

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

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

A decorative graphic element consisting of a thick red curved line starting from the top left and ending in a red circle containing the number 1.

1

MOTIVATIONS

DES TRAITEMENTS PROMETTEURS...

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

RESEARCH ARTICLE | RADIATION TOXICITY



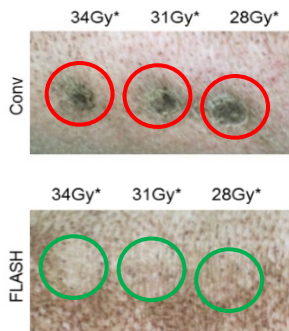
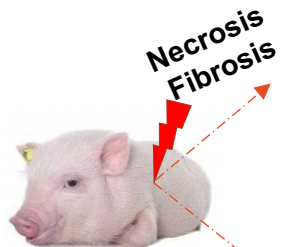
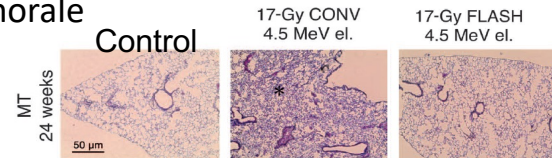
Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice

VINCENT FAVAUDON · LAURA CAPLIER · VIRGINIE MONCEAU · FRÉDÉRIC POZZOULET · MANDI SAYARATH · CHARLES FOULLADE · MARIE-FRANCE POUPON · ISABEL BRITO

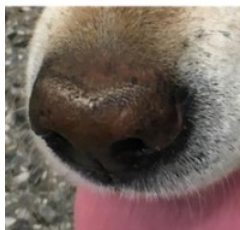
PHILIPPE HUPÉ · JEAN BOURHIS · JANET HALL · JEAN-JACQUES FONTAINE · AND MARIE-CATHERINE VOZENIN [fewer](#) [Authors Info & Affiliations](#)

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

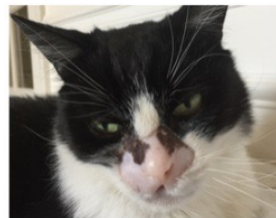
Protection pulmonaire contre la fibrose radio-induite
Aucune perte d'efficacité antitumorale



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



Konradsson et al. 2021
Velalopoulou et al. 2021



Vozenin et al. 2018

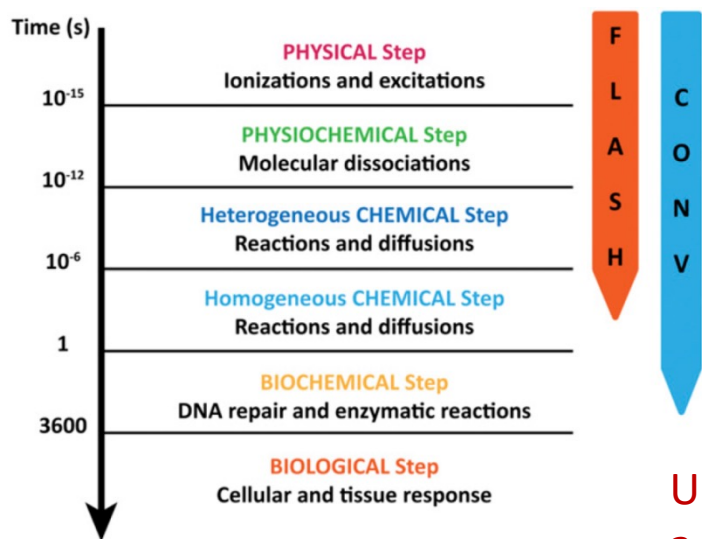


Bourhis et al. 2019

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



Montay-Gruel *et al.* (2019)

