

FLASH - ETUDE PLURIDISCIPLINAIRE DES EFFETS DU DÉBIT DE DOSE SUR LA RADIOLYSE (36 mois)

Journée Master Projets du GDR Mi2B – 20/03/2025



MOTIVATIONS

DES TRAITEMENTS PROMETTEURS...

□ Une 1^{ère} publication en RT FLASH e- en 2014

RESEARCH ARTICLE | RADIATION TOXICITY

f t in  

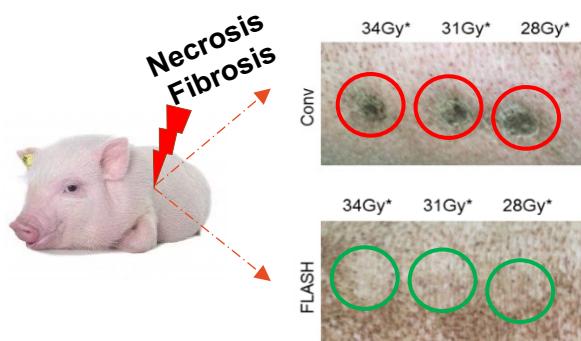
Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice

VINCENT FAUVAUDON, LAURA CAPLIER, VIRGINIE MONCEAU, FRÉDÉRIC POUZOULET, MANO SAYARATH, CHARLES FOUILLADE, MARIE-FRANCE POUPOIN, ISABEL BRITO,

PHILIPPE HUPE, JEAN BOURHIS, JANET HALL, JEAN-JACQUES FONTAINE, AND MARIE-CATHERINE VOZENIN

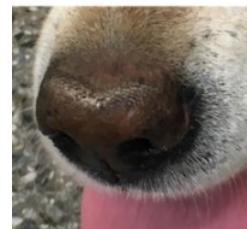
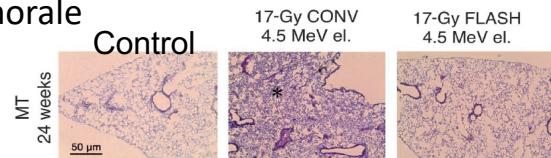
[Fewer](#) [Authors Info & Affiliations](#)

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE • 16 Jul 2014 • Vol 6, Issue 245 • p. 245re93 • DOI:10.1126/scitranslmed.3008973

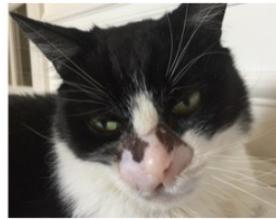


Vozenin et al. 2018
Rohrer-Bley et al. 2022

Protection pulmonaire contre la fibrose radio-induite
Aucune perte d'efficacité antitumorale



Konradsson et al. 2021
Velalopoulou et al. 2021



Vozenin et al. 2018

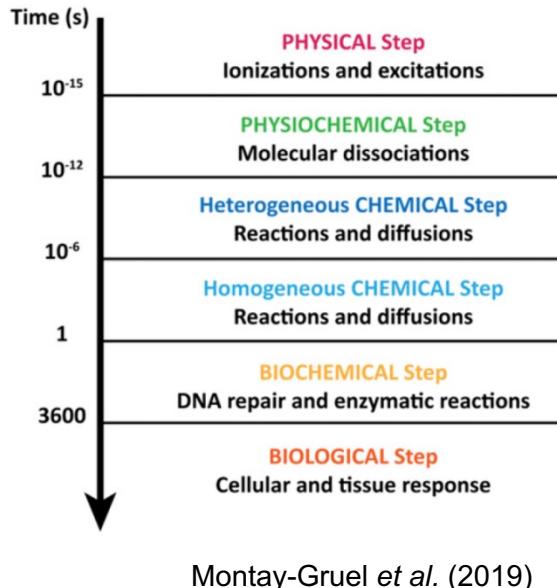


Bourhis et al. 2019

ET DES MÉCANISMES FONDAMENTAUX À EXPLIQUER...

