

Principes physiques de la radiothérapie

1) DEFINITION ET INDICATIONS DE LA RADIOTHERAPIE

Définition de la radiothérapie (RT) : utilisation médicale des rayonnements ionisants (RI) avec un objectif thérapeutique, donc dans le but de soigner ou de guérir.

On l'utilise par exemple pour traiter le cancer, la douleur (utilisation antalgique), ou parfois de manière plus rare pour un traitement anti-inflammatoire.

Indications de la radiothérapie en oncologie : arme majeure dans le traitement du cancer : la principale utilisation de la radiothérapie reste la cancérologie/oncologie.
Environ 60% des patients qui ont un cancer feront de la RT.

Un cancer est une accumulation de cellules tumorales, qui présentent des caractéristiques telles que :

- Des aberrations génétiques
- Une prolifération infinie
- Une immortalité
- La capacité de donner des métastases (localisations à distance = envahissement dans une autre partie du corps)

Face au cancer, on dispose de 3 armes principales :

- **La chirurgie** : résection réalisée principalement lorsque la tumeur est localisée.
- **La chimiothérapie** : traitement systémique qu'on utilise plutôt sur les cancers avancés ou métastatiques, et qui va diffuser dans tout l'organisme pour traiter l'ensemble des métastases.
- **La radiothérapie** : ciblée sur 1 seul site, elle peut parfois remplacer la chirurgie ou la suivre. On l'utilise également en cas de récidive lorsqu'il y a une métastase unique ou sur les plus douloureuses lorsqu'il y en a plusieurs pour limiter la douleur.

2) BASES RADIOBIOLOGIQUES

RAPPEL SUR LES RI :

Base physique de la RT : Rayonnements ionisant = rayonnements capables de créer des ionisations dans la matière en arrachant des électrons des atomes des molécules du milieu traversé. Ils ont une durée d'action très brève, de l'ordre de 10^{-16} s.

Ces RI peuvent être de deux types :

★ **Rayonnements électromagnétiques** : ce sont des ondes qui transportent une quantité d'énergie directement liée à la longueur d'onde.

Elles se propagent à la vitesse de la lumière dans le vide. Pour être ionisantes, ces ondes doivent transporter une énergie suffisante pour pouvoir arracher un électron du cortex électronique, ou à minima capables de produire une excitation du cortège avec passage d'un électron d'une orbitale interne à une orbitale externe.

Les rayonnements électromagnétiques qui sont ionisants sont les **rayons X** (RX) et les **rayons gamma**.

★ **Rayonnements corpusculaires** (particulaires) : ce sont des rayonnements qui ont une masse, et parfois une charge.

Un des exemples c'est la particule alpha, qui est très peu pénétrante et très ionisante, car elle est à la fois lourde et chargée sur le plan électrique.

Il y a aussi les électrons, qui sont moins lourds mais également chargés, et qui sont moyennement pénétrants, et d'autres rayonnements = corpusculaires comme les protons ou les neutrons.

Effets biologiques des RI sur les tissus :

Effets moléculaires

Effets cellulaires

Effets tissulaires

2.2) EFFET DES RI

A) *EFFETS MOLECULAIRES (voir cours radiobiologie) :*

C'est la première étape du processus, qui peut se faire par effets directs ou indirects :

- Mécanisme **direct** par créations d'ions moléculaires oxydants
- Mécanisme **indirect** par radiolyse de l'eau

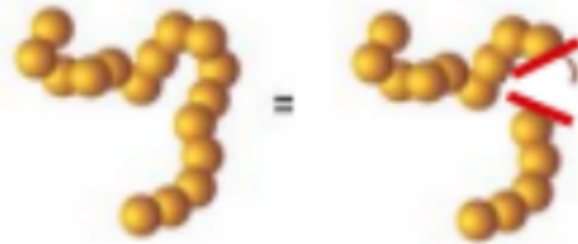
MÉCANISME DIRECT PAR CREATIONS D'IONS MOLÉCULAIRES OXYDANTS :

→ Le rayonnement incident va **directement** arracher un électron à une molécule, et qui la transforme donc en ion moléculaire. Puisque la molécule a perdu un électron, elle est donc chargée positivement : c'est un cation.

→ Autre mécanisme **direct** : le rayonnement peut ne pas arracher l'électron mais transférer son énergie à un des atomes de la molécule, qui est lié aux autres atomes par des liaisons covalentes.

Le fait de transférer l'énergie du RI sur cet atome va le faire passer à **un état excité**. Il va revenir à l'état fondamental par une rupture d'une des liaisons covalentes avec les autres atomes. Cela aura pour conséquences de scinder la molécule initiale en deux, en créant deux entités moléculaires distinctes avec chacune un électron non apparié. **Ce sont des radicaux libres**.

★ On aura donc à la fois une **perte de fonction** de la molécule initiale, et la création de 2 radicaux libres. Ce sont des ions moléculaires avec une **très haute réactivité chimique** (due à leur électron non apparié), et qui ont la capacité d'altérer d'autres molécules.

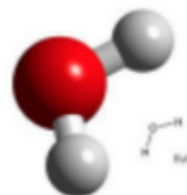
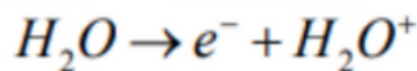


MÉCANISME INDIRECT PAR RADIOLYSE DE L'EAU :

→ Cet effet indirect est très important, car **70%** du corps humain est composé de molécules d'eau. Il va notamment être très utilisé en radiothérapie pour le traitement et la destruction des cellules cancéreuses.

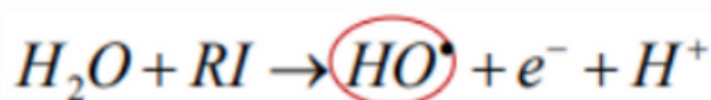
Quand le RI arrive sur la molécule d'eau, cela va induire sa radiolyse, ce qui va aboutir :

→ Soit à une ionisation de la molécule d'eau, ce qui donne un **électron** et une molécule de **H₂O⁺** avec une charge positive. C'est un effet **réducteur**



→ Soit une rupture covalente de la molécule d'eau. Le RI transfère son énergie à un des atomes de la molécule d'eau, et on a une rupture de liaison covalente entre l'atome d'oxygène et l'atome d'hydrogène. On a alors la formation de **radicaux libres** très fugaces et très réactifs, avec une scission en :

- ◆ Un **radical hydroxyle HO•** extrêmement ionisant, très oxydant
- ◆ Un **électron expulsé e⁻**
- ◆ Un **ion hydrogène H⁺**



Radical hydroxyle (très oxydant)

Comme pour le mécanisme physico-chimique que l'on vient de voir, l'effet moléculaire des RI peut aussi être direct ou indirect.

On va décrire des lésions d'ADN :

- **Directs** : (30%) +++ le RI va directement interagir et léser une molécule d'ADN
- **Indirect** : (70%) +++ on passe par une première étape de formation de **radicaux libres** (par scission d'une molécule en deux), qui vont dans un deuxième temps aller **léser** l'ADN. Cette première étape passe par une molécule qui est la plupart du temps de l'**H₂O**, avec formation du radical hydroxyle **HO•**

→ En **RT**, on utilise essentiellement l'action indirecte.



ATTENTION : Le radical hydroxyle **HO•** n'a ni gagné ni perdu d'électron, il a seulement un électron qui n'est pas apparié. Ce n'est donc pas un ion, mais il est néanmoins très réactif, avec une demi-vie très courte.

Il ne faut pas confondre le radical hydroxyle avec l'anion hydroxyde **OH⁻** qui lui a gagné un électron, d'où sa charge négative, mais pour lequel tous les électrons du cortège sont appariés. Il est donc beaucoup **moins réactif** que le radical hydroxyle **HO•**.

EFFETS MOLÉCULAIRES DIRECTS :

Les conséquences des **RI** et de leurs effets moléculaires vont principalement porter sur l'ADN de la cellule, avec des ruptures de la **liaison hydrogène** entre les bases nucléiques successives. On va avoir des :

- ★ Cassures **simple brin**
- ★ Cassures **double brin** (ce sont des ruptures plus complexes)
- ★ Altérations chimiques des **bases** A T C G

Par contre, lorsque l'on soumet un tissu à une irradiation externe (c'est la RT), par exemple de 1 Gy-s, les lésions simples brin certes existent mais sont moins fréquentes que de manière spontanée.

En revanche, on a beaucoup plus de lésions **double brin** d'ADN suite aux irradiations : elles sont multipliées par 50 par rapport aux lésions spontanées dues au métabolisme cellulaire.

De manière spontanée, les cassures **simple brin** sont assez fréquentes et liées aux radicaux oxygénés produits de manière normale par le métabolisme de la cellule. Cependant, nos cellules disposent d'enzymes de réparation efficaces qui réparent bien ces lésions simples brin. De manière spontanée, les ruptures double brin sont plus rares que les cassures simple brin.

→ Donc les radiations augmentent très nettement le nombre et la fréquence des lésions **double brin** de l'ADN.

Or, les lésions double brin sont multiples, complexes, et les enzymes de réparation dont dispose la cellule savent beaucoup moins les gérer et seront dépassées. C'est à ce moment-là que l'on aboutit aux effets et conséquences cellulaires des RI.

EFFETS MOLECULAIRES INDIRECTS :

En RT, on les utilise beaucoup pour détruire les cellules tumorales.

