

# MP Hadronthérapie

GDR MI2B Workshop Master Projects

16 Mai 2025

S. Marcatili, C. Rodriguez-Lafrasse, J. Thariat, M. Vanstalle

# Incertitudes en Hadronthérapie

Du fait du dépôt de dose localisé, la hadronthérapie est particulièrement sensible aux incertitudes.

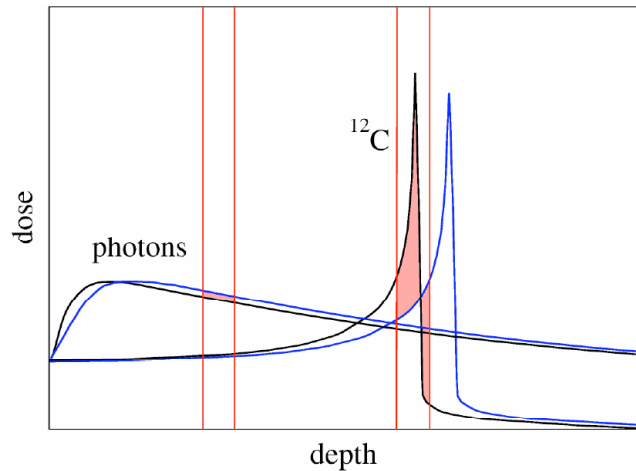


Fig. 12. For photon treatment, an error in target depth, indicated by two red lines at left, results in small dose error (red area). Whereas, for light ions, a similar error in range determination, shown in displaced Bragg peaks, would result in much more severe dose error as indicated by red areas (a big under-dose under the peak, and an overdose beyond the dose falloff region).

Chu W. T., Columbus-Ohio, ICRU-IAEA meeting, 18-20 March 20006

La principale conséquence est une administration conservative du traitement.

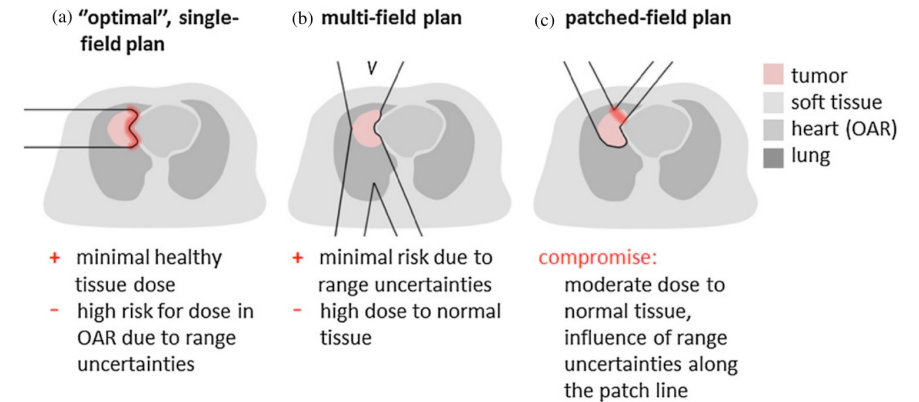


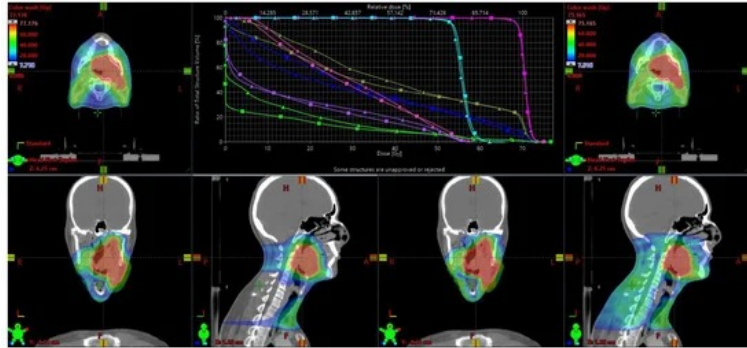
Figure 2. Different planning strategies for proton therapy and their potential sensitivity towards range uncertainties.

Knopf and Lomax 2013 Phys.Med.Biol. 58 R131

Nécessité de contrôler les incertitudes pour augmenter la précision et l'efficacité de traitements

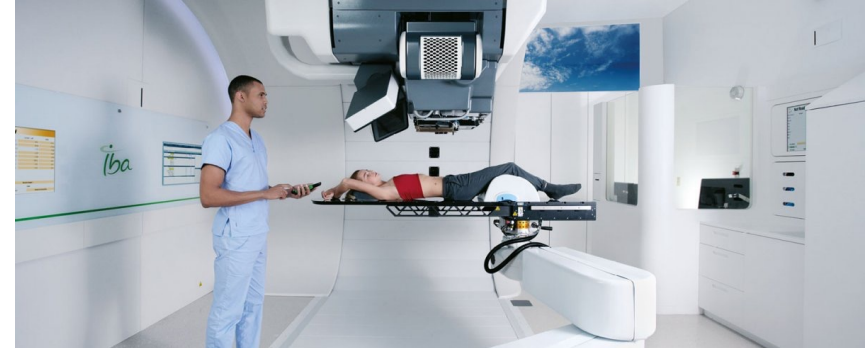
# Défis actuels en Hadronthérapie

## Planification du traitement



1. Modélisation des faisceaux  
⇒ *Caractérisation expérimentale (moniteurs)*
2. Anatomie du patient  
⇒ *conversion HU/pouvoirs d'arrêt*
3. Calcul de la dose  
⇒ *Dose physique (connaissances de sections efficaces)*  
⇒ *Dose biologique (modèle radiobiologique, radiolyse)*
4. Calibration de la dose  
⇒ *mesures de la dose/ débit de dose dans l'eau*

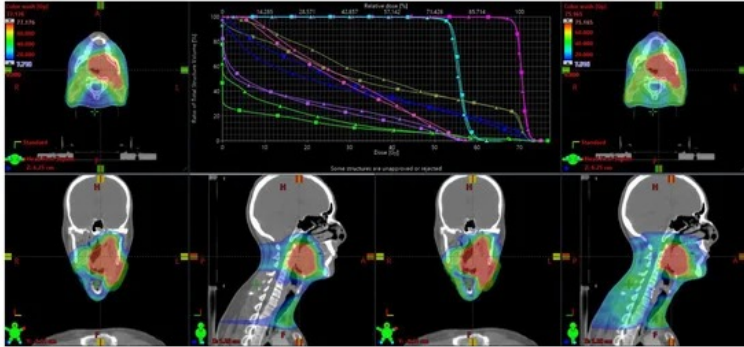
## Traitement



1. Monitoring des faisceaux  
⇒ *développement détecteurs*
2. Contrôle en ligne du parcours de l'hadron  
⇒ *développement détecteurs*  
⇒ *connaissances de sections efficaces*

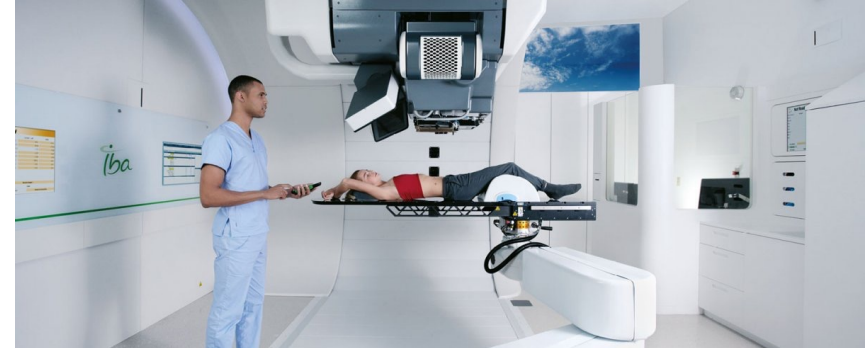
# Défis actuels en Hadronthérapie

## Planification du traitement



1. Modélisation des faisceaux  
⇒ *Caractérisation expérimentale (moniteurs)*
2. Anatomie du patient  
⇒ *conversion HU/pouvoirs d'arrêt*
3. Calcul de la dose  
⇒ *Dose physique (connaissances de sections efficaces)*  
⇒ *Dose biologique (modèle radiobiologique, radiolyse)*
4. Calibration de la dose  
⇒ *mesures de la dose/ débit de dose dans l'eau*

## Traitement



1. Monitoring des faisceaux  
⇒ *développement détecteurs*
2. Contrôle en ligne du parcours de l'hadron  
⇒ *développement détecteurs*  
⇒ *connaissances de sections efficaces*

### Objectif :

Données / modèles / détecteurs pour améliorer la précision de traitements d'hadronthérapie



