

Les rayonnements ionisants, d'origine naturelle ou artificielle, sont utilisés à des fins thérapeutiques depuis leur découverte à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. C'est leur capacité d'ionisation, entraînant des effets biologiques sur les cellules vivantes, qui est utilisée pour détruire les cellules ciblées. S'ils ont été utilisés avec des objectifs thérapeutiques variés au cours de l'histoire, depuis plusieurs décennies, leur utilisation est principalement anti-tumorale. On désigne ces thérapies sous le terme générique de radiothérapie. Selon le mode de délivrance des rayonnements, on distingue la radiothérapie interne de la radiothérapie externe. La première consiste à intégrer un radioélément naturel au métabolisme du patient. Celui-ci doit s'accumuler de façon préférentielle dans la cible afin de la détruire tout en préservant autant que possible les tissus sains. La radiothérapie externe consiste quant à elle, à irradier la cible par une source radioactive scellée ou artificielle. Dans ce cas, il n'y a pas contamination du patient et l'irradiation s'arrête lorsque la source est éteinte ou retirée. Ces deux approches thérapeutiques sont complémentaires. La radiothérapie externe est un traitement localisé des tumeurs solides. Le ciblage est macroscopique. La radiothérapie interne permet un ciblage cellulaire systémique mais est limitée aux tumeurs de petite taille.

Rapidement, l'estimation et la maîtrise des doses délivrées aux patients ainsi que la connaissance des effets biologiques associés sont apparues comme indispensables pour garantir l'efficacité thérapeutique et prévoir ou limiter la toxicité des traitements. Cette problématique est au cœur de la physique médicale.

La dose absorbée peut être mesurée dans des milieux simples comme l'eau. Les doses délivrées aux patients sont quant à elles estimées par calcul. Sur la base de ces calculs, des relations dose-effet ont été établies au cours du temps à partir d'études biologiques et d'observations cliniques. Les effets biologiques dépendent de nombreux paramètres liés d'une part à la technique de traitement (paramètres physiques) et d'autre part au patient (paramètres biologiques). Les paramètres physiques sont les plus simples à étudier et à maîtriser. De façon générale, il s'agit de la nature des particules, de leur énergie, du débit de dose, du fractionnement (nombre de séances et dose par séance) et de l'étalement (espacement entre les séances). En radiothérapie interne, il faut considérer également l'activité injectée et la période physique. En radiothérapie externe, les paramètres à considérer sont la durée d'irradiation et les paramètres des faisceaux (taille, accessoires, distances, angulation). Les paramètres biologiques sont plus complexes à considérer. Ils varient d'un individu à l'autre et parfois au cours du temps pour un même individu. Ces paramètres sont nombreux. On peut lister les principaux: l'anatomie, l'âge, le métabolisme et donc la période biologique en radiothérapie interne, la radiosensibilité, la nature de la cible (radiosensibilité, prolifération, oxygénation), la génétique, les traitements associés. Ainsi, les effets biologiques obtenus pour une dose donnée sont variables dans une population. On résonne donc en termes de probabilité de contrôle tumoral (TCP) et de probabilité d'apparition d'une toxicité (NTCP).

Pour être prédictive de l'efficacité et de la toxicité d'un traitement, la dose absorbée doit être calculée en tenant compte d'un maximum de paramètres physiques et biologiques. Pour cela, il faut d'une part avoir connaissance de ces paramètres avant et au cours du traitement, et d'autre part connaître leur impact sur la réponse biologique. Ce sont les deux axes de la personnalisation des traitements en radiothérapie.

Ce document, écrit en vue de l'obtention d'une Habilitation à Diriger des Recherches, retrace mon parcours de recherche depuis ma thèse jusqu'à aujourd'hui. L'axe central de ces recherches, la personnalisation

du calcul de la dose absorbée, est décliné dans les différents domaines de la radiothérapie que sont la radiothérapie interne vectorisée, la radiothérapie externe préclinique et clinique.

J'ai débuté mon parcours dans la recherche en physique médicale par une thèse dans le domaine de la radiothérapie interne, avec pour objectif la personnalisation du calcul de la dose absorbée. L'enjeu consistait à proposer un outil pour déterminer l'activité optimale à injecter à chaque patient à partir du calcul de la dose absorbée personnalisée à l'échelle tissulaire. En effet, dans ce domaine, les traitements étaient souvent réalisés sans dosimétrie, avec une activité injectée identique pour tous, ou uniquement pondérée par le poids des patients. Par la suite, je me suis spécialisée en radiothérapie externe, domaine dans lequel une dosimétrie est réalisée de façon systématique pour chaque traitement mais présentant de nombreux axes de personnalisation possibles. En parallèle d'une activité clinique en radiothérapie externe à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO), j'ai fait partie, avec Grégory Delpon, collègue physicien médical, de l'équipe INSERM "Radiobiologie et Ciblage de l'Endothélium" (CRCINA, UMR 892, équipe 14) de 2011 à 2017. Cette équipe, dirigée par François Paris, est spécialisée dans la radiobiologie en radiothérapie externe. Dans un premier temps, nous avons travaillé sur l'amélioration du calcul de la dose absorbée sur le petit animal pour les études précliniques. Nous avons co-encadré une thèse de physique médicale sur ce sujet de 2012 à 2015, ainsi que plusieurs stages de Master 2. Ce projet a par ailleurs fait l'objet d'un financement Physicancer de deux ans ayant permis le recrutement d'un post-doctorant et d'un ingénieur. Puis, nous sommes intéressés à la modélisation de la réponse biologique des tumeurs à l'irradiation. En parallèle de ces travaux précliniques, j'ai mené différents travaux en clinique pour explorer divers axes de personnalisation des traitements en radiothérapie externe. L'un de ces axes appelé radiothérapie adaptative (ART) consiste à prendre en compte les variations anatomiques des patients à chaque séance pour évaluer la dose délivrée et la comparer à la dose prévisionnelle. Dans un second axe, j'ai cherché à quantifier le degré de modulation des plans de traitement complexes afin de corrélérer cette complexité aux objectifs dosimétriques et d'adapter les contrôles prétraitements.

Depuis 2018, nous collaborons avec l'équipe PRISMA du laboratoire CNRS SUBATECH. Nous avons rejoint officiellement l'équipe en tant que chercheurs associés fin 2021. Les premiers travaux collaboratifs ont consisté à étudier la réponse d'un détecteur chimique, le film radiochromique, pour différents faisceaux: photons et électrons de haute énergie utilisés en radiothérapie clinique à l'ICO, photons de moyenne énergie utilisés en radiothérapie préclinique, protons et alphas délivrés par le cyclotron ARRONAX. Rapidement, l'intérêt s'est porté sur la radiothérapie FLASH grâce aux capacités spécifiques du cyclotron ARRONAX. La radiothérapie FLASH consiste à irradier les tissus avec un débit de dose très élevé ( $> 40$  Gy/s). Cette technique très prometteuse montre moins de toxicité sur les tissus sains pour une égale efficacité anti-tumorale. Un consortium local regroupant médecin radiothérapeute, radiobiologistes, radiochimistes, physiciens médicaux, chercheurs et ingénieurs en physique nucléaire s'est constitué entre l'ICO, l'équipe PRISMA, SUBATECH et ARRONAX pour travailler sur ce sujet. L'impact du débit de dose sur la réponse biologique doit être étudié et modélisé. Cette thématique constitue mon projet de recherche principal pour les prochaines années.