Mieux comprendre les mécanismes fondamentaux en FLASH

Etudier le phénomène FLASH sur faisceaux d'ions en combinant des Ultra Hauts Débits de dose et des TEL élevés sur des regions très ciblées



- Dosimétrie et mise en oeuvre des faisceaux d'ions UHDR
- Comprendre les mécanismes chimiques
- Comprendre les mécanismes biologiques
- Développer des jumeaux numériques prédictifs innovants

Un projet PCSI FLASHMOD financé de 2021 à 2023 a permis de lancer plusieurs équipes sur la thématique

LES ÉQUIPES PLURIDISCIPLINAIRES

PHYSIQUE CHIMIE BIOLOGIE INFORMATIQUE

i
c
o Institut de
Cancérologie
de l'Ouest

unicancer PAYS DE LA LOIRE

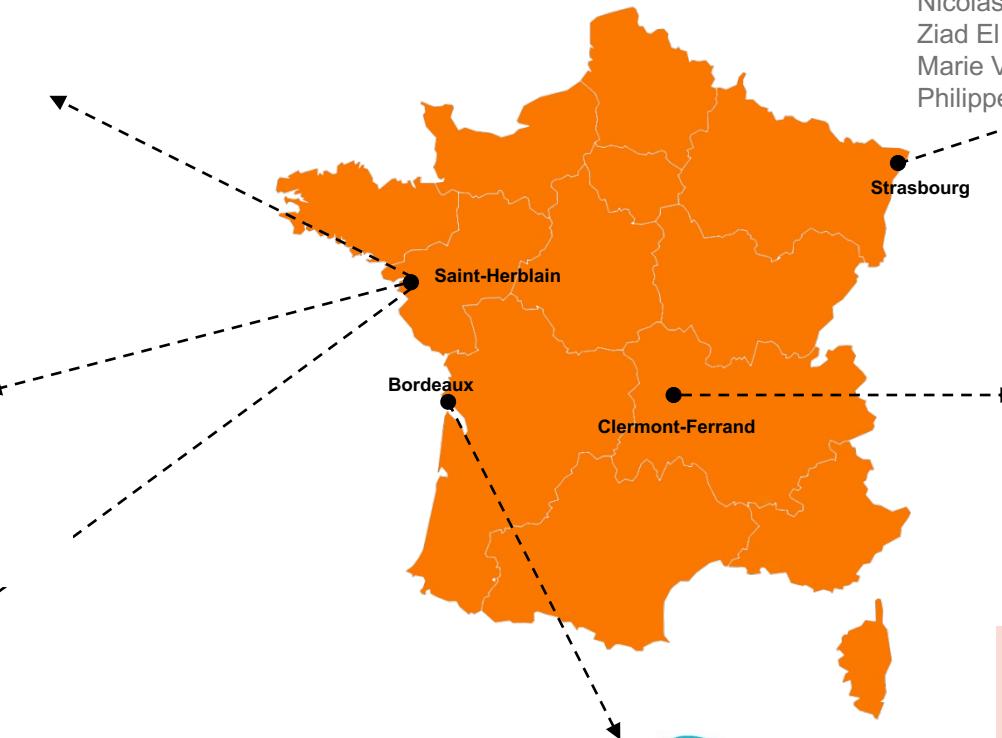
Grégoire Delpon, PhD (Subatech)
Sophie Chiavassa, PhD (Subatech)
Vincent Potiron, PhD (CNRS)
Stéphane Supiot, MD, PhD
Mathieu Chocry, PhD



Guillaume Blain, ingénieur
Sarra Terfas, doctorante
Noël Servagent, PhD
Vincent Métivier, PhD
Manon Evin, doctorante