# Communauté et plateformes d'irradiation

## Laboratoires IN2P3

(+ nombreuses collaborations hors IN2P3)



# Communauté et plateformes d'irradiation

## Laboratoires IN2P3

(+ nombreuses collaborations hors IN2P3)



## Plateformes (liste non exhaustive)



NB. Future plateforme d'irradiation BioAlto (MP radiothérapie innovantes)

# MP Hadronthérapie: coordination

Le 7 Mai la communauté s'est réunies pour discuter la structuration et la coordination du MP Hadronthérapie  
<https://indico.in2p3.fr/event/36344/>

Equipe de coordination multidisciplinaire et pluri-laboratoire (validée par vote en ligne) :

Sara Marcatili

LPSC Grenoble

Instrumentation

Claire Rodriguez-Lafrasse

IP2I Lyon

Radiobiologie

Juliette Thariat

LPCC Caen

Clinique

Marie Vanstalle

IPHC Strasbourg

Phénoménologie (sections efficaces)

# MP Hadronthérapie: structure

## **WP1**

Modélisation de la dose  
physique et de la réponse  
clinico-biologique

*Responsable:*  
*Juliette Thariat*

## **WP2**

Mesure données nucléaires et  
physico-chimiques

*Responsable:*  
*Marie Vanstalle*

## **WP3**

Contrôle de la délivrance des  
irradiations

*Responsable:*  
*Sara Marcatili*

## **WP4**

Mesures sur le vivant

*Responsable:*  
*Claire Rodriguez-Lafrasse*

# MP Hadronthérapie: structure

## WP1

Modélisation de la dose physique et de la réponse clinico-biologique

*Responsable:*  
*Juliette Thariat*

- NanOx dans GATE
- Moderato

## WP2

Mesure données nucléaires et physico-chimiques

*Responsable:*  
*Marie Vanstalle*

### *Mesures physiques*

- CLIMN
- FOOT

### *Radiochimie*

- Radiolyse

## WP3

Contrôle de la délivrance des irradiations

*Responsable:*  
*Sara Marcatili*

### *Contrôle en ligne*

- CLaRyS-S2C2
- TIARA
- Xemis2

### *Dosimétrie*

- Mesure du débit de dose
- Micro-dosimétrie

### *Monitoring faisceau*

- Diamant
- PEPITES
- Profileur
- Matrix

## WP4

Mesures sur le vivant

*Responsable:*  
*Claire Rodriguez-Lafrasse*

### *Radiosensibilisation*

- Inhibiteur KRAS

### *Radiobiologie multi-échelle*

- Projet RCM
- Moderato



## **WP1**

**Modélisation de la dose physique et de la réponse clinico-biologique**

# WP 1 : Prédiction de la dose biologique (NanOx) dans GATE

- NanOx :
  - NanOx est un modèle de prédiction de survie cellulaire et de dose biologique à partir des cartographies nanométriques et micrométriques des dépôts d'énergie et de distributions de radicaux libres. Il est plus souvent plus précis que 5 autres modèles (LEM I à IV et MKM) pour 3 lignées cellulaires (V79, HSG, CHO-K1) [Monini 2019 PHIRO].
  - Pertinence de l'utiliser avec GATE pour fournir des cartographies 3D avec GATE
  - Vers l'intégration dans un TPS : réflexion sur une version rapide et simple de NanOx pour une ouverture à la communauté scientifique et une intégration dans un TPS
- GATE :
  - Développement d'un BioDose Actor adapté à l'hadronthérapie avec des versions successives pour intégrer progressivement des améliorations (performances techniques et réalisme)

Projet transverse : MP "radiothérapies innovantes"

# WP 1 : Prédiction de la dose biologique (NanOx) dans GATE

- Deliverables

- Deliverable 1 : Biodose Actor
  - D1.1 : Première version de l'Actor dans GATE 9.4 et 10 (approximation "Kanai")
  - D1.2 : 2<sup>ème</sup> version améliorée en temps de calcul (optimisation des fins de parcours)
  - D1.3 : 3<sup>ème</sup> version avec prise en compte de la géométrie cellulaire
- Deliverable 2 : Rapport sur la préparation d'une version "open" de NanOx
  - D1.1 : Rapport sur une version rapide
  - D1.2 : Rapport sur une version "open"

- Financements

- "WP Radiobio" du projet PEPR "jumeaux numériques pour les radiothérapies innovantes" en cours d'évaluation
- Projet PCSI à soumettre en décembre 2025

- Personnes impliquées

- Labos IN2P3 : IP2I (M. Beuve, E. Testa), LPCA (L. Maigne, "IR GATE")
- Labos hors IN2P3 : CREATIS (J.M. Létang), LIRIS (H. Ladjal)

# WP 1: Modélisation Des Effets RAdiobiologiques in ViTrO (MODERATO)



## Modélisation Des Effets RAdiobiologiques in ViTrO (MODERATO), IJCLab, Pôle Santé

**Objectif long terme:** Développer un ou des modèles biophysiques permettant de faire le lien entre l'échelle subcellulaire (dommages à l'ADN, modèles types GEANT4, et l'échelle du tissu et de la tumeur (avec des cellules dans un environnement.

**Objectif à 3-4 ans: modèles à l'échelle de la cellule, jusqu'à la tumeur.**

Actuellement, le modèle le plus utilisé pour évaluer l'effet d'une irradiation sur des populations cellulaires est le modèle linéaire-quadratique, qui prédit la fraction de survie. Les deux paramètres de ce modèle sont évalués à partir d'expériences de "clonogenic assay" où une très faible quantité de cellules est utilisée: les interactions entre les cellules sont absentes (cellule tumorale-cellule tumorale mais également cellule tumorale-cellule normale), les effets de la migration cellulaire ne sont pas pris en compte, il n'y a pas de dépendance temporelle.

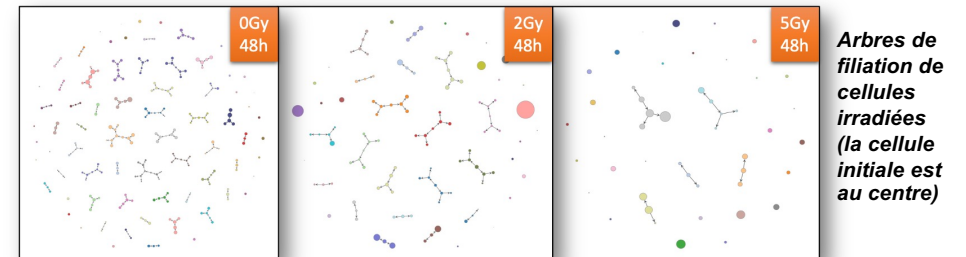
WP4

- Mise en oeuvre d'expériences (*mesure sur le vivant, WP4*): Différentes densités initiales (populations), milieux (hypoxie), types d'irradiation (X, protons etc), cocultures cellules tumorales/normales, culture en 2D/sphéroïdes en 3D.
- Acquisition de données de suivi d'évolution de populations cellulaires et de cellules individuelles (vidéomicroscopie) après irradiation.
- Traitement de données (images de fluorescence) et développement de logiciels de detection et de tracking.
- Développement de modèles mathématiques simples de l'effet d'irradiations sur des populations de cellules et des cellules individuelles (*Modélisation de la dose physique et de la réponse clinico-biologique, WP1*)

### Rattachement:

**WP1** Modélisation de la dose physique et de la réponse clinico-biologique

**WP4** Mesures sur le vivant



# WP 1: Modélisation Des Effets RAdiobiologiques in ViTrO (MODERATO)



## Modélisation Des Effets RAdiobiologiques in ViTrO (MODERATO)

### Livrables à 3-4 ans:

- De nouveaux résultats expérimentaux de suivi de cellules individuelles et de population irradiées, en 2D et en 3D, dans différents milieux (hypoxie ou non)
- De nouveaux modèles mathématiques et biophysiques d'évolution de cellules individuelles et de population irradiées, en 2D et en 3D
- Développement de logiciels d'analyse d'images (détection de cellules ou de noyaux fluorescents), de tracking etc..

### Financements prévus:

MITI (obtenu), GEFLUC, PhysiCancer etc

### Laboratoire:

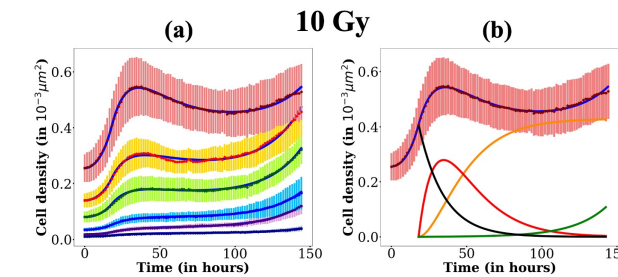
IJCLab (Pôle Santé)

### Personnes impliquées IJCLab:

S. Plaszczynski, C. Deroulers, C. Crepin, L. Ridou, O. Seksek, M. Badoual (+2 doctorants actuellement)

### Collaborations hors IN2P3:

- TIMC, Grenoble
- ISMO, Paris Saclay



Résultats expérimentaux et modèle, suivi de populations irradiées.

