimiques déposées à l'intérieur de chacun des domaines de la seconde zone sensible.

6. Procédé selon la revendication 5, dans lequel le nombre M de domaine est égal à un et la fonction g est définie par la relation $g(^{CK}Z') = \exp(\alpha_G ^{CK}Z' + \beta_G (^{CK}Z')^2)$, où :

- $\exp(\dots)$ est la fonction exponentielle,
- α_G et β_G sont des paramètres prédéterminés pour la même lignée cellulaire exposée à un rayonnement de référence, ces paramètres étant indépendants de la dose de rayonnement ionisant,
- $^{CK}Z'$ est l'énergie spécifique chimique définie par la relation suivante : $^{CK}Z' = ^{CK}Z(^{CK}G/G_r)$, où ^{CK}Z est l'énergie spécifique déposée dans la seconde zone sensible par l'agencement CK des K points d'impact à l'intérieur de la zone d'influence, ^{CK}G est le rendement de production de radicaux libres dans le milieu intracellulaire sous l'effet de l'agencement CK des K points d'impact, et G_r est le rendement de production des mêmes radicaux libres sous l'effet du rayonnement de référence.

7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le paramètre α_G est pris égal à zéro.

8. Procédé selon la revendication 6 ou 7, dans lequel le rayonnement de référence présente un TEL (Transfert d'Energie Linéique) inférieur à 0,1 keV/ μ m.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel les particules du rayonnement sont des hadrons.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel :

- le phénomène physique est un transfert d'énergie entre les particules du rayonnement ionisant et le milieu intracellulaire et la quantité $^{ci,CK}X$ est l'énergie spécifique déposée dans la cible par la dose D du rayonnement ionisant, ou
- le phénomène physique est une production de radicaux libres dans le milieu intracellulaire et la quantité $^{ci,CK}X$ est la quantité de radicaux libres produits à l'intérieur de la cible en réponse à la dose D du rayonnement ionisant, ou
- le phénomène physique est une production d'ions dans le milieu intracellulaire et la quantité $^{ci,CK}X$ est la quantité d'ions produits dans la cible en réponse à la dose D du rayonnement ionisant.

10

11. Procédé de calcul automatique d'une dose D d'irradiation de cellules biologiques avec un rayonnement ionisant, pour que ces cellules présentent, après irradiation, un taux de survie S prédéfini, ce procédé comportant :

a) l'acquisition (180) de la valeur du taux de survie S prédéfinie ;

15 b) le calcul (184) de paramètres du rayonnement ionisant nécessaires pour que les cellules biologiques, une fois irradiées avec ce rayonnement ionisant, présentent le taux S de survie prédéfini, 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 ;

20 c) l'estimation (186) d'une valeur du taux S(D) de survie 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 (188) de la valeur du taux S(D) estimée lors de l'étape c) avec la valeur du taux S prédéfinie, puis,

25 e) la fourniture (190) de la valeur de la dose D calculée lors de l'étape b) si la valeur du taux S(D) estimée correspond à la valeur du taux S prédéfinie, et dans le cas contraire, la réitération de l'étape b) pour déterminer une nouvelle valeur de la dose D;

30 caractérisé en ce que la valeur du taux S(D) de survie est estimée selon un procédé conforme à l'une quelconque des revendications précédentes.

12. Support d'enregistrement d'informations (54), 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

35 calculateur électronique.

13. Calculateur électronique (52) pour la mise en œuvre d'un procédé d'estimation conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 10, ce calculateur étant programmé pour estimer le taux $S(D)$ à partir d'une multiplication d'un taux $^{CN,CK}S_L$ de survie de la lignée cellulaire à des événements locaux par un taux $^{CK}S_{NL}$ de survie de la lignée cellulaire à des événements différents appelés « non locaux », dans lequel la détermination du taux $^{CN,CK}S_L$ comporte :

a) l'utilisation d'un modèle géométrique d'une cellule biologique de la lignée cellulaire, ce modèle comportant :

- une première zone sensible comportant au moins un agencement CN de N cibles nanométriques à des positions différentes à l'intérieur de cette première zone sensible, chacune des N cibles nanométriques ayant un volume inférieur à un seuil S_{cmax} , ce seuil S_{cmax} étant égal au plus grand volume pour lequel la probabilité que deux particules d'une dose de 10 Gy du rayonnement ionisant déposent de l'énergie dans une même cible nanométrique est inférieure à une chance sur cent,