- 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



unicancer PAYS DE LA LOIRE

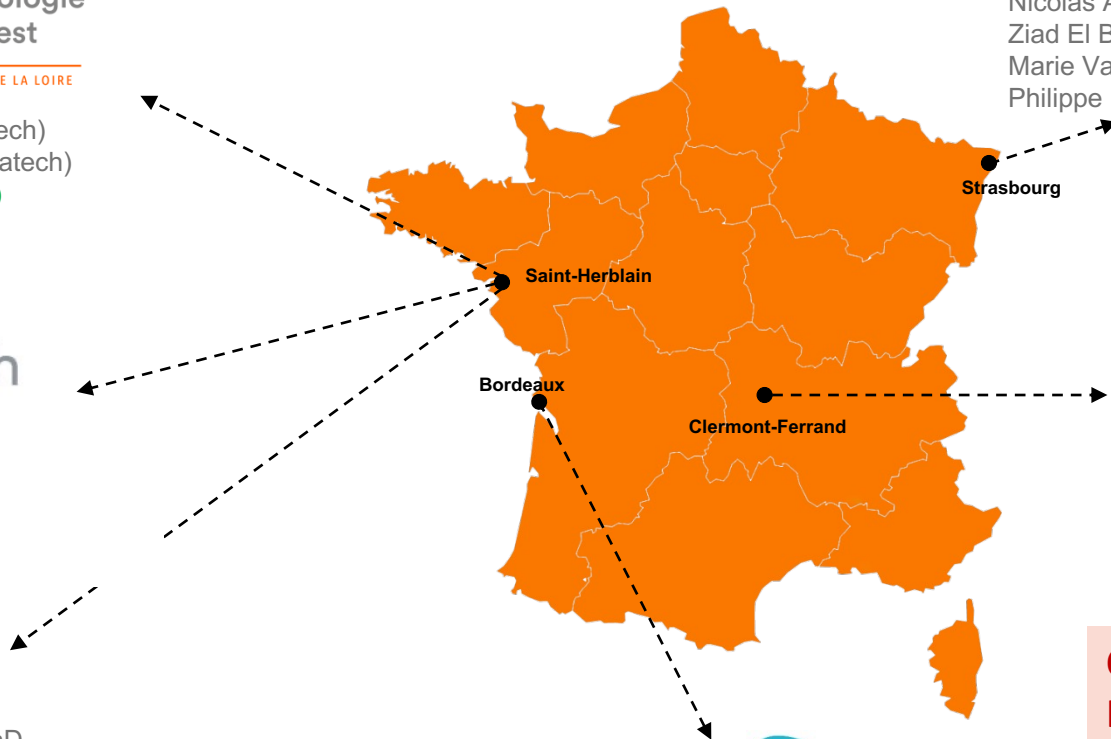
Grégory Delpon, PhD (Subatech)
Sophie Chiavassa, PhD (Subatech)
Vincent Potiron, PhD (CNRS)
Stéphane Supiot, MD, PhD
Mathieu Chocry, PhD



Guillaume Blain, ingénieur
Sarrah 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



Strasbourg

Saint-Herblain

Bordeaux

Clermont-Ferrand



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

1

CONTRÔLE QUALITÉ ET INSTRUMENTATION DES LIGNES FAISCEAUX UHDR H^+ ET HE^{2+}

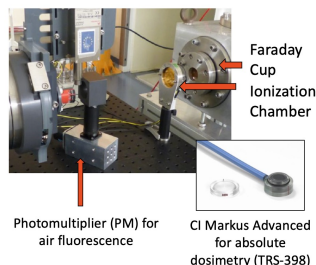
ARRONAX – CHARBEL KOUMEIR, FERID HADDAD, FREDDY POIRIER

SUBATECH – NOËL SERVAGENT, VINCENT MÉTIVIER

ICO – SOPHIE CHIAVASSA, GRÉGORIE DELPON

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

WP1



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

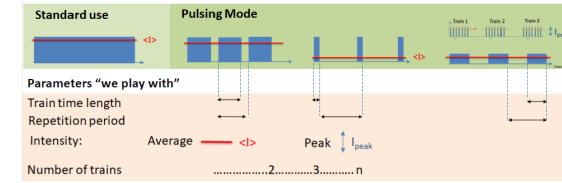
- Comparaison et évaluation des systèmes en développement
 - ARRONAX: PM & Fluorescence du diazote de l'air
 - CYRCé: détection CMOS et GaN

• Adaptation des lignes pour les mesures de radiolyse

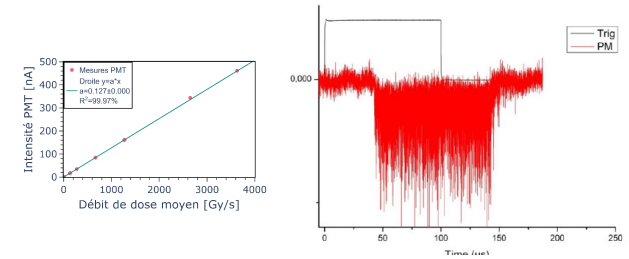
• Dosimétrie de référence

- Intercomparaison par film OC-1 à débit conventionnel et UHDR

Résultats précédents

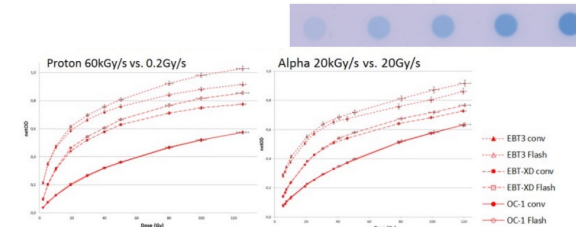


Poirier et al. 2019



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

Mouchard 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.