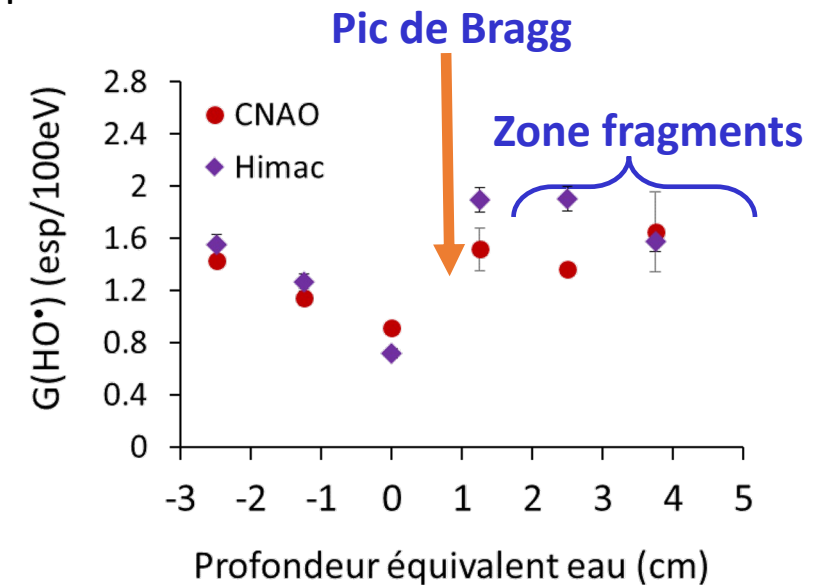
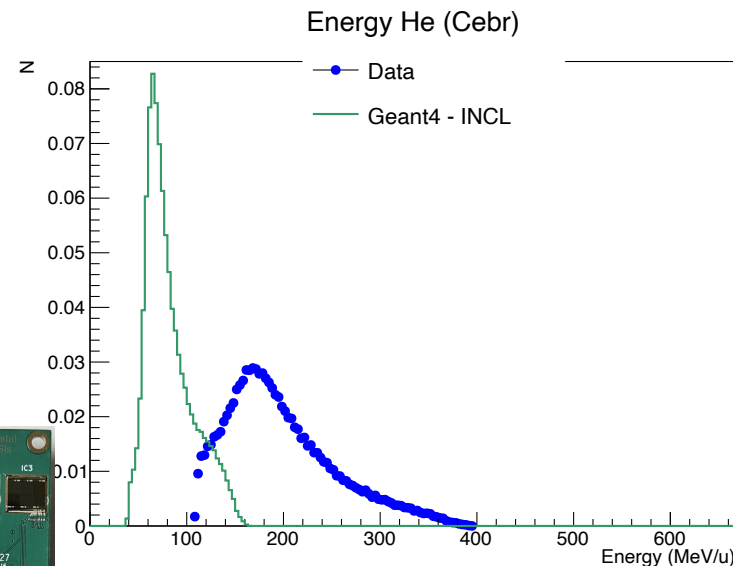
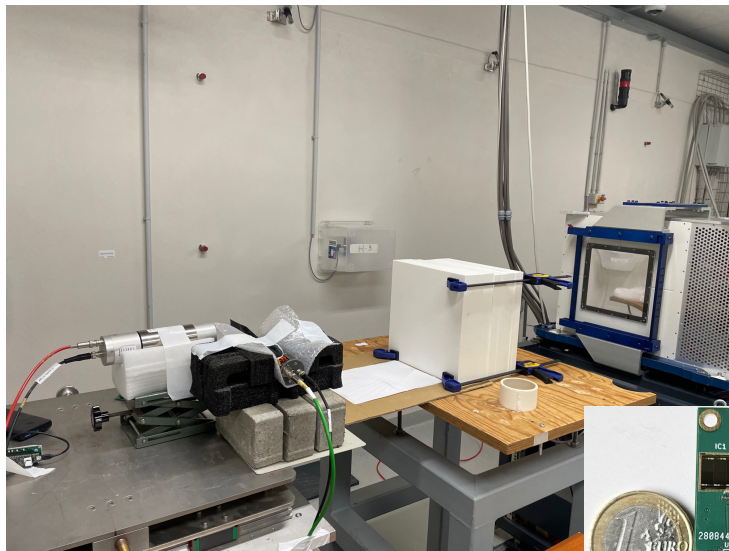


**WP2**

**Mesure données nucléaires et physico-chimiques**

## ► Objectifs scientifiques et techniques :

- \* Mesures des particules secondaires (chargées & neutres) produites dans des cibles épaisses pour la hadronthérapie et la radioprotection spatiale (DeSIs, IPHC)
- \* Mesures des rendements de produits de radiolyse engendrés par les particules secondaires (Radiochimie, IPHC)
- \* But final : implémentation des données mesurées dans Geant4-DNA/Geant4



Rendements HO• mesurés en fin de parcours d'ions C de 400 MeV/u, sur les synchrotrons de CNAO et du Himac

# WP2 : Projet CLINM (Cross-sections of Light Ion and Neutron Measurements)



## ► Personnel permanent in2p3

- \* **DeSIS** : Nicolas ARBOR, Séverine CHEFSON, Christian FINCK, Stéphane HIGUERET, Thé-Duc LE, Marie VANSTALLE
- \* **Radiochimie** : Catherine GALINDO, Philippe Peaupardin, Quentin RAFFY

## ► Personnel non-permanent

- \* **DeSIS** : Lévana GESSON (post-doctorante - ANR), Giovanna REZENDE (doctorante – CNES-ANR)
- \* **Radiochimie** : Aurélia ARNONE (doctorante – Unistra)

## ► Financements

- \* In2p3 FOOT-Xn (2020-2024) – 40 kEuros
- \* ANR PRC (2024-2028) 410 kEuros
- \* CNES (2024-2027) – demi-financement de thèse doctorale

## ► Collaborations

- \* CNAO (accord cadre in2p3-CNAO)
- \* CNES (doctorat de G. Rezende)
- \* QST – Himac (Moc Radiochimie)

## ► Livrables à 3-4 ans

- \* Mesures physiques et chimiques sous faisceau de  $^4\text{He}$  et  $^{12}\text{C}$  + validation de Geant4-DNA/Geant4 (2025-2028)
- \* Développement de l'algorithme DINO (*Deep learning Intelligence for Nuclear reactions*) - 2026
- \* Mesures neutrons avec l'alphaBeast au CNAO (2026)
- \* Mesures à plus hautes énergies (FAIR – 2028)

## Groupe Radiochimie IPHC, Strasbourg

**Défi : Déterminer les mécanismes de radiolyse de biomolécules**

### Echelle moléculaire

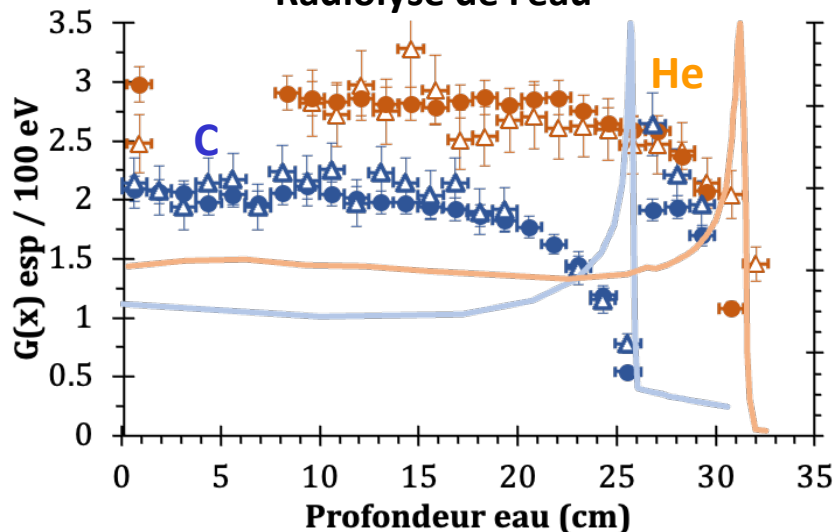
**Effets de TEL** (ions / RX et  $e^-$ )

Effets du débit de dose (dd) (Implication MP Flash)