- une fonction $f(^{ci,CK}X)$ prédéterminée pour la lignée cellulaire associée à chaque cible, la fonction $f(^{ci,CK}X)$ retournant la probabilité qu'un événement local se produise à l'intérieur de la cible nanométrique en réponse à une quantité notée « $^{ci,CK}X$ », la quantité $^{ci,CK}X$ étant la quantité, à l'intérieur de cette cible, d'un phénomène physique apte à être engendré par une exposition du milieu intracellulaire de la cellule de la lignée cellulaire au rayonnement ionisant, cette probabilité étant indépendante de tout autre phénomène se produisant en dehors de cette cible nanométrique,

b) la sélection d'un agencement CK de K points d'impact de particules du rayonnement ionisant à l'intérieur d'une zone d'influence et, pour chaque point d'impact, la détermination (118) de la quantité $^{ci,CK}X$ déposée dans chacune des cibles à partir d'une distribution spatiale stochastique prédéterminée du phénomène physique dans le milieu intracellulaire de la cellule, cette distribution spatiale comportant la position d'une multitude de volumes élémentaires situés autour de la trajectoire de cette particule dans la zone d'influence et, pour chaque position, la quantité du phénomène physique engendré par cette particule à l'intérieur du volume élémentaire situé à cette position, chaque volume élémentaire ayant un volume inférieur à celui des cibles nanométriques

c) le calcul (170) de la valeur du taux $^{CN,CK}S_L$ à partir des fonctions $f(^{ci,CK}X)$ et des quantités $^{ci,CK}X$, déterminées lors de l'étape b), à l'aide de la relation suivante :

$$^{CN,CK}S_L = \prod_{j=1}^N (1 - f(^{ci,CK}X_j))$$

14. Procédé d'estimation automatique d'un taux $S(D)$ de survie d'une lignée cellulaire irradiée par une dose D d'un rayonnement ionisant comportant des particules de type T et d'énergie E , ce procédé comportant la détermination (222) du taux $S(D)$ en
- 5 exécutant un algorithme comportant au moins un paramètre α dont la valeur doit être ajustée pour que les estimations du taux $S(D)$ soient les plus proches possibles des taux de survie mesurés expérimentalement pour la même lignée cellulaire irradiée par la même dose D du même rayonnement ionisant, la valeur de ce paramètre α étant fonction de la lignée cellulaire et indépendant de la dose D ,
- 10 caractérisé en ce que ce procédé comporte le calcul (220) de la valeur du paramètre α à partir d'une fonction $f(^{ci,CK}X)$ et de quantités $^{ci,CK}X$, à l'intérieur de cibles nanométriques, d'un phénomène physique engendré par une exposition du milieu intracellulaire des cellules de la lignée cellulaire à la dose D du rayonnement ionisant, cette fonction $f(^{ci,CK}X)$ et les quantités $^{ci,CK}X$ étant les mêmes que celles utilisées dans
- 15 un procédé, conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 10, d'estimation d'un taux de survie de la même lignée cellulaire.