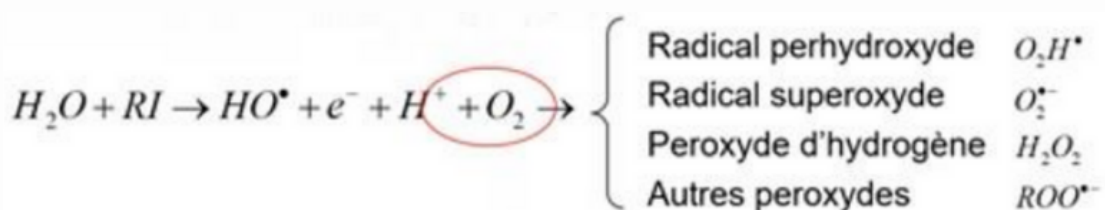
La présence d'oxygène pour ces effets moléculaires est extrêmement importante pour que les RI fassent des dégâts maximums sur les tissus tumoraux. L'oxygène est un **radiosensibilisant majeur** +++.

On appelle ça **l'effet oxygène**.

En effet, la radiolyse de l'eau par un RI va donner :

- Un radical **hydroxyle HO•** (qui est une espèce chimique possédant un électron célibataire non apparié, et donc extrêmement réactif)
- Un **électron libre e-**
- Un **ion H+**, qui est également un proton

Si on rajoute la présence d'oxygène, ces 3 produits de la radiolyse vont pouvoir réagir avec l'oxygène et aboutir à la formation de **nouveaux radicaux extrêmement réactifs** :



Ces **peroxydes**, ce sont des molécules oxydantes extrêmement puissantes, et surtout avec une **longue durée de vie**. Elles vont avoir vraiment le temps de réagir et d'altérer d'autres molécules des cellules et des tissus.

Ainsi, les radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau, qui ont initialement une durée de vie très brève, vont pouvoir se combiner avec l'oxygène et se transformer en radicaux libres de longue durée de vie, et donc beaucoup plus toxiques pour les tissus.

En RT, on veut faire le plus de dégâts possibles sur les cellules des tissus tumorales, donc la **présence d'oxygène** est très importante.

Ce qui est intéressant, c'est que cet effet oxygène va s'observer dans le temps puisque la RT est généralement constituée de plusieurs irradiations successives dans le temps de la lésion tumorale.

A chaque fois que l'on fait une irradiation, on a une **destruction partielle** des cellules tumorales, dont l'épaisseur va diminuer, et cela va permettre d'améliorer l'oxygénation des cellules tumorales restantes.

Donc lorsque l'on fera une irradiation un peu plus tard dans le temps, comme on a amélioré l'oxygénation des cellules tumorales, cela va **potentialiser cet effet oxygène** et donc augmenter l'efficacité de l'irradiation suivante.

→ Donc cette **oxygénation** augmente la **radiosensibilité** du tissu pour la prochaine irradiation.

B) EFFETS CELLULAIRES DES RI

On les a évoqué dans le cours sur les RI, on va maintenant les détailler

Ces effets cellulaires peuvent être très variés selon le type de cellule irradiée et selon dose d'irradiation reçue :

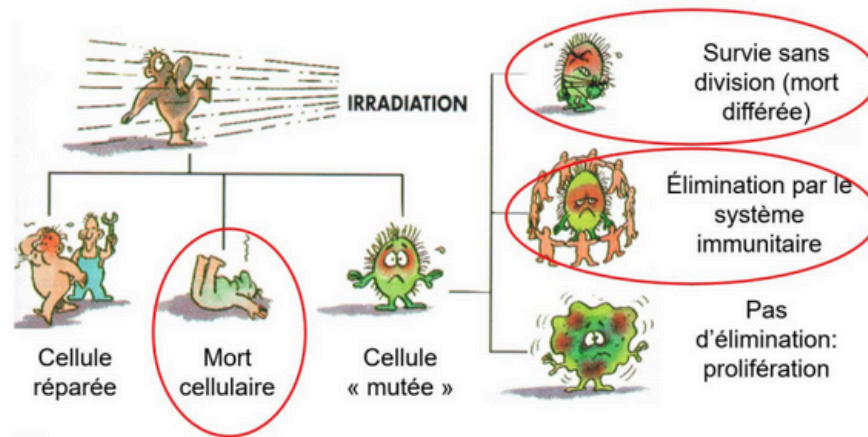
★ **CELLULE RÉPARÉE** : Il peut se mettre en place des mécanismes de réparation, avec différentes enzymes telles que l'**ADN polymérase**. La cellule réparée retourne donc à un état physiologique. Évidemment, ce n'est pas ce que l'on recherche lorsque que l'on fait de la RT, puisque l'on souhaite la mort cellulaire des cellules cancéreuses.

★ **MORT CELLULAIRE** : L'irradiation est importante et on a de nombreuses lésions complexes de l'ADN, de type double brin, qui vont donner des aberrations chromosomiques. Les mécanismes de réparation sont dépassés et donc la cellule va soit programmer sa mort par **apoptose** (suicide de la cellule), soit mourir par **nécrose** (mort accidentelle, si on a vraiment une irradiation très importante qui a fait des agressions structurales ou chimiques majeures dont la cellule ne peut se remettre). Une fois que la cellule est morte elle va se désintégrer et être digérée par ses propres enzymes. La mort cellulaire est vraiment **l'objectif de la RT**.

★ **CELLULE « MUTÉE »** : La cellule persiste, mais avec des **aberrations génomiques**, qui sont liées aux altérations de l'ADN, et notamment aux altérations double brin. Dans le cas où on a la persistance d'une cellule mutée, on a différentes possibilités :

- **Survie sans division** : la cellule survit mais ne peut plus se diviser, ou si elle se divise on aura une mort mitotique. La perte des capacités de prolifération est une possibilité très fréquente de la cellule mutée.
- **Élimination par le système immunitaire**
- **Pas d'élimination mais prolifération** : on aboutit dans ce cas-là à des cancers

Résumé sur ce schéma :



En RT, on recherche soit la mort cellulaire quasi-immédiate par apoptose ou nécrose, soit la survie de la cellule mais sans division, soit une élimination de la cellule par le système immunitaire.

C) EFFETS TISSULAIRES DES RI :

→ **Sur la tumeur** : l'irradiation lors de la RT va entraîner une mort cellulaire des cellules tumorales par apoptose ou nécrose. Le tissu tumoral va alors diminuer de taille pour être remplacé par de la fibrose (cicatrice fibreuse).

→ **Sur les tissus sains avoisinants** : ceux-ci vont aussi recevoir une certaine dose de RI. Cela correspond aux effets secondaires de la RT, qui vont être différents en fonction du temps de renouvellement de ces tissus :

Tissus à renouvellement court :

Peau et muqueuses, tissu hématopoïétique

- **Beaucoup** de mitoses
- Relativement **radiosensibles**
- Réactions **précoces** en cours et au décours de la RT. Ces réactions précoces vont cependant être assez transitoires.
- Récupération **complète** dans la majorité des cas.

Tissus à renouvellement long :

Os, neurones

- **Moins** de mitose, plutôt à un état d'équilibre
- Plus **radiorésistants**
- Réactions **tardives** plusieurs mois ou années après l'irradiation
- Perte du potentiel de mitose des **cellules souches** (donc perte des capacités de renouvellement)
- Lésions **tardives irréversibles**
- Fibrose et nécrose

En pratique, il est très difficile d'obtenir 100% de mort cellulaire lors de l'irradiation de la tumeur : il y a toujours quelques cellules résistantes résiduelles.

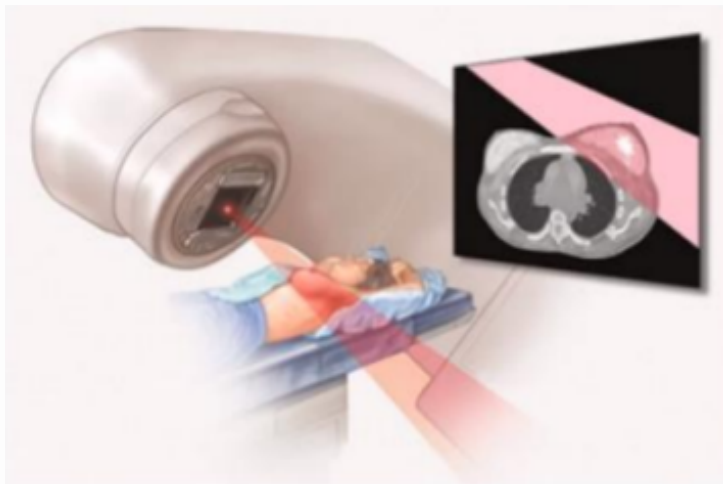
Heureusement, la RT entraîne également une réponse inflammatoire qui va potentiellement pouvoir éliminer ces quelques cellules résistantes.

3) TECHNIQUES DE RADIOTHERAPIE RADIOTHERAPIE EXTERNE TRANSCUTANÉE RADIOTHERAPIE INTERNE

RADIOTHÉRAPIE EXTERNE TRANSCUTANÉE

La RT externe est aussi appelée RT transcutanée car les RI vont traverser la peau.

- **Source externe** au patient, elle émet un faisceau de RI ciblé sur la tumeur.
- Les RI sont produits par un **accélérateur linéaire de particules** ou par un **Cyclotron**.