Effet de l'oxygène

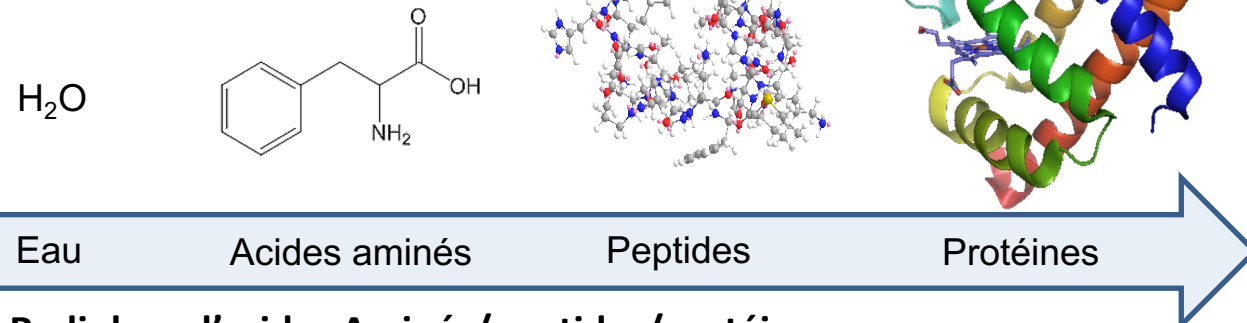
**Simulations, avec IPHC - DeSIs**

### Radiolyse de l'eau

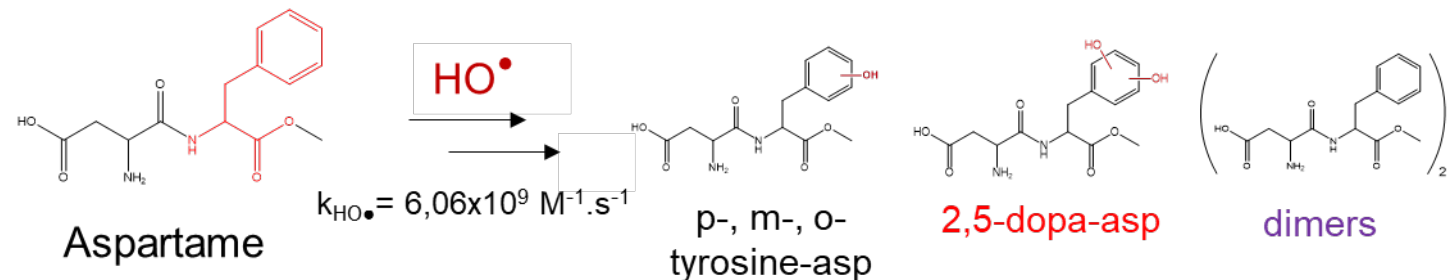


Rendements de  $\text{HO}^\bullet$  et  $e^-_{\text{aq}}$  le long de la trace d'ions C et He

### Etude expérimentale systématique



### Radiolyse d'acides Aminés/peptides/protéines



- Détermination des rendements normalisés par  $G(\text{HO}^\bullet)$   
→ indépendant effet sur la radiolyse de l'eau du TEL ou DD
- Identification et quantification produits spécifiques haut TEL et/ou haut débit de dose
- Mécanismes de formation

## ► Membres thématique

IT : Catherine GALINDO (IR), Philippe Peaupardin (IR)

Ens. C. : Rémi Barillon (Pr), Nicolas Arbor (MCF)

Quentin RAFFY (MCF), porteur projet

Doctorants : Antoine Danvin (Univ. Stras. 2020-23)

Aurélia ARNONE (Univ. Stras. , 2022-25)

Séverine Chefson (Univ. Stras. 2020-25)

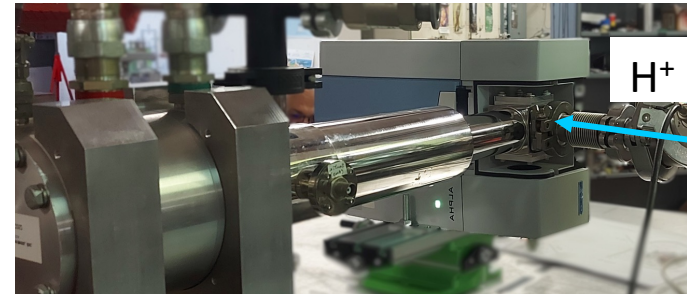
## ► Financements récents:

- \* ANR PRC (2024-2028) 410 kEuros

## ► Collaborations

- \* Aerial-CRT, Illkirch (Laboratoire Commun IPHC)
- \* Icube, UMR 7357, Strasbourg
- \* IBMP (Institut de Biologie moléculaire des plantes, Strasbourg)
- \* Icans (Institut de cancérologie Strasbourg Europe)
- \* CNAO, Pavie, Italie (accord cadre in2p3-CNAO)
- \* QST – Himac, Chiba, Japon (Moc Radiochimie)

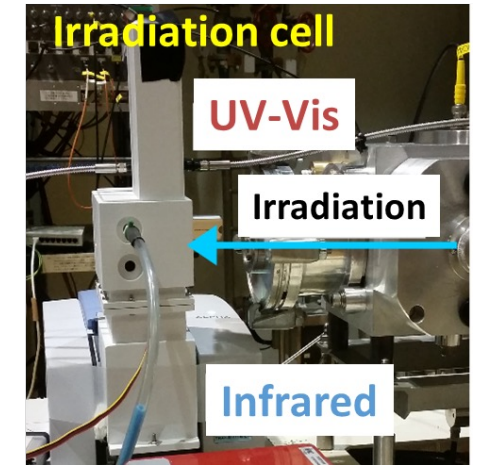
## ► Développements technologiques



**Cryostat en ligne**

Irradiations 26 K

Protéines, polymères



**Cellule d'irradiation**

## ► Livrables à 3-4 ans

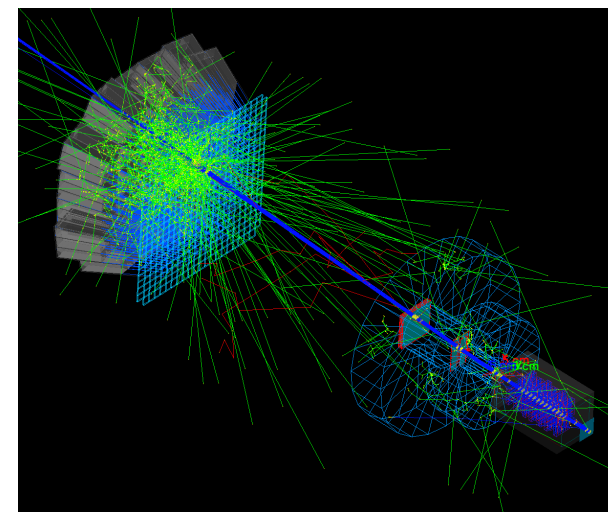
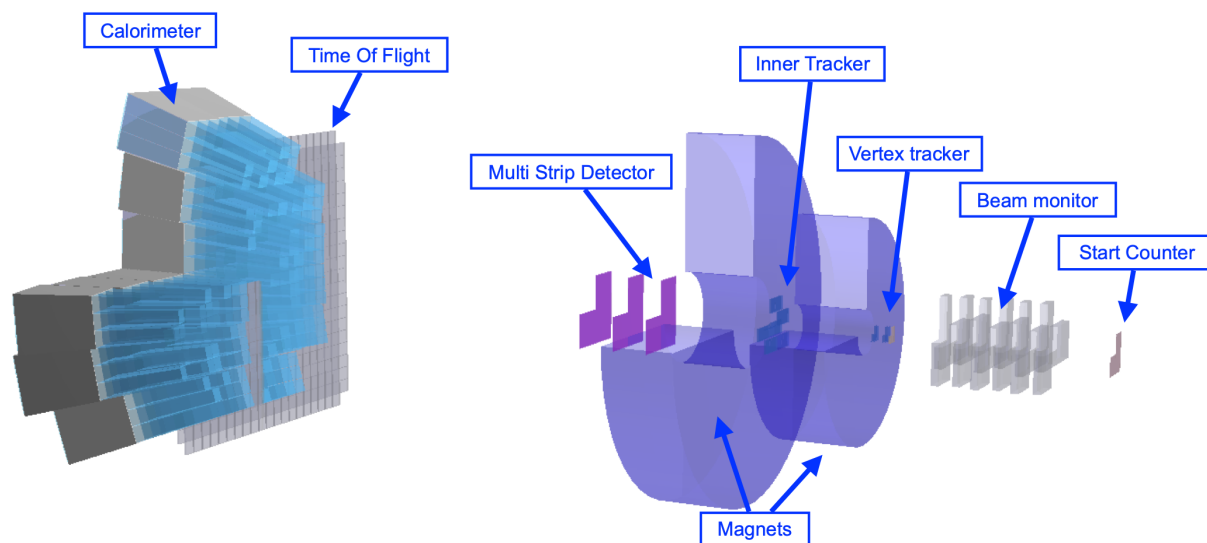
Suivi spectro IR et UV en ligne

- \* Rendements  $\text{HO}^\bullet$ ,  $\text{e}^-_{\text{aq}}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  He 230 MeV/u
- \* Mécanisme de formation 2,5-DOPA et dimères phénylalanine et aspartame.
- \* Eléments de mécanisme radiolyse protéine entière.
- \* Rendements de production espèces radiolyse de l'eau et biomolécules zone fragments C et He.
- \* Effet débit de dose et  $\text{O}_2$  sur radiolyse biomolécules protéiques par des ions.