Charbel Koumeir, PhD
Freddy Poirier, PhD
Ferid Haddad, PhD
Emeline Craff, PhD



Quentin Raffy, PhD
Catherine Galindo, PhD
Nicolas Arbor, PhD
Ziad El Bitar, PhD
Marie Vanstalle, PhD
Philippe Peaupardin



Lydia MAIGNE, PhD
Alexis Pereda, ingénieur
Daeun Kwon, doctorante

Hoang Tran, ingénieur
Sébastien Incerti, PhD



Collab.
Internationales:
CNAO (Italie) et QST
(Japon)



WP1 - CONTRÔLE QUALITÉ ET INSTRUMENTATION DES LIGNES
FAISCEAUX UHDR H^+ ET He^{2+}

WP2 - RADIOLYSE DE L'EAU EXPÉRIMENTALE

WP3 - IRRADIATIONS DE POPULATIONS DE CELLULES 2D

WP4 – JUMEAUX NUMÉRIQUES MULTI-ÉCHELLES



Contrôle qualité et instrumentation des lignes faisceaux UHDR H⁺ et He²⁺

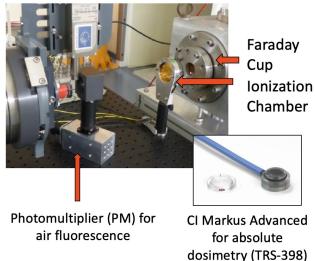
WP1

ARRONAX – CHARBEL KOUMEIR, FERID HADDAD, FREDDY POIRIER

SUBATECH – NOËL SERVAGENT, VINCENT MÉTIVIER

ICO – SOPHIE CHIAVASSA, GRÉGORY DELPON

IPHC – ZIAD EL BITAR, NICOLAS ARBOR, MARIE VANSTALLE, PHILIPPE PEAUPARDIN



ARRONAX

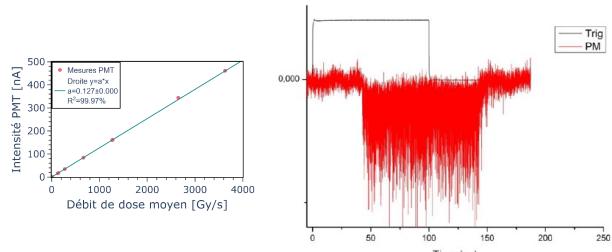
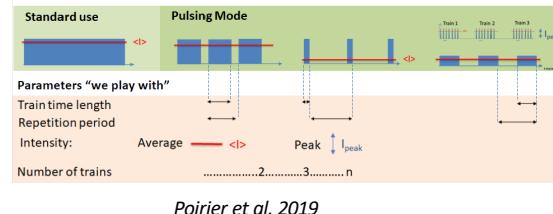


CYRCé

WP1 (ANNÉE 1)

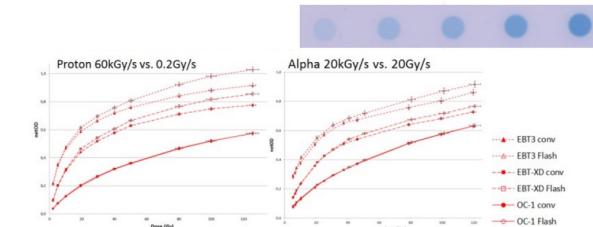
- **Faisceaux**
 - ARRONAX: H^+ (68 MeV) et He^{2+} (70 MeV) [0,1 Gy/s – 300 kGy/s]
 - CYRCé: H^+ (16 MeV – 25 MeV) [0,1 Gy/s – 1 kGy/s]
- **Monitoring des faisceaux**
 - Comparaison et évaluation des systèmes en développement
 - ARRONAX: PM & Fluorescence du diazote de l'air
 - CYRCé: détection CMOS et GaN
- **Adaptation des lignes pour les mesures de radiolyse**
- **Dosimétrie de référence**
 - Intercomparaison par film OC-1 à débit conventionnel et UHDR

Résultats précédents



Servagent et al. Proton beam flash online monitoring at Arronax Cyclotron. FRPT 2021

Moucharad Q et al. Upgrade of the flash beam monitoring system at ARRONAX cyclotron. FRPT 2022



Villoing, D et al (2022)

Evin et al. (2024), *Physica Medica*, 120, 103332.