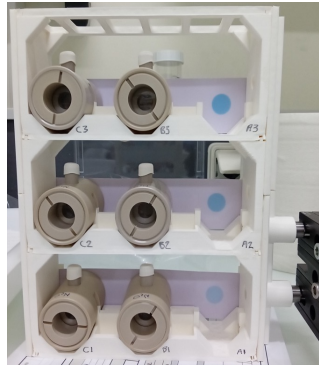
RADIOLYSE EXPERIMENTALE

SUBATECH – GUILLAUME BLAIN, SARRA TERFAS

ARRONAX – EMELINE CRAFF

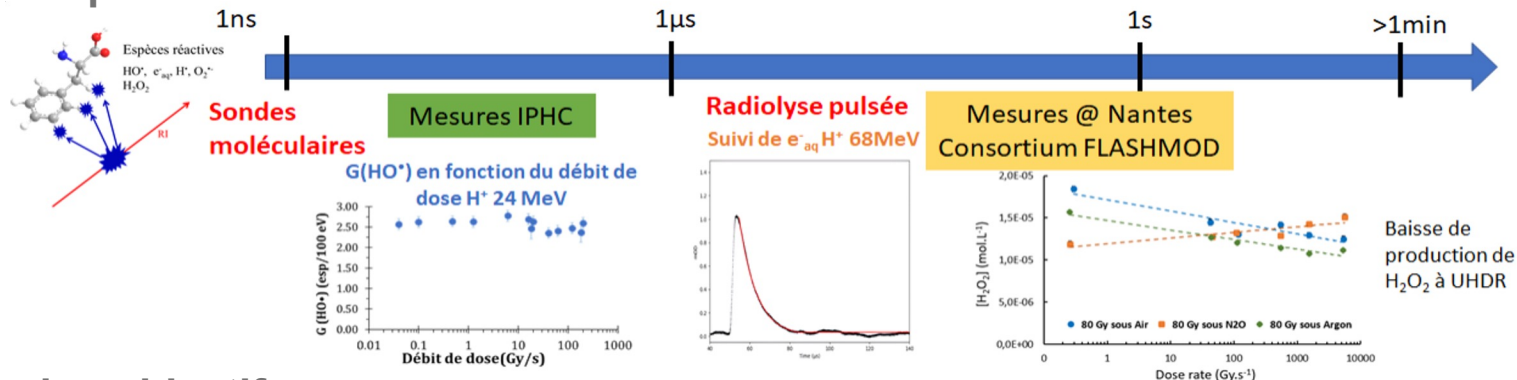
IPHC – QUENTIN RAFFY, CATHERINE GALINDO

WP2



WP2 (ANNÉE 1 À 3)

• Résultats précédents



• Prochains objectifs

- Faisceaux H^+ (ARRONAX, CyrCé): Mesures de H_2O_2 , e_{aq}^- , HO^\bullet , $\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HO}_2^\bullet$
 - Débits de dose (0.2 Gy/s à 300 kGy/s)
 - Influence O_2 , pH
 - Radiolyse de biomolécules
 - Différentes structures temporelles (pulsé/continu, temps inter pulse)
- Faisceaux He^{2+} (ARRONAX): Mesures de H_2O_2 , e_{aq}^- , HO^\bullet , $\text{O}_2^{\bullet-}/\text{HO}_2^\bullet$
 - set-ups d'irradiations à adapter
 - Mêmes conditions
- Faisceaux CNAO, QST

Fiegel et al FRPT 2022
Blain et al Radiat Res 2022



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

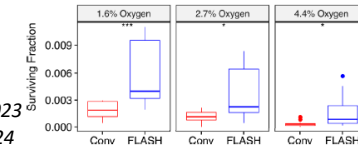
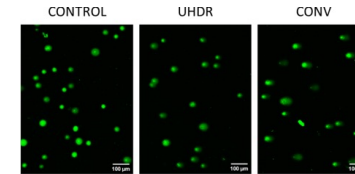
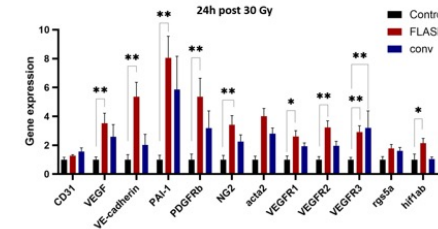
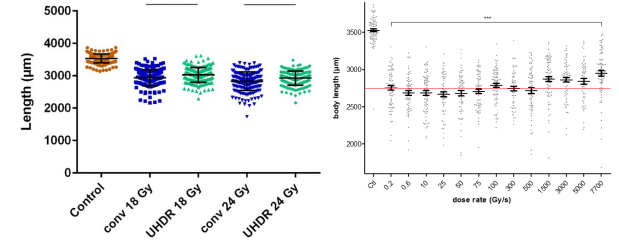
1. validation d'un modèle cellulaire *in vitro* (basé sur DU145, publié par Adrian et al 2020)