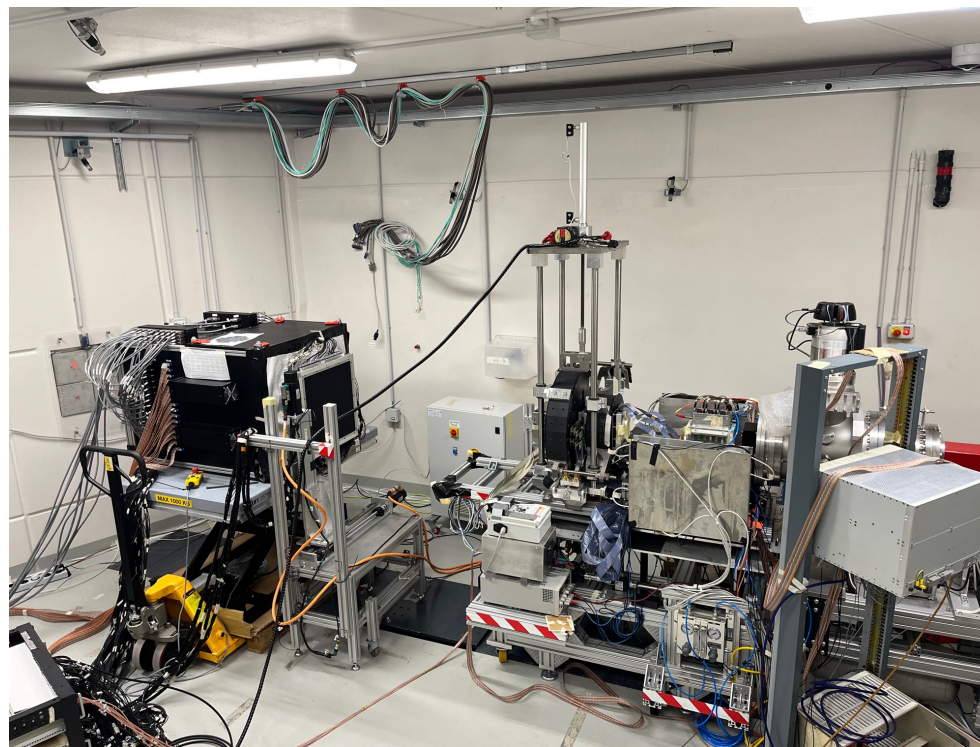


## ► Objectifs scientifiques et techniques :

- \* Mesures des sections efficaces doublement différentielles de fragmentation du faisceau incident et de la cible en hadronthérapie
- \* Dispositif expérimental multi-détecteurs : contribution in2p3 sur la partie trajectographe interne (détecteur de vertex + trajectographe interne, CMOS MIMOSA-28)
- \* Responsabilité du développement du code de reconstruction de FOOT



Element	$\sigma_{frag} \pm \Delta_{stat} \pm \Delta_{sys}$ [mbarn]	$\Delta_{stat}/\sigma_{frag}$	$\Delta_{sys}/\sigma_{frag}$	$\sigma_{MC}$ [mbarn]
He	$789 \pm 35 \pm 67$	4.4 %	8.5 %	$705 \pm 2$
Li	$101 \pm 13 \pm 10$	12.5 %	10.4 %	$74.9 \pm 0.6$
Be	$33 \pm 9 \pm 3$	26 %	10.3 %	$37.5 \pm 0.4$
B	$78 \pm 11 \pm 6$	14 %	8.5 %	$41.8 \pm 0.4$
C	$131 \pm 14 \pm 4$	11 %	2.8 %	$87.7 \pm 0.6$
N	$117 \pm 14 \pm 6$	12 %	4.8 %	$110.3 \pm 0.7$



► **Personnel permanent in2p3**

- \* Christian FINCK, Marie VANSTALLE

► **Financements**

- \* In2p3 FOOT-Xn (2020-2024) – 40 kEuros
- \* INFN : 1,5 MEuros

► **Collaborations**

- \* INFN (xx sections)
- \* GSI (Biophysics)
- \* CNAO

► **Livrables à 3-4 ans**

- \* Mesures des sections efficaces doublement différentielles de  $^{16}\text{O}$  et  $^{12}\text{C}$  (200-400 MeV/u)
- \* Extension à la mesure de réactions nucléaires par détection des gamma-prompt (collaboration LPSC – Grenoble)

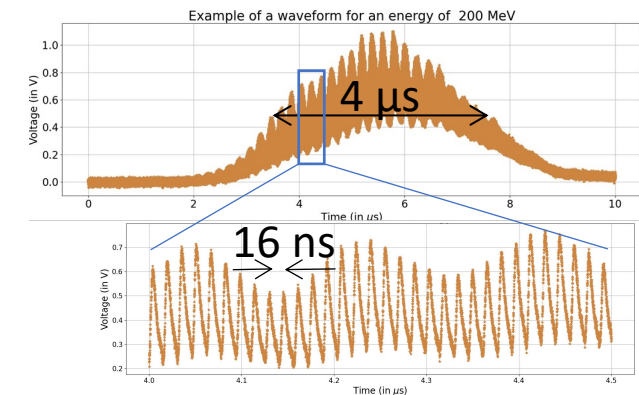
## **WP3**

### **Contrôle de la délivrance des irradiations**

- **Contrôle en ligne**
- **Dosimétrie**
- **Monitorage faisceau**

# WP3 : CLaRyS-S2C2. Prompt-Gamma Energy Intégration pour faisceaux pulsés

- Collaboration LPSC-IP2I-CREATIS-CAL (Th P. Everaere 2023, S. Otmani 2027)  
Soutien CNRS-MITI et LabEx PRIMES
- Problématique: contrôle en ligne de la protonthérapie sur faisceau médical synchrocyclotron Proteus One (Nice, Caen)
  - Faisceau pulsé: 4-6  $\mu\text{s}$  toutes les 1 ms, avec courant crête de  $\sim 1 \mu\text{A}$
  - Nanopulses de 8 ns toutes les 16 ns:  $\sim 10^5$  protons/nanopulse
    - ➔  $N_\gamma > 1/\text{pulse}$  si efficacité  $> 10^{-4}$
    - ➔ pas de comptage gamma avec des gros détecteurs non segmentés
    - ➔ pas de discrimination gamma-neutron par temps de vol
- Méthode: intégration des signaux d'un petit nombre de détecteurs
  - Adaptation de la méthode d'intégration de comptage PGPI (Krimmer et al 2017)
  - Technologie: scintillateurs  $\text{PbWO}_4$  rapides et peu lumineux, PMT rapides, intégration de la charge sur la durée des pulses (spot faisceau)
  - Challenge: impulsions sur grande dynamique (1 décade) à 60 MHz sans saturation



Mesure faisceau CAL-Proteus One  
avec détecteur diamant

# WP3 : CLaRyS-S2C2. Prompt-Gamma Energy Intégration pour faisceaux pulsés

- Résultats :

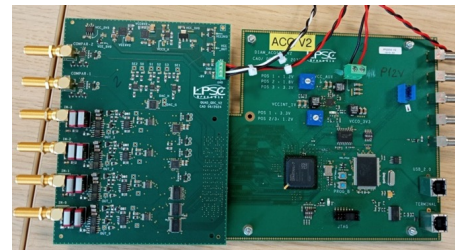
- Simulations GATE: sensibilité à un positionnement millimétrique pour un spot faisceau, faible dégradation par rapport à un comptage PGEI photon/photon avec ToF