RADIOTHERAPIE INTERNE

La source est à l'intérieur du patient :

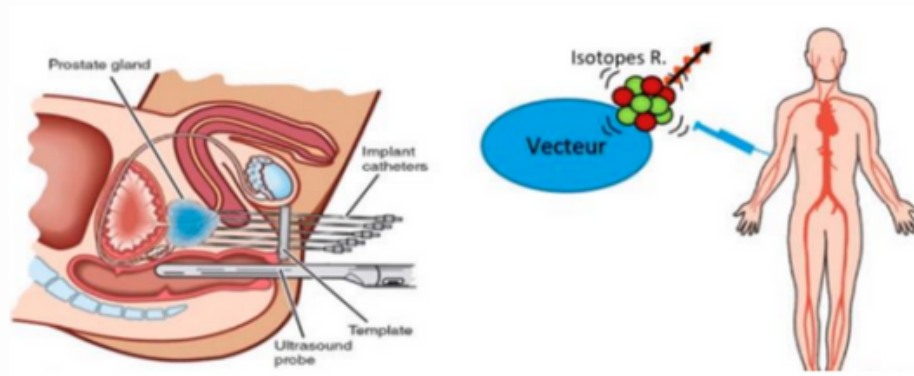
- **Source scellée** au contact de la cible (voir même à l'intérieur) : **curiethérapie** (ex : radioactivité contenue dans des petites billes de titane) Elle est réalisée dans les services de RT.

- **Source non scellée** dans la cible : **RT vectorisée**

Cette technique de RT est réalisée dans les services de médecine nucléaire.

On administre un radiopharmaceutique marqué par un radioélément pour traiter certaines pathologies et cancers.

On a un vecteur, qui va avoir une affinité pour un organe ou une fonction d'organe, sur lequel on a greffé une source radioactive qui émet des RI. On injecte le radiopharmaceutique (vecteur + source radioactive) au patient, qui va diffuser dans l'organisme, se fixer sur les lésions cibles et émettre des RI pour les détruire.



→ On voit ici une **curiethérapie de prostate**. On a implanté des cathéters par lesquels on fait rentrer la source jusqu'au contact de la glande prostatique où se situe la tumeur. (aïe)

3.1) LA RADIOTHERAPIE EXTERNE TRANSCUTANEE

Cette RT peut se faire soit avec des **rayonnement électromagnétiques**, soit avec des **particules** de haute énergie (rayonnement corpusculaire) :

Les REM sont des ondes sans masse ni charge, et qui transportent une énergie égale au produit de la constante de Planck, que multiplie la fréquence en Hz de l'OEM.

Ex : rayons X

La particule a une **masse** et parfois également une **charge**. Son énergie va être liée à son énergie cinétique.

Ex : électrons, protons, neutrons

Dans les deux cas, lorsqu'ils vont traverser la matière les RI (électromagnétiques ou particulaires) vont déposer leur énergie dans le tissu traversé par des ionisations. L'importance de ce transfert d'énergie va dépendre du type de RI, de son énergie et du milieu traversé.

Ces rayonnements peuvent être produits par des **accélérateurs linéaires**, ou par des **réacteurs linéaires** ou des **Cyclotrons**. ++

→ Rayons X et électrons : Accélérateurs linéaires de particules

→ Neutrons : Réacteurs nucléaires

→ Protons : Cyclotrons

Accélérateurs linéaires en RT externe : dispositif permettant d'accélérer les électrons pour qu'ils acquièrent une énergie cinétique importante.

Utilisation des électrons :

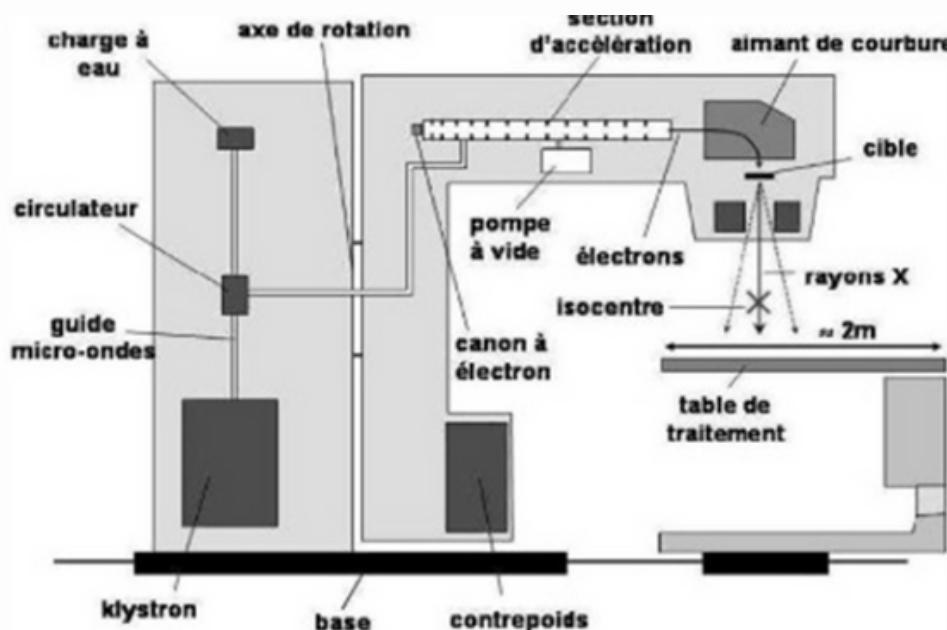
- **Directe** : cela va générer des faisceaux d'électrons (électrothérapie)
- **Indirecte** : cible en Tungstène et production de faisceaux de photons X de haute énergie.
- Dans les deux cas, ils sont dirigés vers la tumeur pour induire des ionisations et détruire les cellules tumorales.

Principe de l'accélérateur linéaire en RT externe : Les électrons vont être émis par le chauffage d'un filament dans le canon à électrons, puis les électrons sont arrachés au filament et injectés dans une succession de cavités dans lesquelles règne un champ magnétique de haute fréquence. Cela va permettre d'accélérer les électrons jusqu'à des énergies cinétiques très importantes de l'ordre de 25 MeV.

Un fois ces électrons accélérés, il va y avoir un autre champ magnétique qui va dévier et guider les électrons pour en faire un faisceau qui va être projeté en direction de la cible (de la tumeur). Les faisceaux d'électrons accélérés qui en résultent peuvent être utilisés :

- Soit directement après passage dans un diffuseur de plomb pour traiter les lésions superficielles : c'est **l'électronthérapie**.
- Soit ces faisceaux d'électrons peuvent frapper une cible en Tungstène, ce qui va produire des **RX**. Ces RX de haute énergie pourront aussi être utilisés en faisceaux pour traiter les tumeurs qui sont situées plus profondément dans les tissus, puisque les RX sont plus pénétrants que les électrons.

Vous allez revoir tout ça dans le cours Rayons X !



(Ce schéma n'est pas dans le cours, je l'ai rajouté pour votre compréhension)

3.2) LA RADIOTHERAPIE INTERNE

La curiethérapie est une technique d'irradiation interne mise au point par l'institut Curie à Paris, d'où son nom. Aussi appelée « **brachytherapy** » (mais le nom usuel est curiethérapie), elle consiste à placer des éléments radioactifs **directement à l'intérieur de l'organisme**.

On place le matériel radioactif (source scellée) :

- Soit **au contact** de la tumeur (ex : cancer du col de l'utérus)
- Soit directement **à l'intérieur** de la tumeur (ex : cancer de la prostate)

Du fait de sa radioactivité, la source va libérer spontanément au cours du temps des RI qui vont détruire les cellules cancéreuses à proximité. L'avantage de la curiethérapie est de délivrer une irradiation **extrêmement ciblée**, localisée juste autour des sources radioactives et d'avoir une destruction des cellules cancéreuses plus précise que la RT externe qui va essayer de préserver les organes voisins.

Initialement on utilisait du **radium 226**, qui a laissé la place à de nouveaux radioéléments artificiels pour des raisons de radioprotection, qui sont plus pratiques à manipuler :

★ **Emetteurs de rayons gamma : Iridium 192 ++**, très utilisé et qui se présente sous forme de fils souples entourés d'une gaine de platine dont le diamètre est très petit (inframillimétrique). On va donc mettre des guides en matière plastique qui vont venir soit au contact soit dans la tumeur, et on fera passer les fils d'Iridium à l'intérieur de ces guides pour les positionner. Ils vont délivrer leur irradiation sur quelques heures ou quelques jours et vont ensuite être retirés.

Césium 137

Cobalt 60

★ **Emetteurs de rayons X : Iode 125 ++** : surtout utilisé pour le cancer de la prostate. Il est conçu sous forme de petits grains en titane de quelques millimètres de diamètre qui vont renfermer l'iode radioactif. Ces grains en titane vont pouvoir être implantés directement à l'intérieur de la masse tumorale de manière permanente, on ne va pas les retirer par la suite. L'iode 125 placé dans ces grains en titane va émettre des rayons X et Gama d'assez faible énergie qui vont donc traverser des faibles distances de tissu, d'où une irradiation extrêmement ciblée.

Palladium 103 également

→ Retenez qu'en curiethérapie les isotopes radioactifs principalement utilisés sont l'**Iridium 192** (émetteur de rayons Gamma) pour traiter le cancer du col de l'utérus ou le cancer du sein, ainsi que l'**iode 125** (principalement émetteur de RX, mais qui émet aussi des rayons gamma en pratique) très utilisé dans des petits grains en titane qui seront placés à l'intérieur du cancer de la prostate.

4) IRRADIATION CIBLEE ET PRESERVATION DES TISSUS SAINS

Objectifs de la RT :

- **Maximum** de dose délivrée à la tumeur
- **Minimum** de dose délivrée aux tissus sains environnants : l'irradiation des tissus sains entraîne les effets secondaires de la RT.