1/5

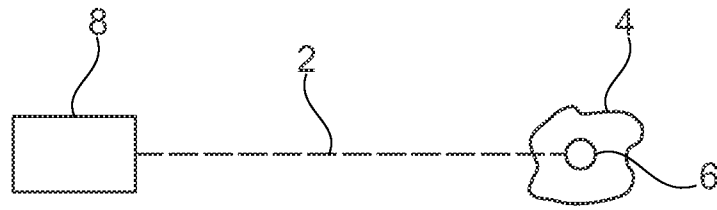


Fig. 1

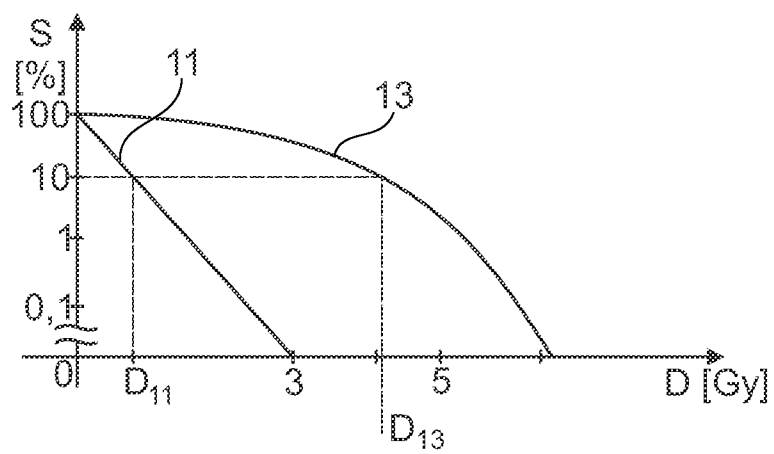


Fig. 2

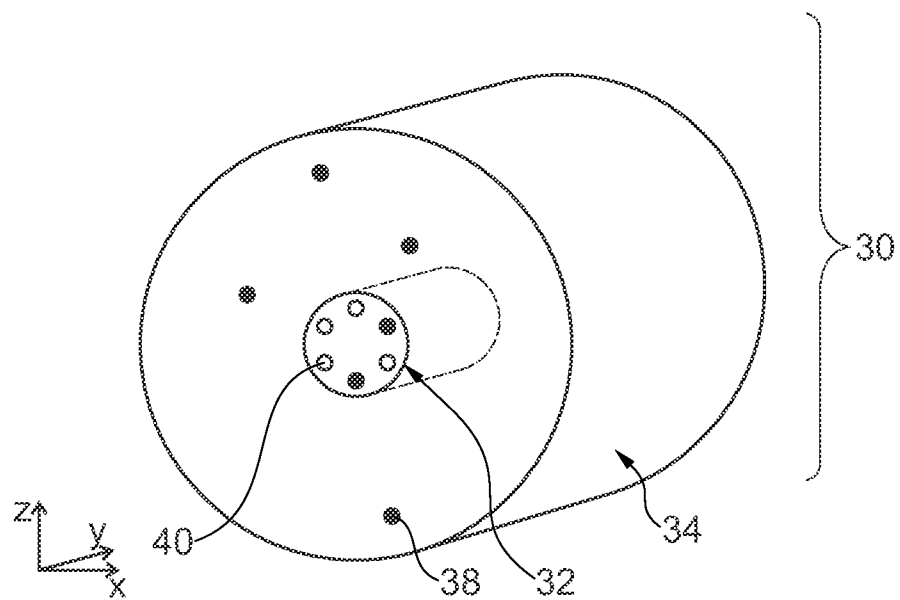


Fig. 3

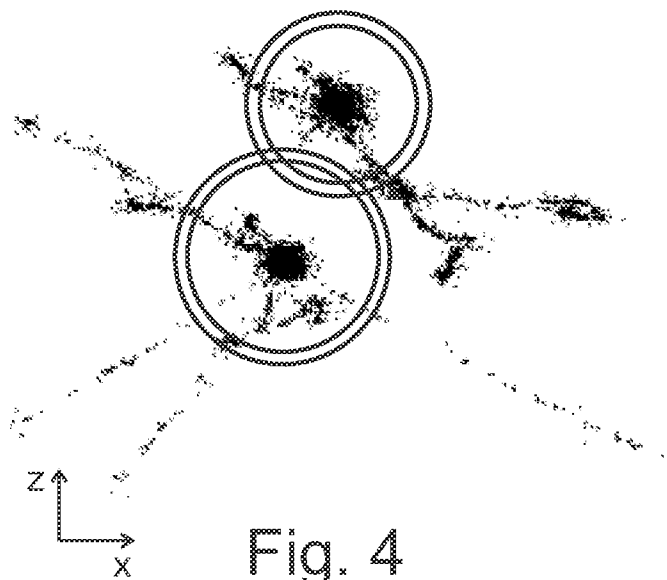


Fig. 4

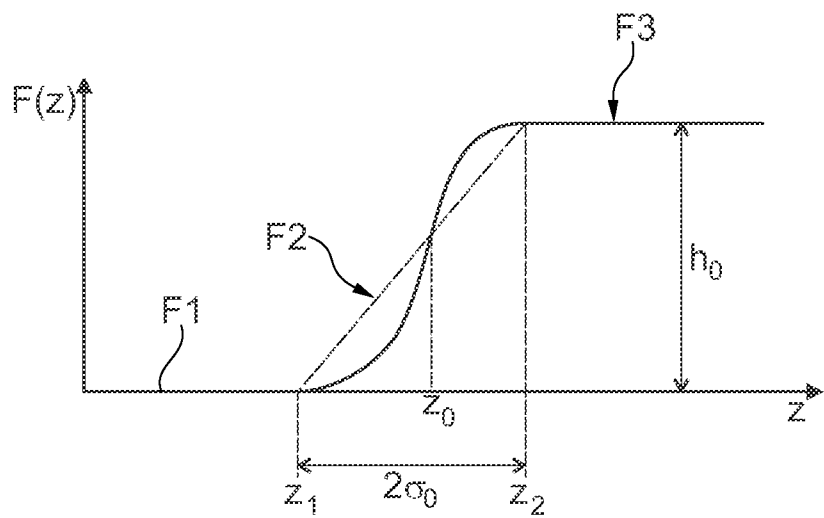


Fig. 5

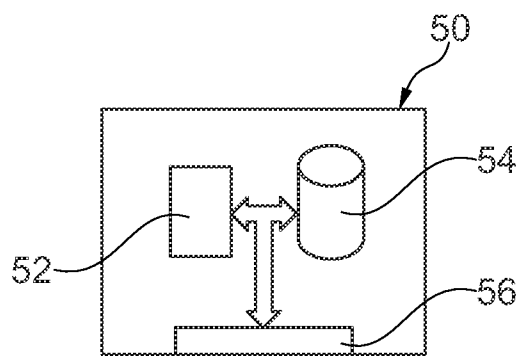


Fig. 6

3/5

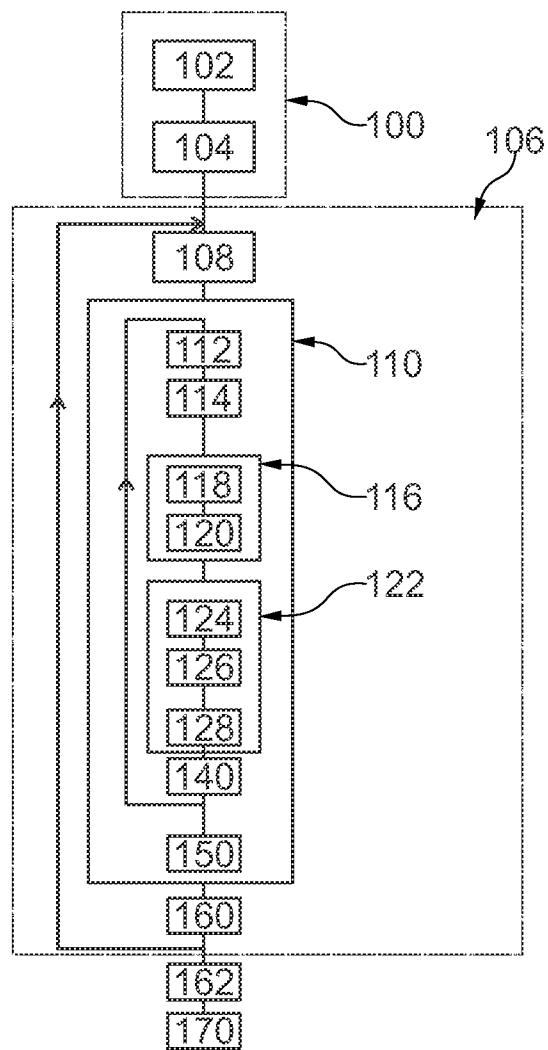


Fig. 7

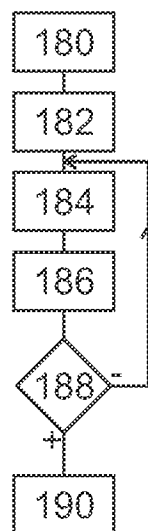


Fig. 8

4/5

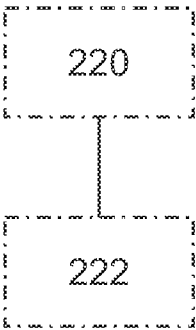


Fig. 9

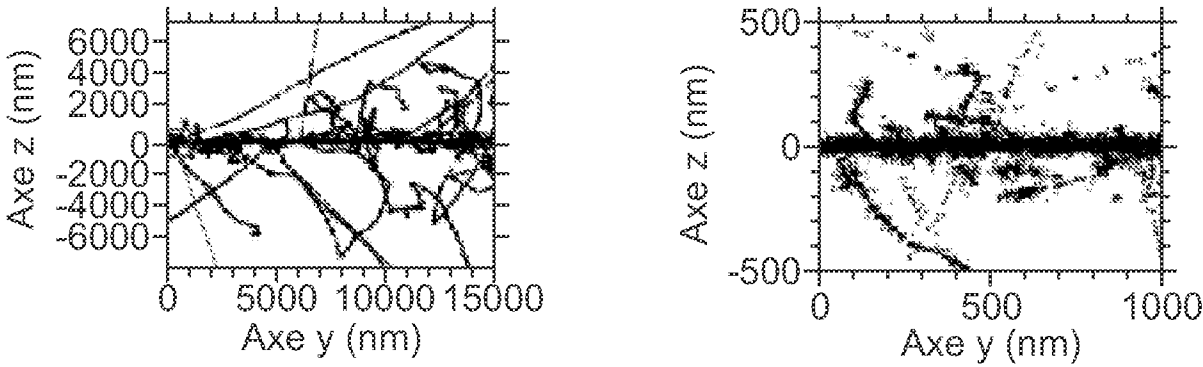


Fig. 10

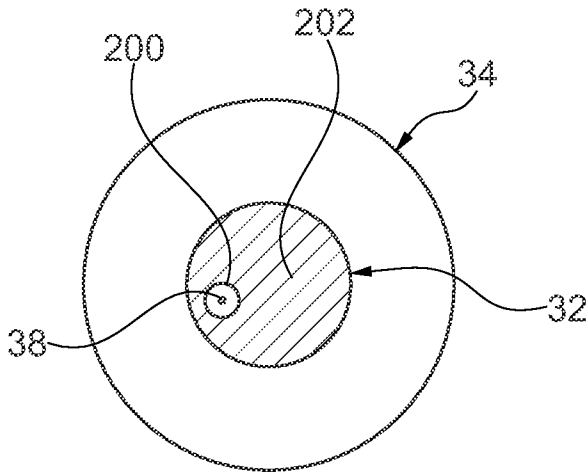


Fig. 11A

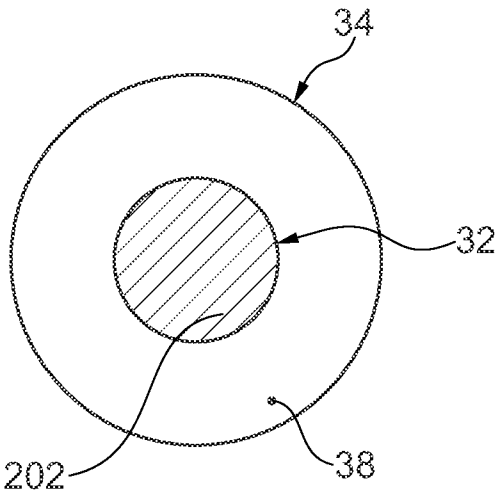


Fig. 11B

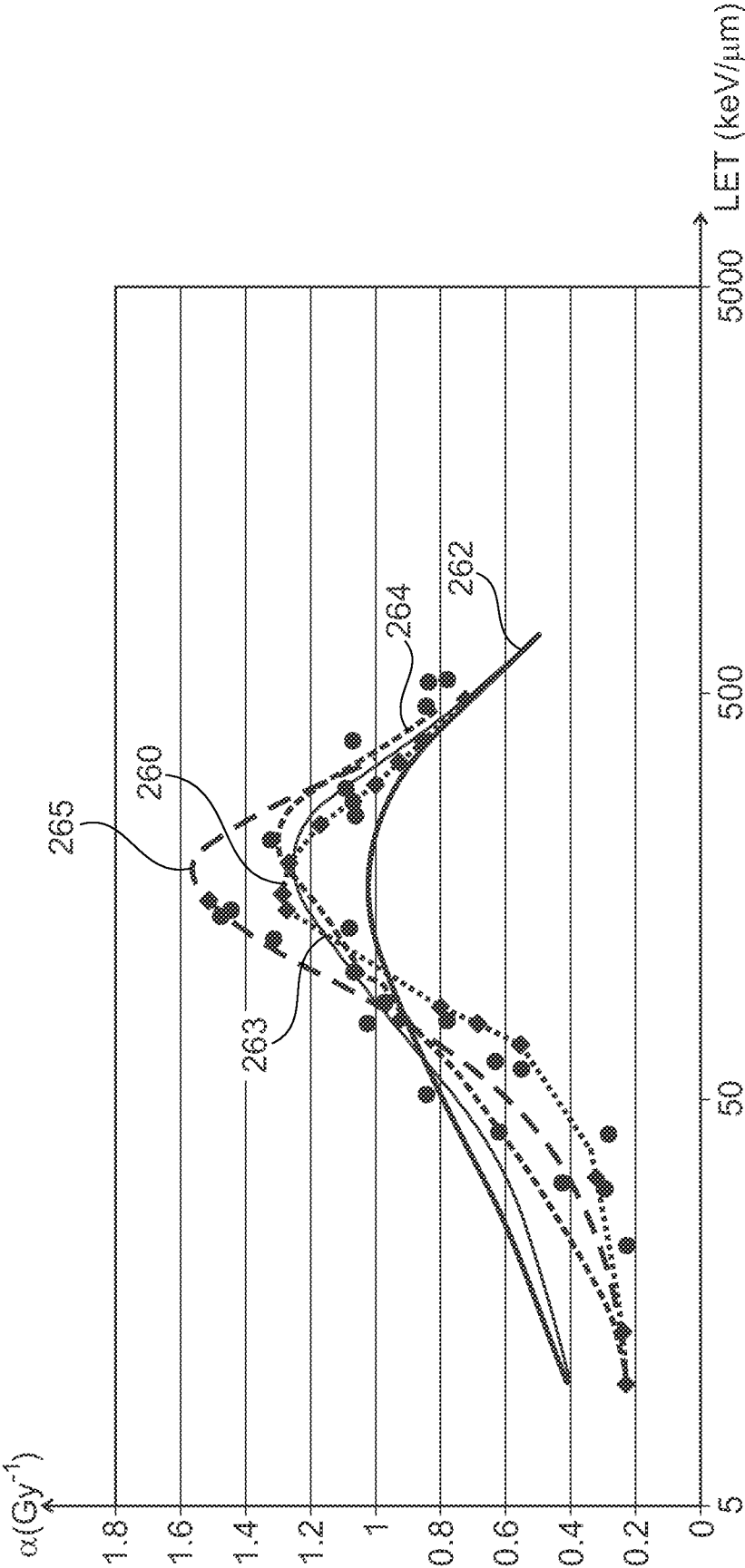


Fig. 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2016/051111

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G06F19/00
ADD. A61N5/10