*P. Everaere et al, Front Phys 2023*

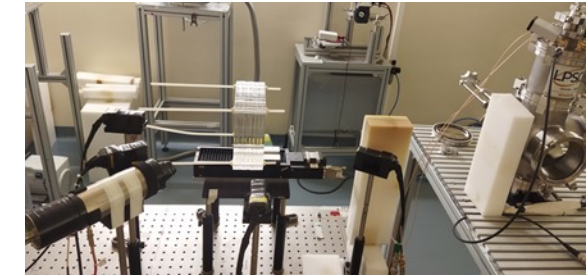
- Démonstrateur:



PbWO4 2,5x2,5x5 cm3 + PMT R11265U-100

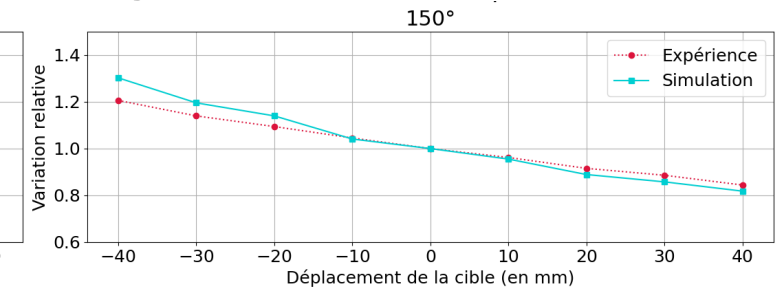
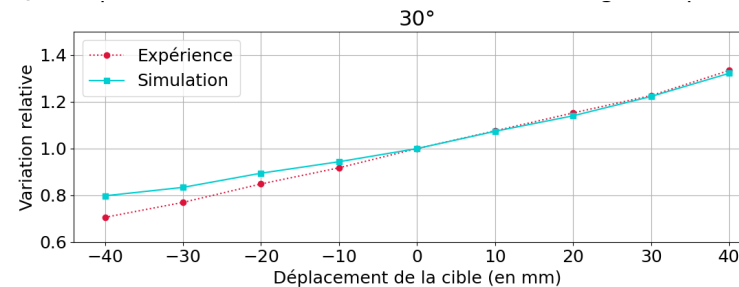
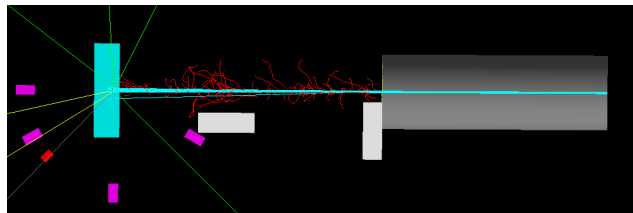


Carte intégration 4 voies



Mesures Arronax 2024

- Mesures (Arronax+CAL) + comparaison simulations en cible homogène



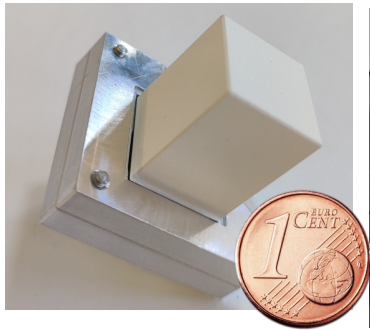
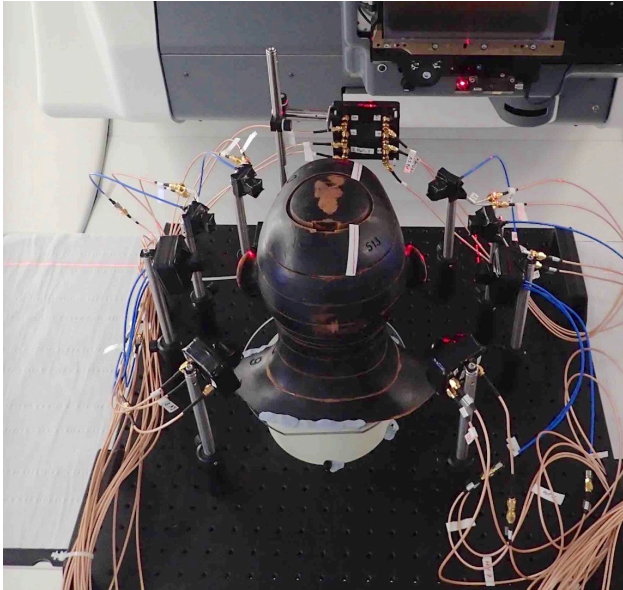
- Perspectives:

- Court terme (thèse): faisabilité sur Proteus One avec traitements réalistes sur fantômes anthropomorphiques
- Long terme: contribution à un projet élargi sur contrôle en ligne clinique

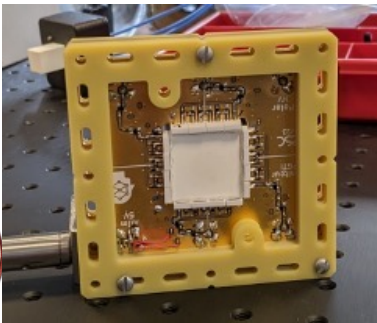


# WP3 : projet TIARA (TOF Imaging ARrAy)

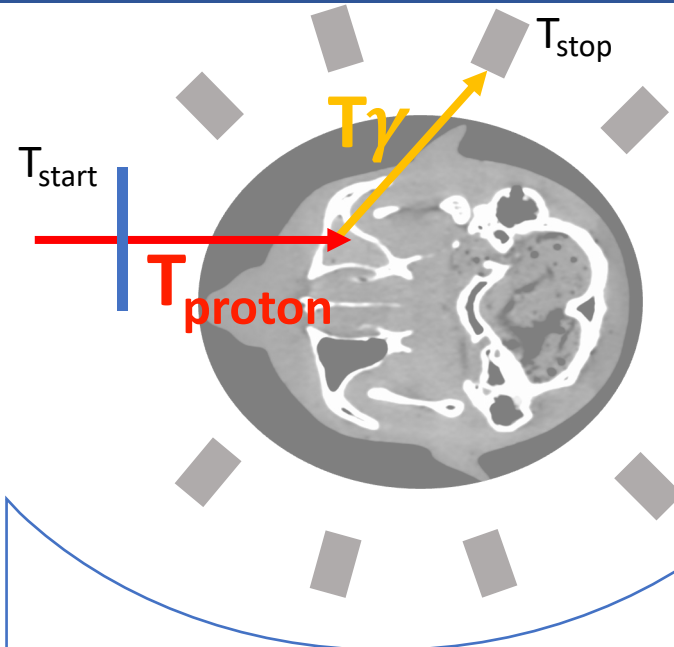
## WP1. Detector development



Gamma module  
based on  
Cherenkov radiators

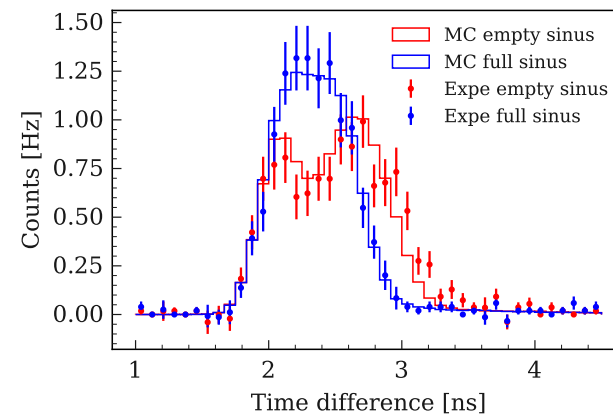


Fast beam  
monitor



## WP.3 Test in clinical environment

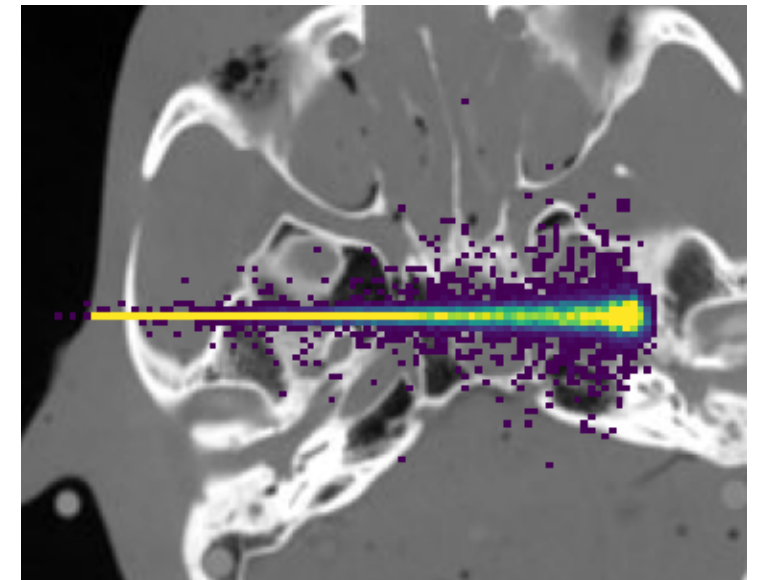
Detection of anatomical variations



## WP2. Data reconstruction

From Time-of-Flight measurement to  
dose distributions

$$TOF = t_{stop} - t_{start} = T_{proton}(\mathbf{r}_v, \mathbf{v}_p) + T_{\gamma}(\mathbf{r}_v, \mathbf{r}_d)$$