WP2

RADIOLYSE EXPERIMENTALE

SUBATECH – GUILLAUME BLAIN, SARRA TERFAS

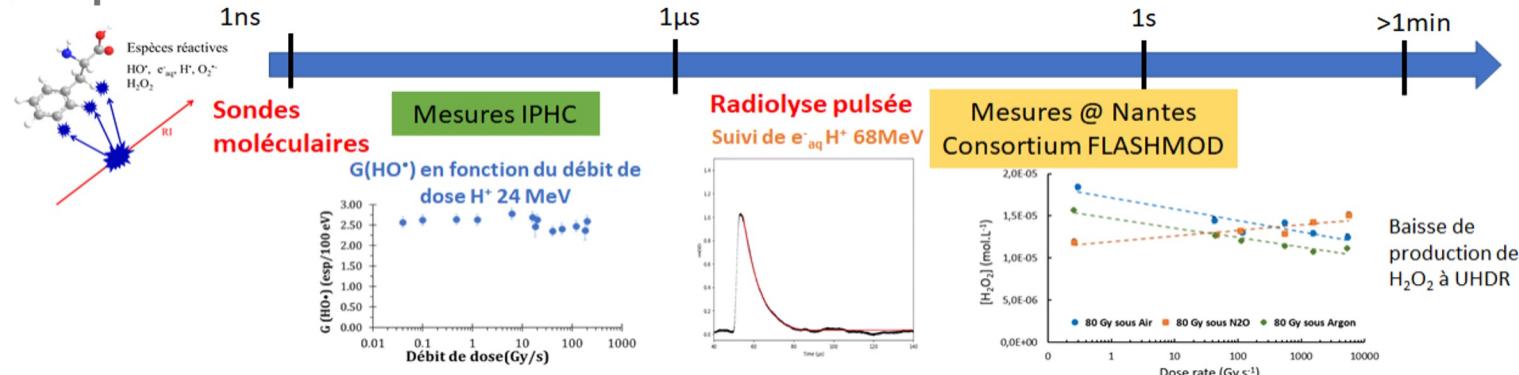
ARRONAX – EMELINE CRAFF

IPHC – QUENTIN RAFFY, CATHERINE GALINDO



WP2 (ANNÉE 1 À 3)

• Résultats précédents



• Prochains objectifs

- Faisceaux H⁺ (ARRONAX, CyrCé): Mesures de H₂O₂, e_{aq}, HO[•], O₂[•]/HO₂[•]
 - Débits de dose (0.2 Gy/s à 300 kGy/s)
 - Influence O₂, pH
 - Radiolyse de biomolécules
 - Différentes structures temporelles (pulsé/continu, temps inter pulse)
- Faisceaux He²⁺ (ARRONAX): Mesures de H₂O₂, e_{aq}, HO[•], O₂[•]/HO₂[•]
 - set-ups d'irradiations à adapter
 - Mêmes conditions
- Faisceaux CNAO, QST



IRRADIATIONS DE POPULATIONS DE CELLULES

ICO – VINCENT POTIRON, STÉPHANE SUPIOT, MATHIEU CHOCRY



WP3

WP3 (ANNÉE 1 À 3)

• Résultats précédents

- validation de la moindre toxicité de la protonthérapie et alphathérapie FLASH
- détermination des seuils de débit de dose
- preuve de diminution des dommages à l'ADN
- détermination des réponses transcriptionnelles, vasculaires et neuronales

