

Sujet de thèse

## **Modélisation avancée des toxicités optiques induites lors des traitements par faisceaux de protons**

Sous la direction de Juliette THARIAT (Pr / MD au Centre François Baclesse-Caen ; LPC-EnsiCaen) au sein du Groupe Applications Médicale & Industrielles (GrAMI/LPC-Caen)

Période : octobre 2021 à octobre 2024

### Sujet détaillé :

La plateforme de modélisation des effets de la radiothérapie (PMRT ; plateforme développée par le LPC/CNRS et le Centre de lutte contre le cancer François Baclesse; conçue à Caen mais à vocation nationale) permet d'agrèger à grande échelle et en conformité avec la réglementation en vigueur toutes les données, de différentes natures (antécédents, distribution de dose de radiothérapie, traitements associés, etc), de patients irradiés pour une tumeur. La PMRT est soutenue par la Région Normandie à travers le dispositif RIN/Recherche qui a financé l'infrastructure de collecte de données cliniques qui est aujourd'hui opérationnel et en production.

L'étude princeps qui servira de cadre à cette thèse est le programme PIOTOX (Proton Induced Optical TOXicities) réalisé en collaboration avec le Centre François Baclesse et le Centre Hospitalier Universitaire de Caen. La collecte de données a débuté en 2019 et les patients auront un recul de 2 à 3 ans. Elle comprend :

- Les antécédents
- Les imageries de mise en traitement (t0) : CT/ IRM
- La dosimétrie planifiée (t0) : Structures/ Dose
- Les données paracliniques (t0, 6 mois, 1 an, 2 ans, ...) : potentiels évoqués visuels/ Champs visuels/ Tomographies en cohérence optique/ Rétinographies
- L'évaluation clinique (t0, 6 mois, 1 an, 2 ans, ...)

Dans le cadre de la démarche PMRT, les données usuellement recueillies sont enrichies avec des données paracliniques standardisées fournissant des indicateurs plus sensibles que l'examen médical (examens électrophysiologiques des nerfs, prédisposition génétique individuelle aux cancers ou à des toxicités, etc). Ces examens paracliniques nous permettent de détecter des toxicités des traitements de manière plus précoce, à un stade infra-clinique, et de manière beaucoup plus précise. Ces données extraites, à l'échelle d'une population, nous permettront à l'avenir de déterminer, à l'échelle du patient, la meilleure modalité a priori d'irradiation possible, dans une démarche de médecine personnalisée. En effet, le plateau Caennais dispose de nombreuses techniques d'irradiation, innovantes, telles que la photonothérapie (irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité, stéréotaxie), la protonothérapie, voire la carbonothérapie.

Dans le cadre de PIOTOX, le programme PMRT se décline de la façon suivante :

- La dose délivrée au volume cible (la tumeur) est uniforme
- La dose aux organes à risque (tissus sains) est généralement hétérogène, avec de forts gradients de dose à l'intérieur même de ces organes. De façon à peupler au maximum l'espace de phase (i.e. les distributions de doses aux organes sains), toutes les tumeurs avoisinant de près ou de loin les voies optiques sont conservées (adénomes hypophysaires, méningiomes, carcinomes adénoïdes kystiques, craniopharyngiomes, ...)

Les patients sont tous inclus de manière prospective et consécutive, afin de limiter les biais de sélection. Ces biais de sélection existent cependant quand on compare les traitements photons aux traitements protons puisque, précisément, les patients envoyés dans le circuit protons sont ceux dont on suspecte qu'un traitement photons serait moins performant.