# WP3 : projet TIARA (TOF Imaging ARrAy)



## Permanent staff

**LPSC:** S. Marcatili, M-L Gallin-Martel, C. Hoarau, J-F Muraz

**CPPM:** Y. Boursier, C. Morel, M. Dupont

**CAL:** D. Maneval, J. Hérault

## Current recruitments

- A. André, PhD thesis ED (2022-2025)
- A. Garnier, IN2P3 (2022-2025)
- M. Pinson, Postdoc ERC (2024-26)
- P. Kavargin, Postdoc ERC (2024-27)
- Léo Bourhis, M2, labex PRIMES (2025)
- Chaima Abid, Postdoc ERC (2025-27)
- PhD ERC (2025-28), recruitment on-going
- P. Paris (30%), IR PNAM (2025-27)

## External collaborations

Possible collaboration with CNAO via GDR mi2b

Possible collaboration with Roma Tor Vergata University

## Deliverables

2025. Analytical data reconstruction

2028. AI-based data reconstruction

2026. DAQ system for 30 channels prototype

2026. Clinical-scale prototype

2028. Experimental validation of range monitoring (proton+carbons) and proton imaging.

## Funding

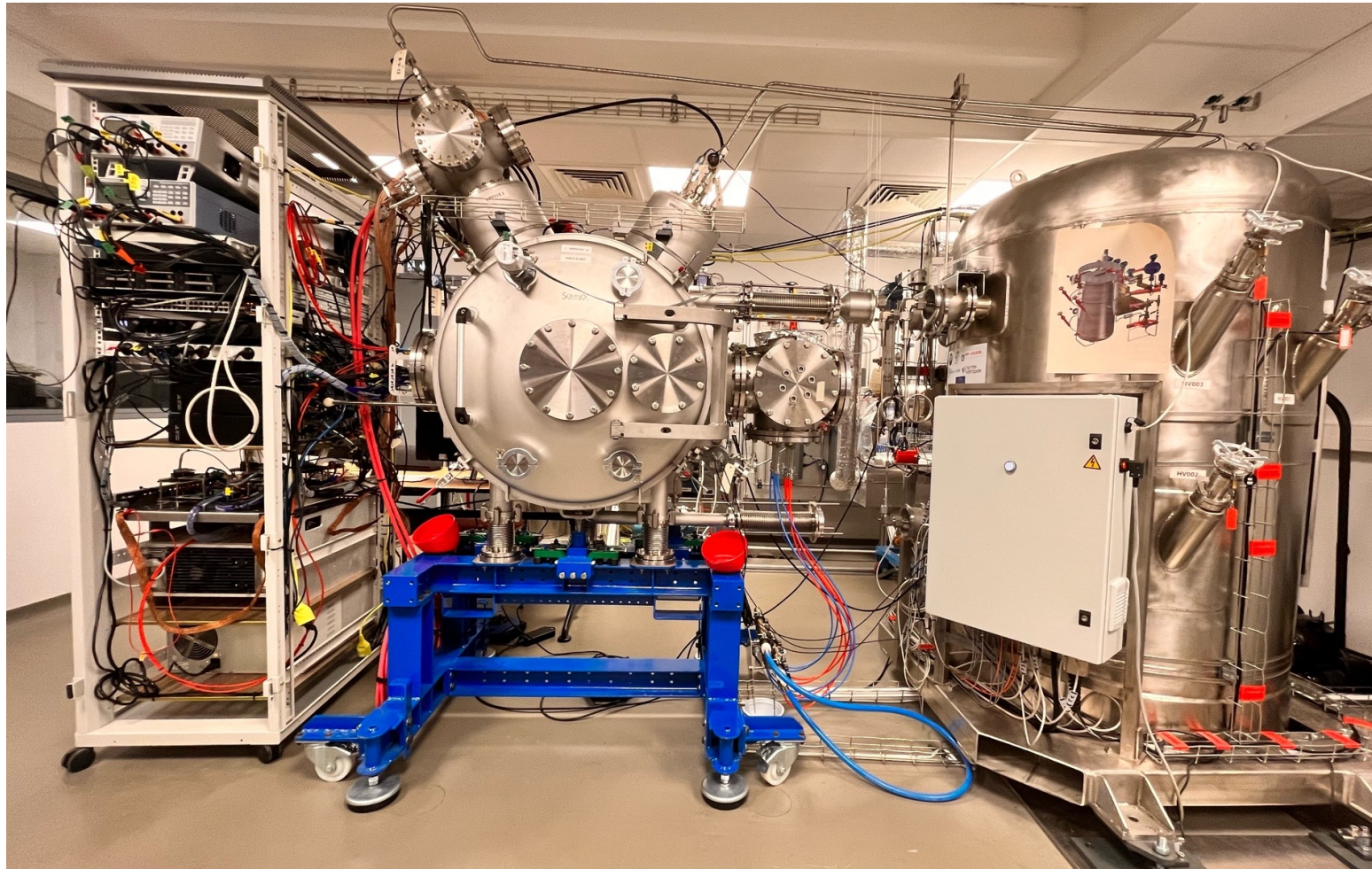
2022-28. ERC starting grant (1.5M€)