- 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

Résultats précédents



Saade et al, Adv Rad Onc 2022
 Ghannam et al, Radiother Oncol 2023
 Bogaerts et al, Radiother Oncol 2024
 Saade et al, in prep 2025

JUMEAUX NUMÉRIQUES MULTI-ÉCHELLES

LPCA – LYDIA MAIGNE, ALEXIS PEREDA, DAEUN KWON

ICO – SOPHIE CHIAVASSA

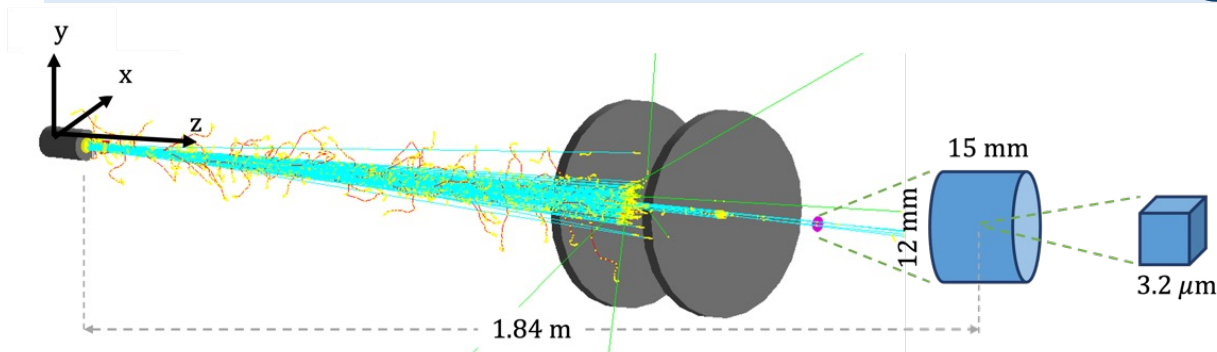
LP2IB – HOANG TRAN, SÉBASTIEN INCERTI

IPHC – NICOLAS ARBOR

WP4



Open source and open access toolkits



WP4 (ANNÉE 1 À 3)

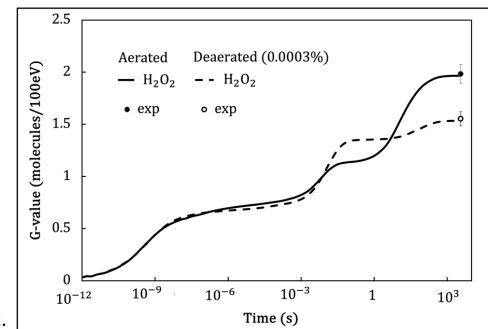
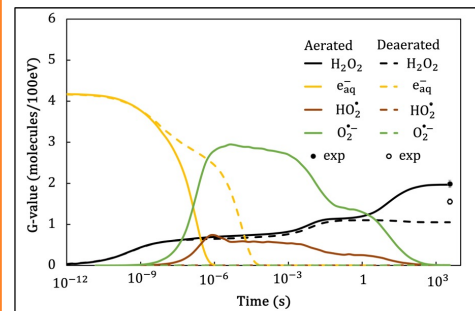
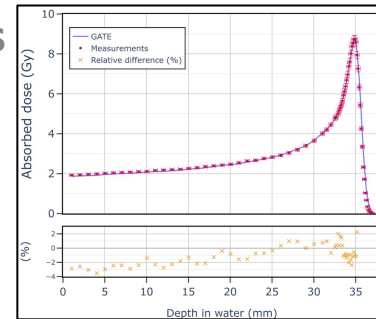
• Résultats précédents

- 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 O₂

• Prochains objectifs

- Simulation GATE10 des lignes He2⁺ et CYRCé
- Simulation Geant4-DNA de la radiolyse de l'eau (H⁺, He²⁺)
 - UHDR et différentes structures temporelles
 - jusqu'à des temps longs
 - en fonction de O₂
 - en fonction du pH
- Simulation des dommages biologiques
 - Modèles biophysiques
- Implémentation ChemistryActor dans GATE10

Résultats précédents



Bongrand A et al Cancers, 2021.

Fois et al. Med Phys 2024

MP PLURIDISCIPLINAIRE