→ Le radiothérapeute va chercher un effet différentiel optimal tissus cancéreux / tissus sains : entre une bonne destruction/ irradiation du tissu cancéreux tout en préservant les tissus sains et donc en limitant leur irradiation.

Pour cela il va pouvoir utiliser **3 facteurs physiques** :

- Un **facteur spatial** dont l'objectif va être de délivrer les RI de la manière la plus focale possible.
- Un **facteur temporel** : le fractionnement de l'irradiation dans le temps permet aussi d'optimiser l'irradiation du tissu cancéreux tout en préservant les tissus sains qui vont pouvoir se réparer.
- **Association de la RT avec d'autres thérapeutiques anti-cancéreuses** (ex : chimiothérapie)

4.1) FACTEUR SPATIAL

Les **facteurs spatiaux** sont donc utilisés pour délivrer une irradiation la **plus ciblée** possible sur la tumeur.

Ils sont déterminés par :

- Le **type de radiations** utilisées
- La **géométrie du faisceau** de l'irradiation

A) TYPE DE RADIATIONS UTILISÉES

On va distinguer dans un premier temps les **rayonnements non particuliers** (qui n'ont ni masse ni charge) : ce sont les **photons X et gamma** qui sont des REM de haute énergie.

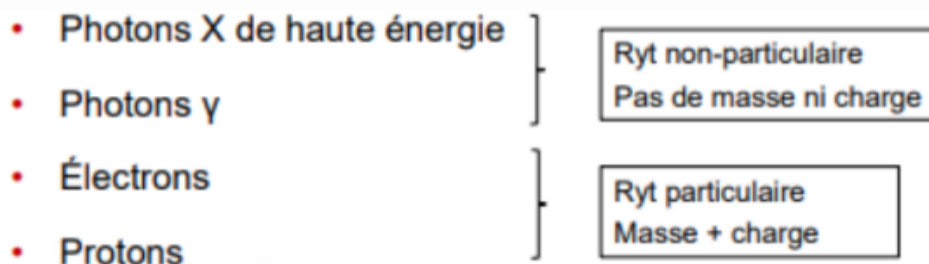
Ils ont la capacité de traverser les tissus en **profondeur**, ils sont assez pénétrants. Ils ne diffèrent pas par leur nature, car dans les 2 cas il s'agit de REM, mais ils diffèrent par leur **origine** (le noyau pour les gamma ou le cortège électronique de l'atome pour les RX), leur **énergie** (qui est généralement plus importante pour les photons gamma) et leur mode de production.

Les rayonnements particuliers ont une **masse**. Leur usage est moins fréquent que les REM, néanmoins ils sont quand même utilisés en RT.

On retrouve des particules chargées comme les **protons** ou les **électrons** qui vont être rapidement arrêtés dans les tissus humains de manière proportionnelle à leur charge électrique.

Ils sont **peu pénétrants** et vont vite déposer leur énergie dans les tissus.

Il y a aussi les **neutrons** qui sont des particules non chargées et donc qui vont avoir une pénétration beaucoup plus en profondeur des tissus. Ils ne sont quasiment pas utilisés aujourd'hui en RT.

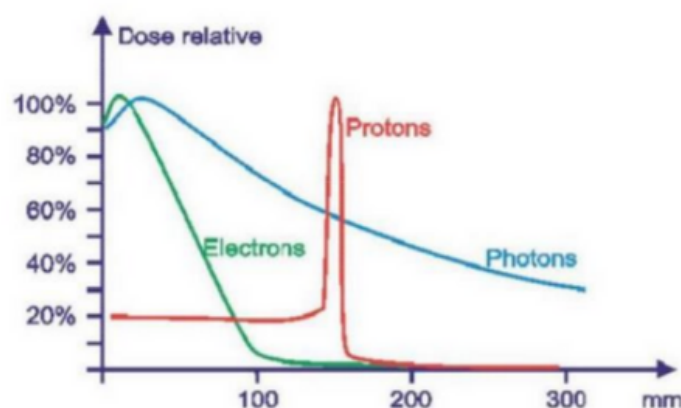


On voit ici les profils de dépôt d'énergie des différents rayonnements particulaires ou électromagnétiques en fonction de la profondeur du tissu traversé.

Les **électrons** vont déposer leur énergie dans les premiers cm de tissus car ce sont des rayonnements particuliers chargés.

A l'inverse, les **photons** (les REM), vont pouvoir aller beaucoup plus en profondeur des tissus pour déposer leur énergie.

Les **protons** eux ont une courbe de dépôt d'énergie très particulière avec un pic de dépôt d'énergie juste avant leur arrêt dans le tissu : c'est le **pic de Bragg** (on en reparlera plus tard).



LES PHOTONS :

Nous allons parler des photons et notamment des RX utilisés pour la RT externe. Nous allons moins parler des photons Gamma utilisés pour la RT interne vectorisée ou de type curiethérapie.

Les **RX** sont produits par des **accélérateurs linéaires**. Les photons X n'ont ni masse ni charge, ils vont traverser les tissus en présentant des interactions avec les électrons du cortège électronique des atomes qu'ils peuvent croiser ou non.

Cette interaction est liée au **hasard** de la rencontre : c'est donc un effet **probabiliste non obligatoire**. Lorsque le photon X rencontre un électron du cortège électronique, différentes interactions peuvent se faire :

- **Effet photo-électrique** : transfert total de l'énergie du photon vers un des électrons du cortège atomique électronique qui va être expulsé.
- **Effet Compton** : transfert partiel de l'énergie du photon incident à un électron du cortège des atomes.
- **Création de paire** : plus rare et ne nous intéresse pas vraiment

Donc les photons X ont des interactions non obligatoires avec les électrons de la matière, qui dépendent du hasard de la rencontre entre le photon et l'électron.

Les **photons** vont être atténués progressivement par la matière : le nombre de photons va diminuer en fonction de l'épaisseur de tissu traversé avec une décroissance de type exponentielle.

Leur trajet dépend de :

- μ (et aussi de leur énergie)
- De l'**intensité du faisceau** initial

On voit que si la plupart des photons X vont interagir avec les atomes dans les 1ers cm traversés, certains photons X individuels vont échapper très longtemps à toute interaction avec le tissu traversé et peuvent être très pénétrants et aller loin en profondeur des tissus. Il s'agit de photons qui « par hasard » ont traversé une profondeur très importante de tissus sans jamais rencontrer un électron auquel céder leur énergie.

Les photons X sont **pénétrants** avec un dépôt d'énergie qui peut se faire en profondeur, avec un trajet relativement **rectiligne** dans le tissu traversé.

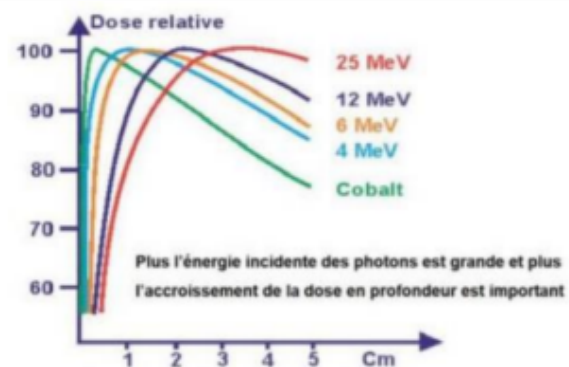
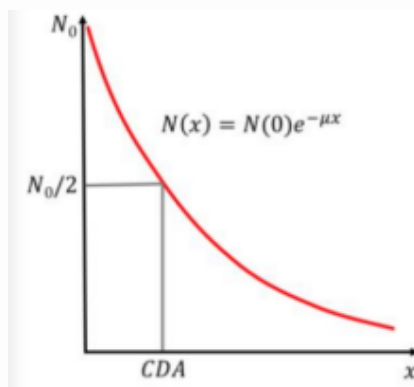
On voit sur le graphique la dose relative déposée dans le tissu en fonction de l'épaisseur de tissu traversé. A énergie égale, le **pouvoir de pénétration des photons X** est nettement supérieur à celui des électrons, ils vont aller plus loin en profondeur des tissus.

On remarque sur les courbes que plus l'énergie incidente des photons X est élevée, plus ils vont déposer leur énergie en profondeur.

Même s'ils vont aller très profonds dans les tissus, on a une dose d'énergie importante déposée dans les premiers cm.

A noter cependant que la zone **très superficielle** (les premiers mm de tissu traversé) est relativement épargnée, il y a très peu de dépôt de dose.

C'est expliqué par le fait que les **électrons secondaires** qui sont arrachés par le photon X incident dans les premiers mm de tissu sont projetés vers l'avant dans la même direction que les rayons X, donc vont déposer leur énergie cinétique et faire leur ionisation un peu plus en profondeur.



LES ELECTRONS

C'est un rayonnement **particulaire**.

Les électrons, comme les photons X, sont produits par des **accélérateurs linéaires**.

Par contre les interactions des électrons incidents avec la matière vont se faire plutôt par les forces **Coulombiennes** entre les électrons incidents et les électrons du tissu traversé (cortèges électroniques des atomes), ou bien par les **interactions coulombiennes** entre les électrons incidents et les protons des noyaux des tissus traversés.

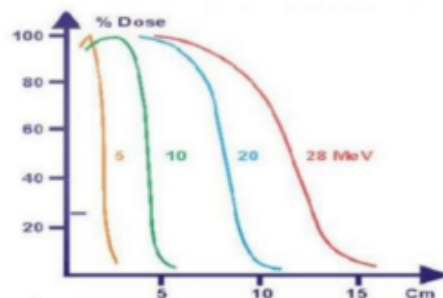
Ces interactions sont très différentes des photons car l'**interaction directe** (= choc frontal entre l'électron incident et l'électron ou le noyau du milieu traversé) est très rare. On a plutôt des interactions à distance par des forces coulombiennes attractives ou répulsives.