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, BIOSIS, EMBASE, INSPEC, IBM-TDB, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BEUVE M. ET AL: "Radiobiologic Parameters and Local Effect Model Predictions for Head-and-Neck Squamous Cell Carcinomas Exposed to High Linear Energy Transfer Ions", INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION: ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS, PERGAMON PRESS, USA, vol. 71, no. 2, 1 June 2008 (2008-06-01), pages 635-642, XP022650873, ISSN: 0360-3016, DOI: 10.1016/J.IJROBP.2007.10.050 [retrieved on 2008-01-30] the whole document ----- -/--	1-14



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

30 June 2016

Date of mailing of the international search report

06/07/2016

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

Godzina, Przemysław

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2016/051111

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"Rapport d'activité 2012 du Programme Régional de Recherche en Hadronthérapie pour le Centre ETOILE", 15 June 2013 (2013-06-15), pages 1-177, XP055232041, Lyon, France Retrieved from the Internet: URL:http://recherche-etoile.in2p3.fr/lib/xe/fetch.php?media=fr:group:user:rapact-pr-rh-2012-fra_eng.pdf [retrieved on 2015-11-27] sentences 29-42 en particulier Figure 5.1; page 49 page 107, line 47 - page 108, line 38 en particulier Figure 5.1; page 109 page 111, lines 1-5 -----	1-14

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. G06F19/00

ADD. A61N5/10

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, BIOSIS, EMBASE, INSPEC, IBM-TDB, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	BEUVE M. ET AL: "Radiobiologic Parameters and Local Effect Model Predictions for Head-and-Neck Squamous Cell Carcinomas Exposed to High Linear Energy Transfer Ions", INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION: ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS, PERGAMON PRESS, USA, vol. 71, no. 2, 1 juin 2008 (2008-06-01), pages 635-642, XP022650873, ISSN: 0360-3016, DOI: 10.1016/J.IJROBP.2007.10.050 [extrait le 2008-01-30] le document en entier ----- -/-	1-14



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

30 juin 2016

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/07/2016

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

Godzina, Przemysław

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	"Rapport d'activité 2012 du Programme Régional de Recherche en Hadronthérapie pour le Centre ETOILE", 15 juin 2013 (2013-06-15), pages 1-177, XP055232041, Lyon, France Extrait de l'Internet: URL:http://recherche-etoile.in2p3.fr/lib/execution/fetch.php?media=fr:group:user:rapact-prh-2012-fra_eng.pdf [extrait le 2015-11-27] phrases 29-42 en particulier Figure 5.1; page 49 page 107, ligne 47 - page 108, ligne 38 en particulier Figure 5.1; page 109 page 111, lignes 1-5 -----	1-14