Les bilans ophtalmologiques comprennent :

- Un champ visuel sur chaque œil qui permet de mesurer, tous les six degrés sur les axes verticaux et horizontaux la qualité de sa perception visuelle globale
- Une tomographie en cohérence optique papillaire et maculaire, permettant de mesurer précisément l'épaisseur du tapis de fibres nerveuses de la papille (zone d'entrée de la rétine vers le nerf optique) et de la macula (parti centrale de l'œil, également la plus sensible)
- Un examen de potentiels évoqués visuels permettant de quantifier l'état du circuit de communication entre l'œil et le cortex visuel situé sur les lobes occipitaux
- Une rétinographie permettant d'analyser l'état de la rétine

La conduction du signal optique entre la rétine et les lobes occipitaux est assez complexe. Globalement, les faisceaux de fibres nerveuses de l'œil se rassemblent au niveau de la papille pour entrer dans le nerf optique. La vision vers le bas concerne le haut de la rétine, la vision vers la droite, la gauche de la rétine. Le nerf optique conduit le signal (en gardant la cohérence spatiale des fibres rétinienne) au chiasma, situé approximativement 5cm en retrait des yeux. Le chiasma va séparer les fibres, envoyant la partie droite des rétines (gauche et droite) vers le lobe occipital droit, et la partie gauche des deux rétines vers le lobe gauche.

La combinaison de plusieurs examens est nécessaire afin d'évaluer la valeur localisatrice d'une lésion située sur les voies optiques, en cas d'amputation du champ visuel.

L'objectif du travail à effectuer est d'analyser en premier lieu les corrélations entre la dosimétrie et les caractéristiques d'amputation du champ visuel, puis d'analyser ces déficits à l'échelle du patient en tenant compte des paramètres externes au traitement délivré (antécédents du patient, localisation de la tumeur...).

Dans un premier temps, et afin de comparer les patients entre eux, une déformation élastique de leurs voies optiques (et concomitamment de leurs dosimétries) sera opérée de façon à les ramener tous sur un « patron » identique. La cartographie de dose, à l'échelle individuelle, sera apposée sur ce « patron », et corrélée au déficit de champ visuel détecté.

A partir de là, un modèle complet sera développé qui devra permettre, connaissant l'état ophtalmologique initial du patient (potentiellement impacté par la présence de la tumeur), ses antécédents, sa dosimétrie, de prédire l'évolution de son état ophtalmologique sur une période de 2 à 3 ans. Ce modèle pourra intégrer des informations de radiobiologie si elles sont jugées pertinentes, et également des ajustements de dosimétrie nécessitant un recalcul de celle-ci. En effet, l'efficacité biologique relative (EBR) des protons est considérée constante et égale à 1,1 sur de gros volumes. Les connaissances en radiobiologie suggèrent cependant une augmentation de l'EBR, vers 1,3, en toute fin de parcours des protons (donc sur la pellicule distale de la tumeur). Si cette augmentation était avérée, cela pourrait impacter les tissus sains situés à proximité de cette pellicule distale, en augmentant la toxicité des protons, relativement aux photons, pour la même distribution de dose.

La prédiction doit être précise (ou du moins son incertitude connue), explicable et robuste pour guider le médecin dans ses choix, et d'autant plus qu'il s'agit de choisir des techniques d'irradiation relativement innovantes mais bien ubiquitaires en France et plus coûteuses. L'objectif du candidat PhD est de développer des modèles biomathématiques alternatifs aux modèles existants par différentes approches (formalisme bayésien, IA etc). Ces modèles seront éprouvés dans des cohortes de patients de validation.

A terme, si le modèle est suffisamment robuste, il permettra au radiothérapeute oncologue de définir des scénarii de traitements (par photons en irradiation conformationnelle ou stéréotaxique, par protons) et d'indiquer le scénario le moins toxique.

#### Profil du candidat PhD :

Compétences requises :

- physique des rayonnements ionisants,
- bases de radiobiologie (contrôle tumoral, probabilité de complications aux tissus sains),
- programmation (R et/ou python, C, C++)
- modélisation, bases de machine learning

#### Contacts :

Pour candidater, envoyer CV, lettre de motivation & notes à :

[j.thariat@baclesse.unicancer.fr](mailto:j.thariat@baclesse.unicancer.fr)

+ copie à [fontbonne@ipccaen.in2p3.fr](mailto:fontbonne@ipccaen.in2p3.fr)