Il va y avoir par ces forces coulombiennes un **transfert de l'énergie** cinétique de l'électron incident aux électrons du milieu traversé et donc une ionisation des atomes, ou parfois émission de RX de freinage lorsqu'il y a une interaction coulombienne entre l'électron incident et les protons du noyau du tissu traversé.

Le **pouvoir de ralentissement augmente en fin de parcours** : plus l'électron ralenti, plus les interactions coulombiennes avec le milieu vont être nombreuses.

Contrairement aux photons, les électrons ne vont pas dépasser une profondeur de tissu définie à l'avance et connue.

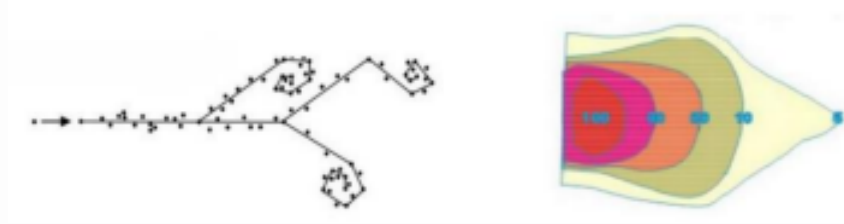
Cette profondeur dépend de l'énergie cinétique des électrons incidents.



Les électrons sont **peu pénétrants**, ils ont un transfert linéique d'énergie élevé (TLE) c'est-à-dire qu'ils vont très vite déposer leur énergie dans les tissus traversés, les tissus sus jacents prennent une dose pleine.

Il va y avoir une épaisseur maximale de pénétration, c'est-à-dire une épaisseur au-delà de laquelle les électrons ne pourront pas aller (c'est très différent des photons X).

Ils vont **perdre le maximum d'énergie en fin de parcours**. A énergie égale, les électrons sont beaucoup moins pénétrants que les photons, et du fait de leurs nombreuses interactions coulombiennes, vont avoir un trajet très sinueux.



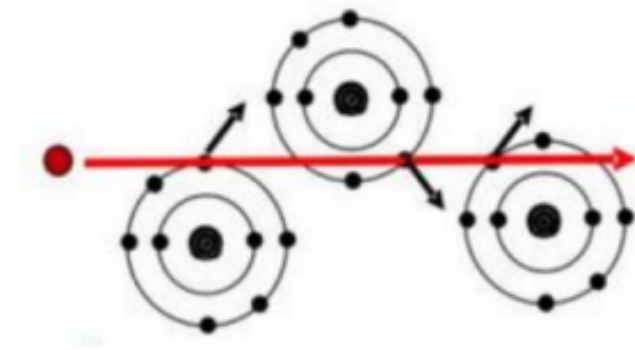
LES PROTONS

La **protonthérapie** : les protons sont produits et accélérés par un **Cyclotron**, qui est un équipement plus lourd et complexe à maîtriser que les accélérateurs linéaires.

Les protons sont des particules relativement lourdes et ont une charge positive.

Ils vont avoir de nombreuses interactions coulombiennes ++ avec les atomes des tissus traversés et il va y avoir de nombreuses ionisations ++ dans ces tissus.

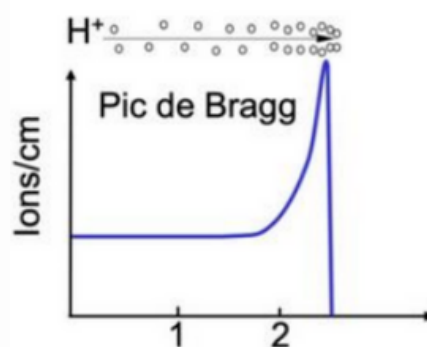
Le parcours du proton est relativement **rectiligne** car c'est une particule lourde.



Ce qui est intéressant, c'est que dans les premiers cm de tissu traversés, il va y avoir un dépôt de dose et donc un nombre d'ionisation relativement constant et plutôt modéré, tandis qu'en fin de parcours il va y avoir un **pouvoir d'arrêt très élevé** des protons, avec un pic de dépôt d'énergie et donc un pic d'ionisations juste avant l'arrêt du proton dans le tissu traversé.

→ C'est ce qu'on appelle le **pic de Bragg** ++

La profondeur de survenue du pic de Bragg est variable et dépend de l'énergie cinétique du proton. Si on connaît l'énergie cinétique du proton, on va pouvoir savoir où se situe le pic de Bragg et donc où se produit le **maximum d'ionisations** du tissu par le faisceau de protons incidents.



Les protons sont très **peu pénétrants**, ils vont assez vite s'arrêter dans les tissus car ils sont à la fois lourds et chargés électriquement.

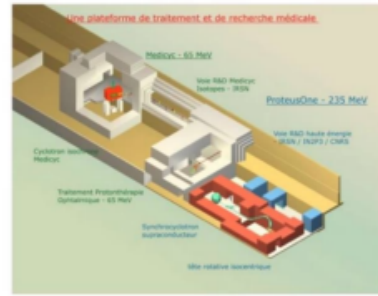
La masse du **proton** étant supérieure à celle de l'**électron**, il y a peu de déviations dans les tissus, la trajectoire est **rectiligne** donc on peut plus facilement anticiper où va se faire le dépôt d'énergie. La dose délivrée à la tumeur va être très importante au niveau du pic de Bragg avec de nombreuses ionisations et de nombreuses cassures double brin.

Il va y avoir une très forte **toxicité** pour les cellules tumorales situées au niveau du pic de Bragg.

Le dernier avantage est qu'il y a une faible dose délivrée aux tissus sains environnants : les tissus avant le pic reçoivent un certain dépôt de dose assez modéré, et les tissus situés juste derrière le pic sont **complètement épargnés**.

→ C'est l'intérêt de l'utilisation des protons quand on veut **cibler très précisément** la zone d'irradiation tout en préservant parfaitement les tissus situés juste derrière la tumeur.

Le premier prototype mondial de protonthérapie de haute énergie est installé à Nice depuis quelques années.



Récapitulatif des caractéristiques spatiales de l'irradiation externe en fonction des rayonnements incidents utilisés : (RT externe uniquement)

- **Rayonnements gamma** : photons produits par du **Cobalt 60** (élément naturel radioactif), avec une énergie relativement faible de 1,25 MeV, d'où des rayons gamma assez peu pénétrants : moins de 10cm. Ces rayons sont de moins en moins utilisés, on privilégie l'utilisation de RX pour la RT externe.

Cibles : **tête et cou, sein.**

- **Rayons X** : REM, photons mais produits par un accélérateur linéaire ce qui permet d'obtenir des RX de **haute énergie** : de 4 à 25 MeV. Ces RX étant plus énergétiques vont aller plus en profondeur dans les tissus : plusieurs dizaines de cm, donc sont utilisés pour irradier des tumeurs profondes, comme par exemple des tumeurs **abdominales** ou **thoraciques**.

- **Électrons** : particules chargées négativement produites également par des accélérateurs linéaires, avec une énergie cinétique variable : de 6 à 30 MeV. Plus ils sont énergétiques, plus ils vont aller en profondeur des tissus, mais ils ont quand même une limite assez précise : ils ne vont jamais au-delà de 10-15 cm de profondeur. La plupart du temps on utilise des électrons d'énergie assez modeste qui font toutes les ionisations dans les premiers cm de tissu traversés, d'où leur utilisation pour des tumeurs assez **superficielles** comme les **tumeurs cutanées**, ou devant un **organe critique**.

- **Protons** : particules avec une charge positive produites par un **cyclotron**, ils ont une énergie cinétique supérieure à 50 MeV, et ça peut aller beaucoup plus loin avec la protonthérapie de haute énergie. Typiquement les protons ont **beaucoup** d'interactions avec les tissus et sont peu pénétrants.

Ils sont arrêtés par 10-15cm de tissu.

Néanmoins, aujourd'hui avec la **protonthérapie de haute énergie** on peut aller faire des dépôts d'énergie beaucoup plus loin. La protonthérapie traditionnelle est utilisée pour les tumeurs superficielles (cutanée, œil, enfant), mais grâce à la protonthérapie de haute énergie on peut également l'utiliser pour des tumeurs cérébrales plus profondes.

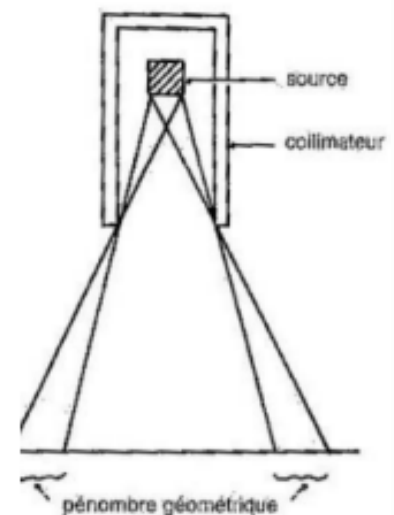
	Ry γ	Ry X	électrons	protons
<i>Nature</i>	Photons		Particules charge -	Particules charge +
<i>origine</i>	Élément naturel radioactif (Cobalt 60)	Accélérateurs linéaires		Cyclotron
<i>Energie</i>	1,25 MeV	4 à 25 MeV	6 à 30 MeV	>50 MeV
<i>Pénétration dans l'eau</i>	<10cm	Plusieurs dizaines de cm	<10-15cm	
<i>Cibles</i>	Tête et cou, sein <u>de - en - utilisé</u>	Tumeurs profondes (abdo, thorax)	Cibles superficielles devant un organe critique	Tumeurs superficielles : cutané, œil, enfant...