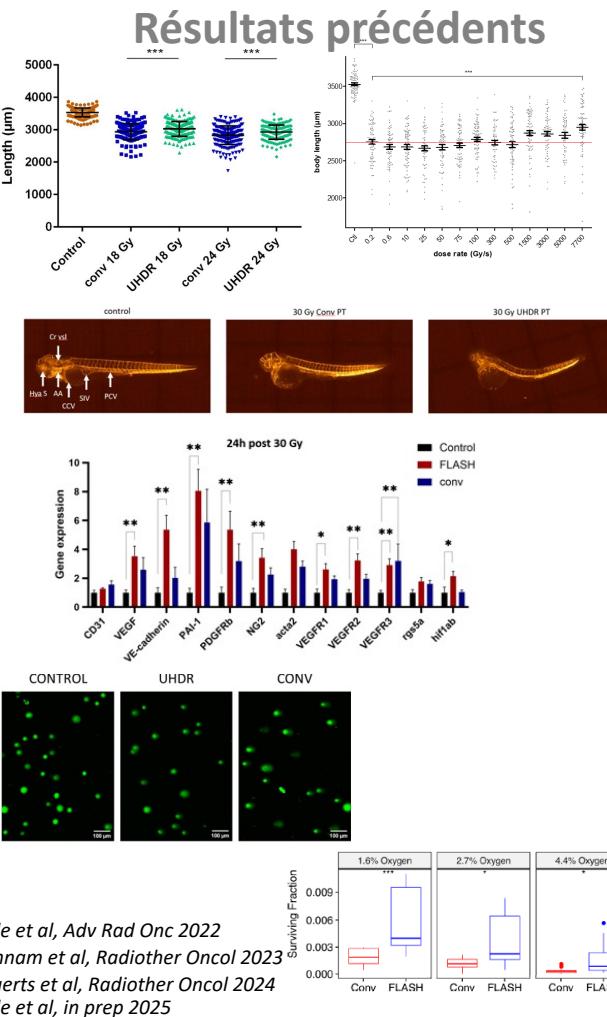
• Prochains objectifs

1. validation d'un modèle cellulaire *in vitro* (basé sur DU145, publié par Adrian et al 2020)

- accélération des expériences
- tests du débit de dose et structure faisceau
- tests des mécanismes indispensables au FLASH par inhibition spécifique

2. installation d'un microscope sous faisceau en temps réel (fonds propres)

- mesure des réponses ROS - pH par sonde fluorimétrique en temps réel
- mesure des dommages à l'ADN



JUMEAUX NUMÉRIQUES MULTI-ÉCHELLES

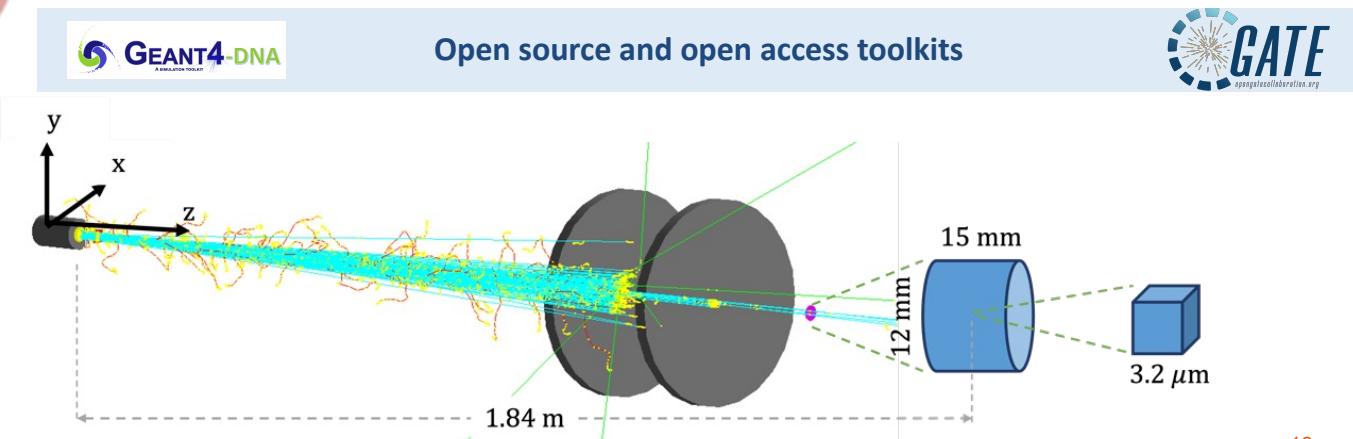
WP4

LPCA – LYDIA MAIGNE, ALEXIS PEREDA, DAEUN KWON

ICO – SOPHIE CHIAVASSA

LP2IB – HOANG TRAN, SÉBASTIEN INCERTI

IPHC – NICOLAS ARBOR



WP4 (ANNÉE 1 À 3)

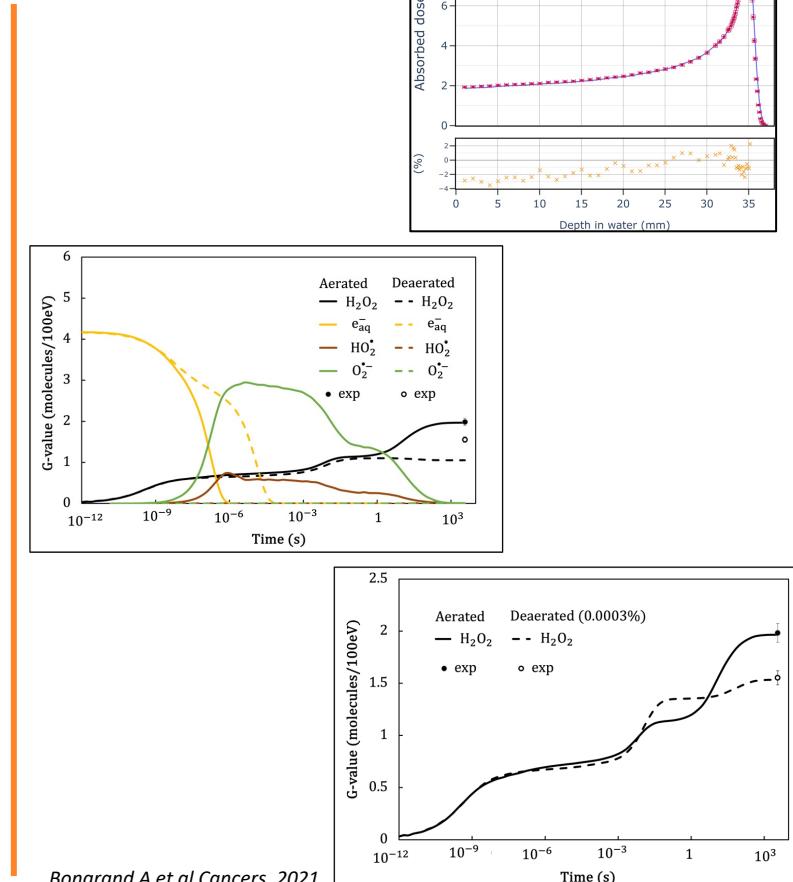
• Résultats précédents

- Simulation GATE10 de la ligne H^+ ARRONAX
- Simulations Geant4-DNA de la radiolyse de l'eau
 - en débit de dose conventionnel
 - à temps long
 - en fonction de O_2

• Prochains objectifs

- Simulation GATE10 des lignes He^{2+} et CYRCé
- Simulation Geant4-DNA de la radiolyse de l'eau (H^+ , He^{2+})
 - UHDR et différentes structures temporelles
 - jusqu'à des temps longs
 - en fonction de O_2
 - en fonction du pH
- Simulation des dommages biologiques
 - Modèles biophysiques
- Implémentation ChemistryActor dans GATE10

Résultats précédents



MP PLURIDISCIPLINAIRE