B) FACTEURS GEOMETRIQUES DE L'IRRADIATION

Faisceaux dirigeants

Importance de la **distance source-peau** : Plus on s'éloigne de la source, plus on a un étalement du faisceau, et donc plus l'intensité énergétique du faisceau diminue : elle va décroître comme l'inverse du carré de la distance avec la source, et ce même s'il n'y a pas du tout de tissu qui absorbe le rayonnement incident.

Problématique de pénombre au niveau des bords du faisceau divergent étalement



→ **IRRADIATION PEU HOMOGÈNE** : étalement du faisceau avec une irradiation très peu homogène qui dépend beaucoup de la distance des tissus irradiés avec la source d'émission des rayonnements.

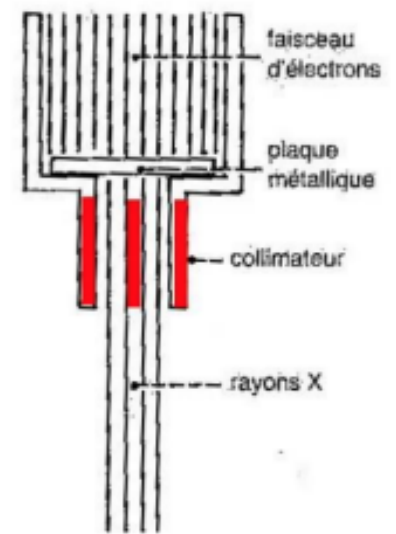
Faisceaux parallèles

On va privilégier ces faisceaux parallèles, avec lesquels on a une **grande homogénéité énergétique** et l'absence de pénombre, donc c'est plus précis.

Pour faire ces faisceaux parallèles, on va utiliser ce qu'on appelle des **collimateurs**, qui sont des fines lamelles de plomb. Celles-ci sont positionnées de manière parallèle au faisceau incident.

Si jamais un photon X n'est pas parallèle et qu'il est divergent, il va taper dans les collimateurs en plomb et va être atténué et supprimé.

Ne sortiront de ce collimateur que les faisceaux qui sont strictement parallèles aux lames du collimateur.

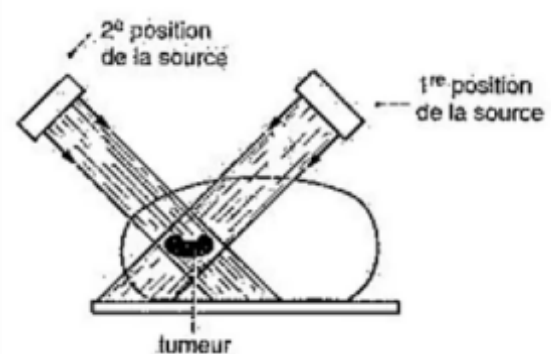


→ IRRADIATION HOMOGENE

Faisceaux convergents sous différents angles

Encore mieux que les faisceaux parallèles, on a les faisceaux convergents sous différents angles. C'est la technique d'irradiation « **conformationnelle** » la plus communément utilisée en RT. Dans ce type d'irradiation, on utilise toujours des **faisceaux parallèles** mais avec une rotation de la source autour du patient et autour de la tumeur.

Donc on va avoir des sources d'irradiations avec certes des faisceaux parallèles, mais selon 4 à 6 orientations différentes autour du patient.



Pour chacune de ces orientations, la forme du champ irradié est adaptée à la forme du volume tumoral grâce à des caches. L'intérêt est qu'on aura un dépôt de **dose maximisé** au niveau de la tumeur car chacune des orientations du faisceau va cibler la tumeur. Par contre, on aura un **étalement d'intensité des faisceaux** dans les tissus voisins et donc une diminution d'irradiation des tissus avoisinants la tumeur.

→ **Concentration de l'irradiation au niveau de la tumeur tout en limitant l'irradiation au niveau des tissus sains.**

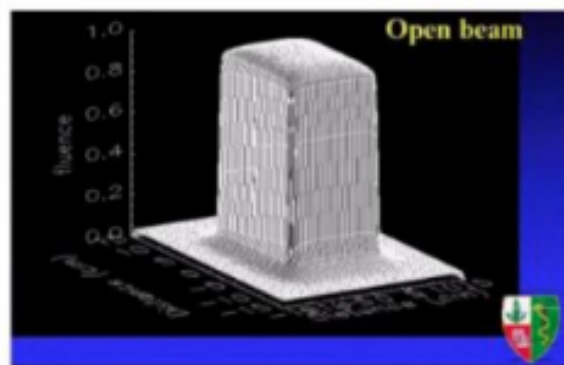
Faisceaux convergents sous différents angles avec modulation de débit de dose

C'est la **Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (IMRT)**.

Comme la RT conformationnelle, on utilise toujours des faisceaux convergents sous différents angles, mais cette fois avec une **modulation en cours de séance du débit de dose** ++ délivré par chacun des faisceaux convergents.

Ici on a le schéma de la **RT conformationnelle standard**, où on voit un des faisceaux convergent qui va avoir une variation spatiale de la dose (= la fluence) relativement homogène.

C'est un faisceau assez **large**, avec un dépôt de dose et une fluence relativement homogène.

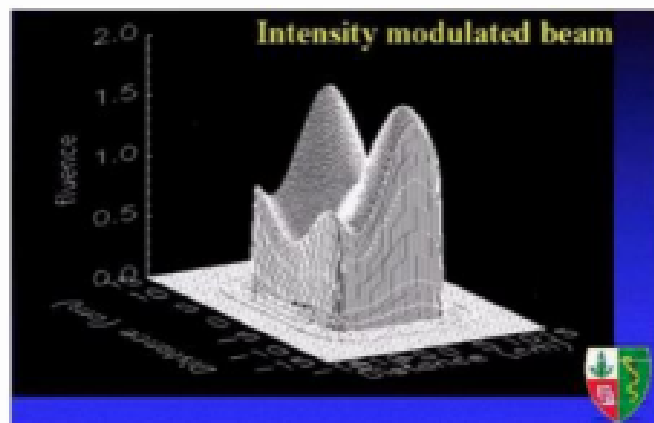


Radiothérapie
conformationnelle

Ici on a l'IMRT, on voit que la **fluence du faisceau** (= la variation spatiale volontaire de l'intensité du faisceau dans l'espace) va être adaptée à la forme de la tumeur.

La modulation du débit de dose délivré est assurée par un **collimateur multi-lames**.

On retrouve les collimateurs en plombs de tout à l'heure mais cette fois-ci plus nombreux avec des mouvements plus complexes en cours de séance de traitement pour adapter la répartition spatiale de la dose à la forme de la tumeur en fonction des différents angles d'irradiation.



IMRT

L'IMRT est une des techniques de RT les plus modernes et les **plus performantes** qu'on peut utiliser aujourd'hui. Elle nécessite de bien connaître la forme de la tumeur pour pouvoir adapter la forme des rayons incidents à celle-ci.

La première étape est donc de faire un **scanner** du patient pour bien délimiter les contours de la tumeur.

Ensuite, au moment de l'irradiation le faisceau incident va être modulé en fluence et en intensité par un collimateur multi-lames.

Il est constitué de multiples lames mobiles en **plomb** dont le mouvement se fait en continu d'avant en arrière et contrôlées par un ordinateur pour s'adapter à la forme de la tumeur.

Les variations de ces lames varient en cours d'irradiation pour permettre la modulation du flux de photons.

En effet, selon l'épaisseur des lames à traverser, on va diminuer plus ou moins l'intensité des photons incidents, et donc on va moduler la profondeur de pénétration de ces photons X pour les adapter à la localisation de la tumeur dans le tissu.

On voit ici un collimateur triangulaire, qui va selon sa position réguler et adapter le flux de photons à la distance de pénétration dans les tissus des photons X qu'on désire.

La radiothérapie stéréotaxique robotisée

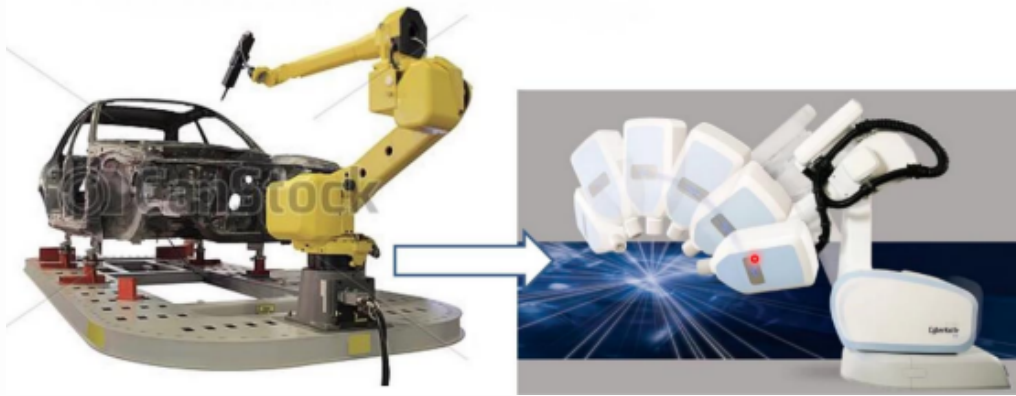
Il y a d'autres techniques d'irradiations de haute précision qui se sont développées récemment, notamment la **RT stéréotaxique robotisée = cyberknife = radiochirurgie**.

Ce sont de très **fins** faisceaux de photons convergents vers la lésion, qui permettent de délivrer une **très forte dose** de rayonnements à la tumeur tout en diminuant l'irradiation des tissus sains autour de la lésion, on reste sur la même idée de concentrer l'irradiation sur la tumeur.

Cette irradiation externe par de multiples mini faisceaux de radiations ionisantes **convergentes** va pouvoir agir sur des cibles de petit volume < 3 cm, souvent des lésions cérébrales.

Comme on doit être extrêmement précis dans l'irradiation de cette petite lésion, on va devoir immobiliser le patient avec un masque de contention, pour qu'il ne bouge pas d'une séance à l'autre.

Ce cyberknife possède un bras articulé, qui émet les microfaisceaux en direction de la tumeur et qui peut s'orienter dans toutes les directions de l'espace à **360°** autour du patient car une bonne mobilité, ce qui va permettre d'améliorer la **précision de l'irradiation**.



Le **Cyberknife = radiochirurgie** : appartient aux techniques de RT stéréotaxiques robotisées.

Le cyberknife est équipé de son propre accélérateur miniaturisé de 6 MV pour obtenir les photons X de haute énergie. Il est équipé d'un bras robotisé avec **6 axes de translation/rotation** possibles, ce qui lui donne beaucoup de libertés dans ces mouvements. Il peut prendre 1200 positions de traitement autour du patient, avec **1200 incidences différentes**. Il possède de multiples faisceaux de rayonnement convergents et de nombreux collimateurs possibles.

Cela permet d'irradier les tumeurs de petite taille avec une grande précision tout en préservant les tissus sains environnants. Ce cyberknife est guidé par l'imagerie médicale et par robotique pour pouvoir **corriger en temps réel** les éventuels mouvements du patient, comme par exemple les mouvements respiratoires. Il possède une précision millimétrique. Il est vraiment destiné à traiter des tumeurs avec des localisations **très complexes** et des organes à risques qu'il est compliqué de traiter avec une radiothérapie conformationnelle classique.

4.2) FACTEUR TEMPOREL

Afin de maximiser les dommages biologiques sur la tumeur tout en préservant les tissus sains, on va pouvoir faire du **fractionnement de l'irradiation dans le temps** ++, ce qui est essentiel car cela permet aux tissus sains de récupérer entre les différentes séances successives d'irradiation.

Paramètres :

- Dose D délivrée par séance
- Nombre N de séances
- Dose totale reçue = $D \times N$
- Intervalle de temps t entre deux séances
- Durée de traitement : $(N - 1) \times t$

On va délivrer une dose D par séance, sur un nombre N de séances \rightarrow dose totale reçue = $D \times N$. Les autres paramètres dont il faudra tenir compte sont l'intervalle de temps t entre 2 séances et la durée de traitement totale = $(N - 1) \times t$.

Ex : 2 Gray sur 30 séances : dose totale reçue = $2 \times 30 = 60$ Gray

30 séances avec un intervalle de 1 journée entre chaque séance : durée de traitement = $(30 - 1) \times 1 = 29$ jours

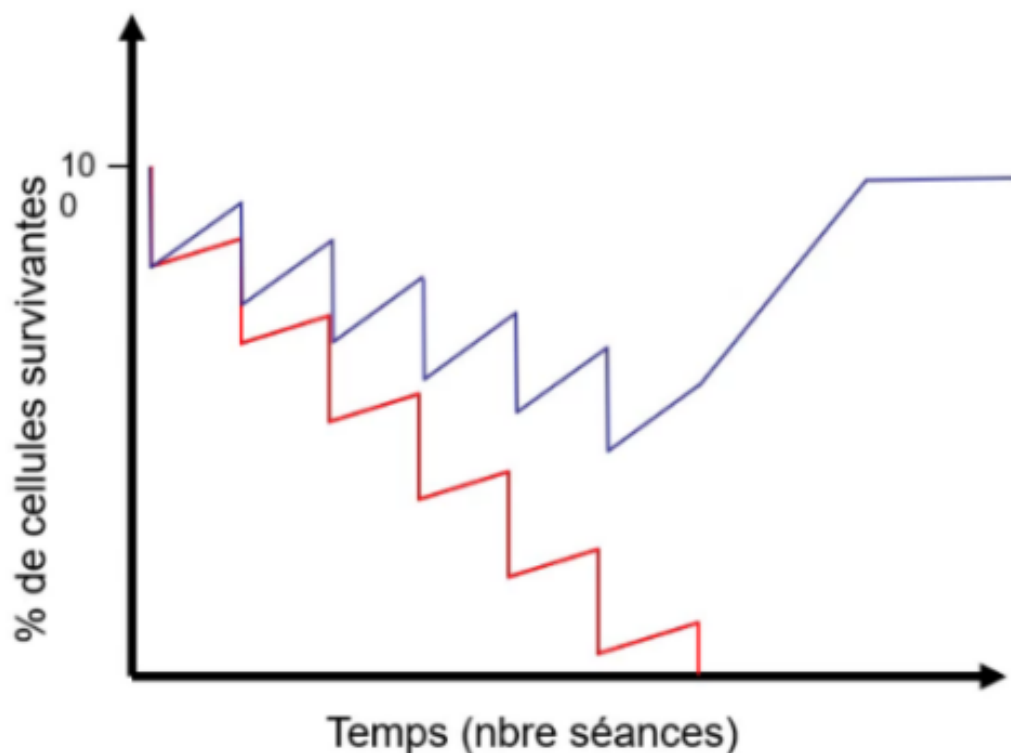
Intérêts : Majorer l'effet différentiel entre les tissus cancéreux et les tissus sains

Mécanismes :

- **Tissus sains** : restauration cellulaire et tissulaire entre 2 séances d'irradiation, ce qui leurs permettent de récupérer au niveau biologique.
- **Tumeur** : effet oxygène entre les séances, ce qui va permettre à la séance d'irradiation suivante d'être plus délétère sur la tumeur.

Restauration cellulaire : survient entre deux séances d'irradiation successives. Elle est **plus efficace pour les cellules saines que pour les cellules tumorales**, ce qui permet l'effet différentiel entre les deux types de cellules. Cette restauration meilleure des cellules saines est liée au fait qu'elles sont capables de réparer leurs lésions d'ADN **plus rapidement** que les cellules tumorales. Elles disposent d'enzymes de réparation de l'ADN beaucoup plus efficaces.

Restauration tissulaire : L'irradiation va entraîner une augmentation de l'activité mitotique des cellules saines survivantes plus importante que l'activation mitotiques des cellules tumorales, afin de repeupler le tissu détruit par la séance d'irradiation. **Cette repopulation est plus forte pour les tissus sains.**



On voit ici l'évolution du pourcentage de cellules survivantes en fonction du nombre de séances d'irradiation. Chaque marche correspond à une séance d'irradiation. La séance d'irradiation a un effet destructeur sur les cellules saines et tumorales de la **même ampleur**. Cependant, on a une restauration cellulaire qui est légèrement supérieure pour les cellules saines que pour les cellules tumorales. Au fur et à mesure des séances d'irradiation, on va creuser le différentiel entre les deux populations saines et tumorales, donc au bout d'un certain nombre de séances on va arriver à une destruction de la quasi totalité des cellules tumorales (en pratique c'est rarement la totalité), alors que la mort cellulaire du tissu sain est moins importante du fait de la récupération cellulaire et tissulaire. En fin de traitement, la population saine, va pouvoir entièrement récupérer et se restaurer.

Cependant, ce **fractionnement des séances d'irradiation** implique de délivrer une dose totale à la tumeur plus importante que si on n'avait pas fractionné l'irradiation. La **dose totale** est donc plus importante car on a une légère récupération tumorale entre 2 séances, mais c'est un mal pour un bien car à la fin de la séance on a créé ce différentiel qui permet de préserver partiellement les tissus sains.

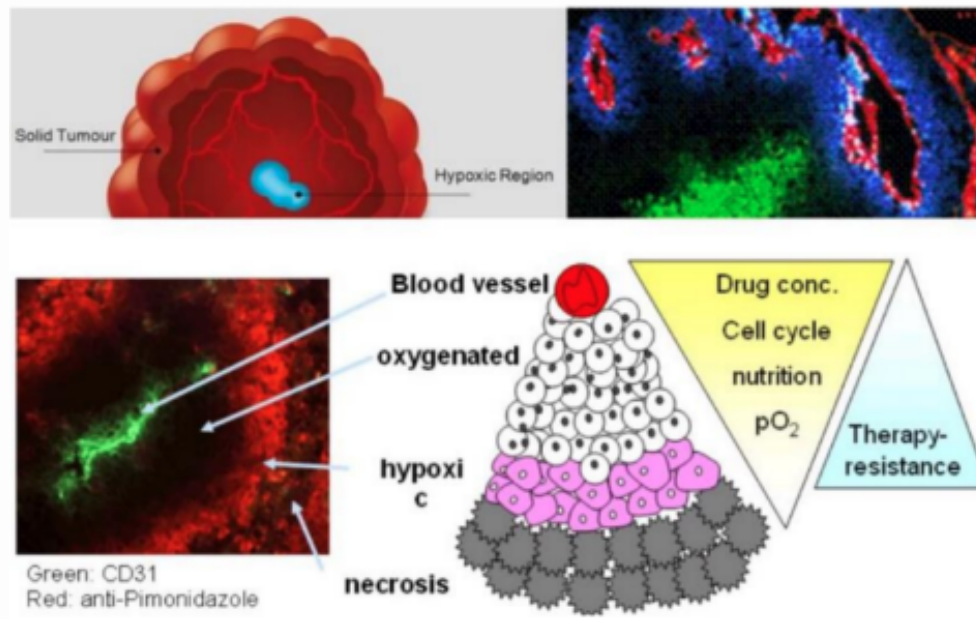
Effet oxygène : autre facteur lié au fractionnement des doses et qui va permettre d'augmenter l'effet destructeur sur la tumeur.

Quand on a une tumeur, généralement le vaisseau qui contient l'oxygène et les nutriments est situé au **centre de la tumeur**. Les cellules tumorales proches du vaisseau sont relativement bien oxygénées, et comme l'oxygène est **radiosensibilisant** elles sont plutôt radiosensibles.

A l'inverse, les cellules situées plus **loin du vaisseau vont être hypoxiques**, elles auront moins d'oxygène et seront donc plus radiorésistantes. Tout en distalité on a la nécrose, mais ça ne nous intéresse pas car les cellules sont mortes. Ce qui nous pose problème pour la RT c'est la zone mal oxygénée qui est très radiorésistante.

Le fait de faire plusieurs séances d'irradiations est très utile, car entre 2 séances d'irradiations on aura une mort des cellules tumorales les plus oxygénées qui sont au centre, ce qui permet une diminution du volume tumoral, un rapprochement des cellules hypoxiques du vaisseau qui deviennent alors oxygénées. Elles deviennent donc radio-sensibilisées pour la prochaine séance de RT.

→ **Entre deux séances d'irradiation, on a une ré-oxygénation des cellules hypoxiques du fait de la baisse du volume tumoral, donc une efficacité plus importante de la séance d'irradiation suivante.**



5) DOSIMÉTRIE EN RADIOTHÉRAPIE

La dosimétrie permet de définir et **mesurer les grandeurs liées à l'énergie déposée** par les RI dans les tissus soumis à la RT. L'objectif de la RT est de livrer une dose maximale à la tumeur et une dose minimale aux tissus.

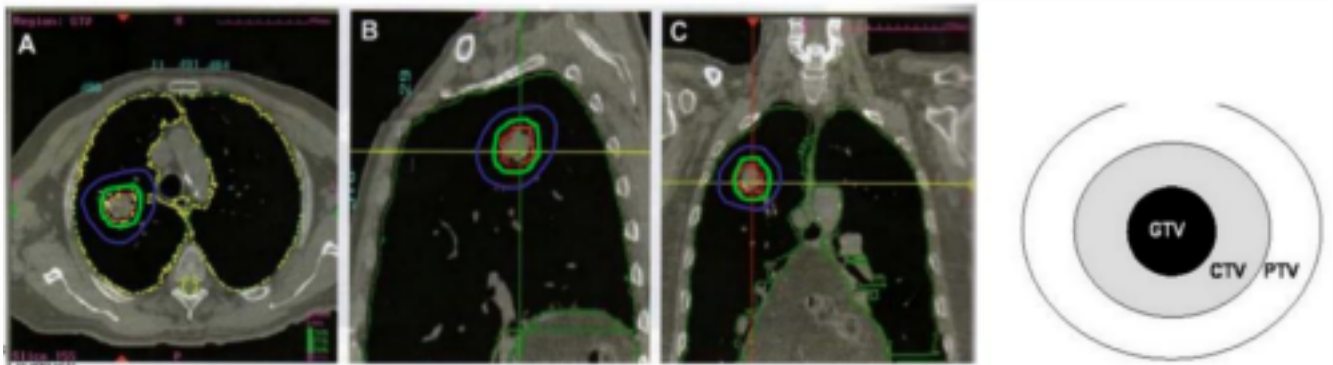
La dosimétrie va permettre de **contrôler l'exposition des tissus** à la fois par :

- Des mesures des doses délivrées : **dosage**
- La détermination du volume de la cible à traiter : **centrage** (scanner dosimétrique) La dosimétrie tient compte à la fois des caractéristiques du RI et du tissu cible, qui est plus ou moins radiosensible.

La dose absorbée par le tissu est exprimée en Joules/Kg, qui correspond également au Gray qui est l'unité du SI.

$$D = dE / dm : J. kg^{-1} = \text{Gray} : Gy (1Gy=100\text{rads})$$

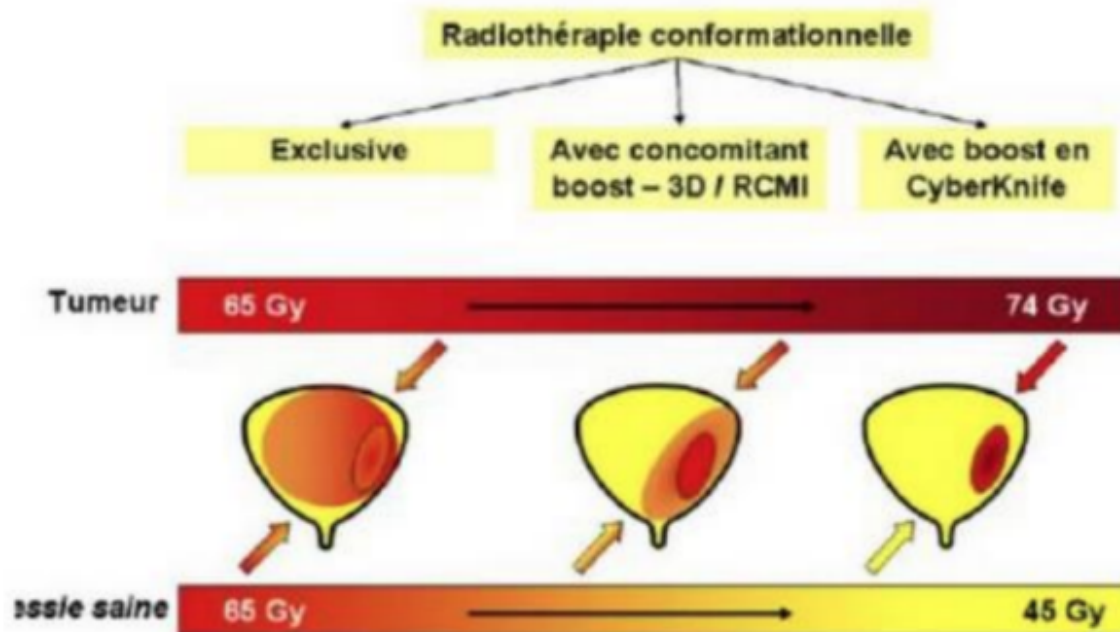
On va illustrer comment on détermine les différents volumes cibles d'irradiation avec les différentes dosimétries pour ces volumes cibles. Pour cela, on va faire un **contournage de la tumeur sur un scanner**. On a ici une coupe de scanner de poumon avec au milieu la tumeur en gris.



On va donc tracer différents contours pour déterminer les volumes :

- **Volume tumoral macroscopique = GTV = Growth Tumor Volume** : premier contour le plus interne (en rouge), il correspond aux **contours de la tumeur** tels qu'ils sont visibles sur l'imagerie scannographique. Le GTV va recevoir la plus forte dose d'irradiation.
- **Volume cible anatomoclinique = CTV = Clinical Target Volume** : contour plus périphérique (en vert), qui tient compte à la fois du **GTV** mais aussi d'une **marge** qui correspond à la possible extension infra-radiologique de la tumeur. Même si on voit une tumeur très centrale sur le scanner, on sait qu'il y a des cellules qui peuvent partir un peu plus loin et qui ne sont pas visibles sur le scanner. C'est pour ça qu'on élargit le contour en tenant compte d'une marge liée à cette extension tumorale infra-radiologique.
- **Volume prévisionnel d'irradiation = PTV = Planning Target Volume** : 3ème contour, le plus périphérique (en violet). Il va prendre en compte le **CTV**, et va encore ajouter une **marge de sécurité** pour tenir compte des **variations physiologiques liées au patient**, comme les mouvements respiratoires, particulièrement marqués sur les tumeurs du poumon. Il va aussi tenir compte de certaines incertitudes physiques sur le dépôt d'énergie des rayonnements incidents.

Ce schéma illustre les différentes techniques d'irradiations et la dose délivrée à une tumeur de la vessie tout en préservant les parois adjacentes saines de la vessie. On voit que si on passe d'une **radiothérapie conformationnelle standard** à une **IRMT**, et encore plus si on passe au **Cyberknife**, on va augmenter la dose délivrée à la tumeur de la vessie (Gray) tout en diminuant la dose reçue par les parois saines avoisinantes. On améliore donc la précision de l'irradiation grâce à l'IRMT par rapport à la RT conformationnelle exclusive, et encore plus grâce à une irradiation par cyberknife.



Le cours est enfin fini 🤔

Bravo à toi d'avoir survécu, je pense que la pause s'impose maintenant !

Et maintenant place aux dédis !!

Dédis à tous ceux qui étaient présents à la SDA, ça a été un plaisir de vous faire cours ! (et aussi à ceux qui la verront sur YouTube)

Dédis à nous, les K1 qui vont passer leurs épreuves pratiques dans 2 semaines 🤔

Dédis aux danseurs de l'extrême, à l'excellent Tutorat Niçois (grâce à qui j'ai réussi l'an dernier) et à toutes les personnes que j'ai rencontré et que je continue de rencontrer

Dédis à mes fillots (Elias, Eve, Margot, Emeline, Elisa et Céline) qui vont réussir parce que leurs 2 parrains croient en eux !!!

Pas dédis à Marine qui m'a carrément oublié dans ses dédis l'année dernière.