# WP3 : projet XEMIS2



NUCLÉAIRE  
& PARTICULES





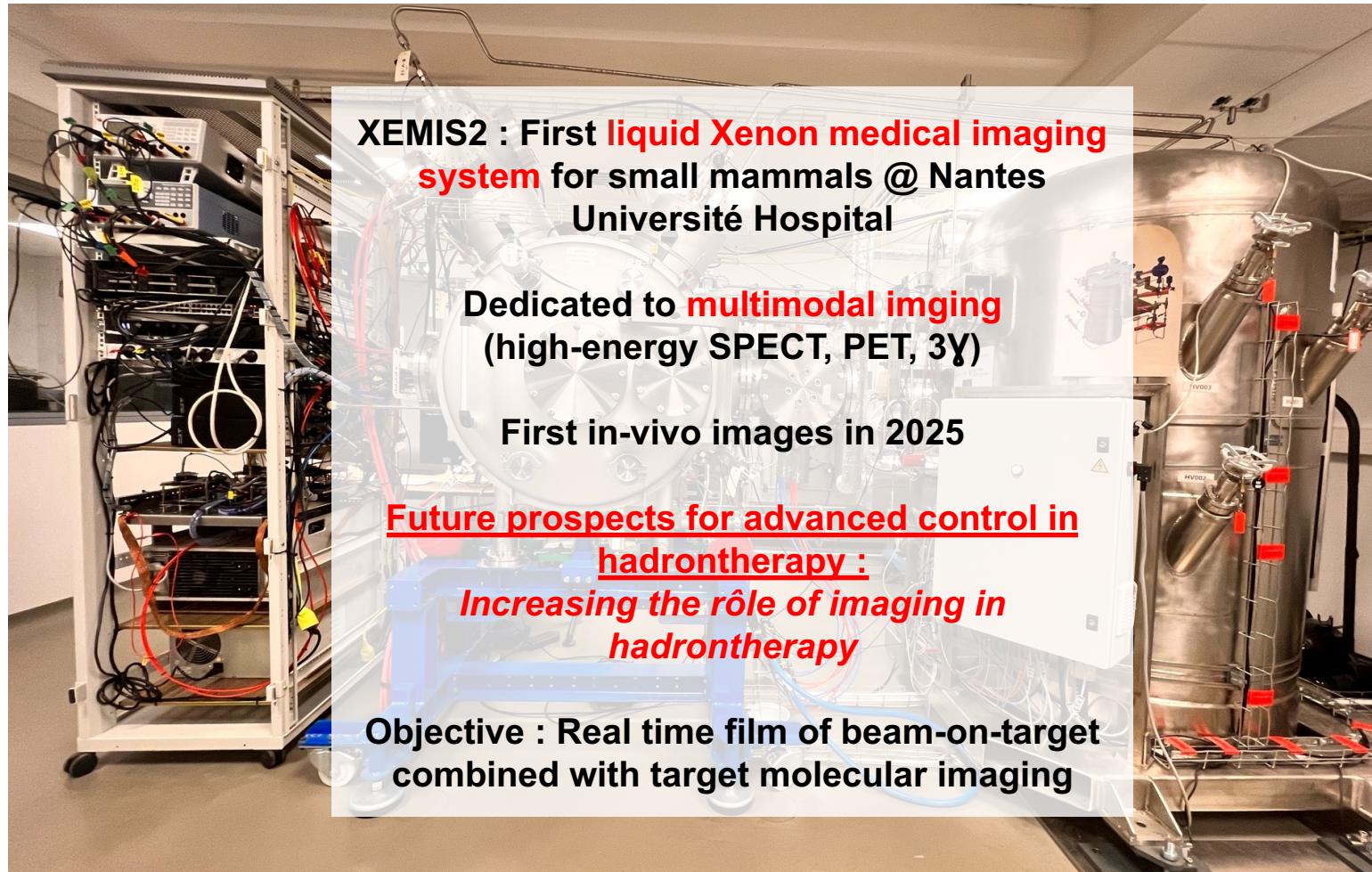
# WP3 : projet XEMIS2



NUCLÉAIRE  
& PARTICULES



Nantes  
Université







NUCLÉAIRE  
& PARTICULES



Nantes  
Université

## **Deliverables :**

**Short-term :** Multimodal imaging @ Nantes  
Université Hospital

**Mid-term :** Increase in team's activity and first study  
dedicated to hadrontherapy

**Long-term :** Technology scale-up to human  
body size

## **Partners :**

Subatech, CRCI2NA, LS2N, IMT Nord Europe,  
IMT Atlantique Brest, KEK

## **HR @ IN2P3/Subatech :**

Jean-Luc Béney, Théo Bossis, Amaury Hervo,  
Frederic Lefèvre, Olivier Lemaire, Patrick Leray, Eric  
Morteau, Patrice Pichot, Christophe Renard, Jean-  
Sébastien Stutzmann, Dominique Thers

## WP3 : Mesures de débits de dose

### GANIL: Mesures de débits de dose en Pencil Beam Scanning (PBS) en protonthérapie

WP3 Contrôle de la délivrance des irradiations

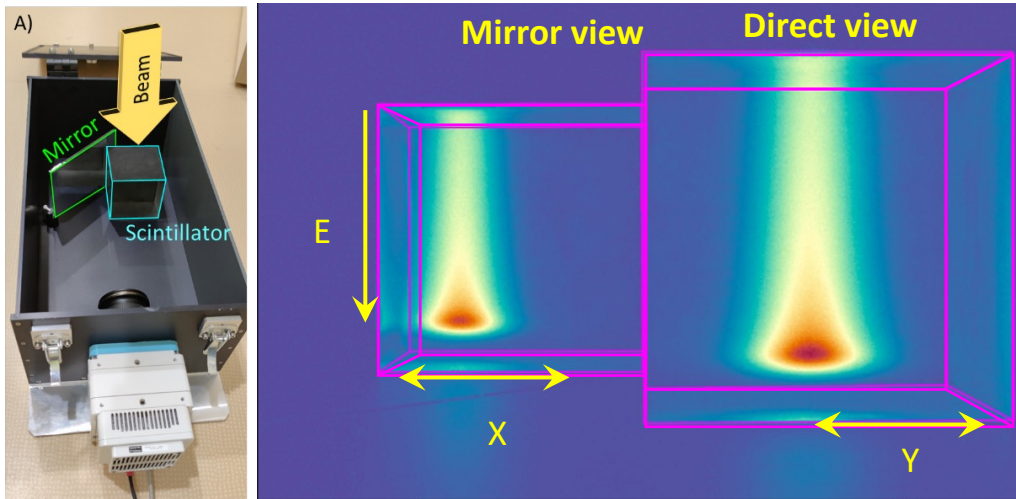
Détecteurs à scintillation à haute résolution spatiale et temporelle

#### Objectif scientifique:

Variations spatio-temporelle du dépôt de dose en PBS vs. Effet biologique



Caractérisation des cartes de dose et de débit de dose de traitements en PBS



GANIL

lpc  
caen  
Laboratoire de physique corpusculaire

Centre  
de Lutte contre le Cancer  
François  
Baclesse  
un cancer NORMANDIE - CAEN

Le projet PMRT est financé par  
RÉGION NORMANDIE  
UNION EUROPÉENNE  
Fonds européen de développement régional

# Informations technique

- Livrable: Cartes de dose et de débits de dose
- Labos et personnes impliquées: GANIL – AM. Frelin
- Collaboration: LPC Caen, CLCC François Baclesse
- Financements: AAP Pianoforte, autre ?



## Développement de micro-dosimètres WP3

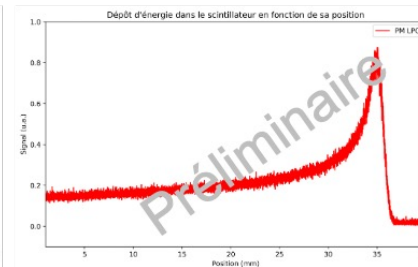
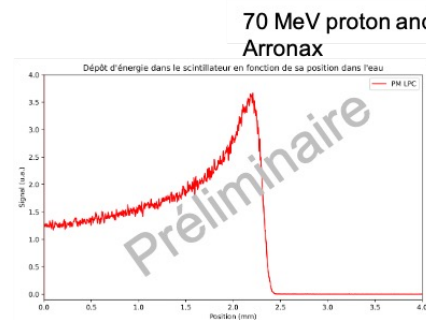
### Objectifs :

- Caractérisation des champs d'irradiations précliniques
  - ✓ Mesure du LET
  - ✓ Mesure du dépôt de dose en profondeur
  - ✓ Mesure des profils faisceaux
- Contrôle en ligne de la dose en conditions conventionnelles et Flash

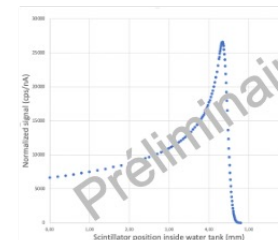


### Résultats préliminaires :

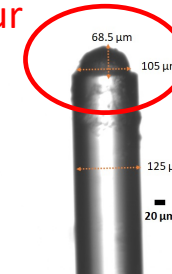
- Mesure de pics de Bragg sur plateformes précliniques



25 MeV proton beam @ Strasbourg



Micro-scintillateur



### Developpement de micro-dosimètres

#### □ R&D :

- Tests de différents scintillateurs organiques
  - ✓ (Zn,Cd)S:Ag,  $Y_3Al_5O_{12}$ , etc
- Contrôle de la reproductibilité des tailles et formes des détecteurs
- Etude de la réponse en fonction du LET (Effet de Quenching)
- Développements mécanique pour positionnement absolu du dosimètre dans le champ d'irradiation

□ Livrable à 3-4 ans: détecteur fonctionnel et étalonné en dose

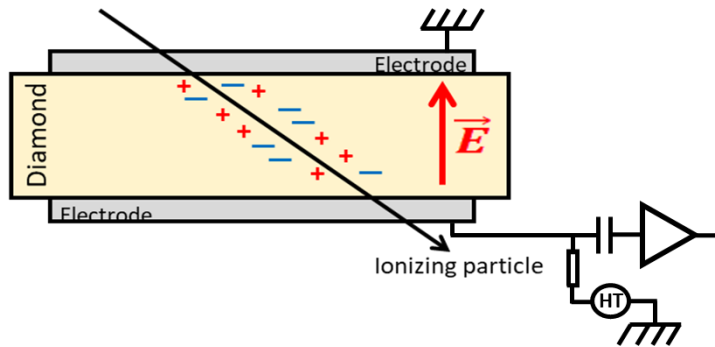
□ Actuellement financement sur ressources propres, réponses à AAP envisagées

□ RH LPCC: M Rousseau, JM Fontbonne et F Mazza-Schuh

□ Collaboration CINAM Marseille (INP)



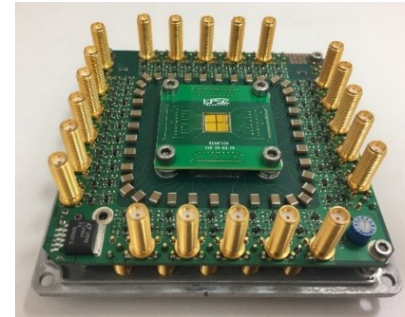
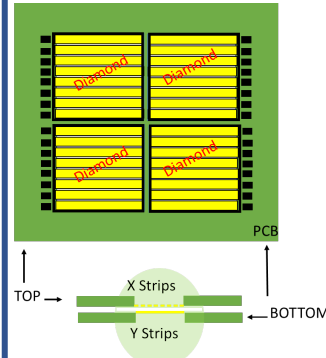
## Solid-state ionizing chamber



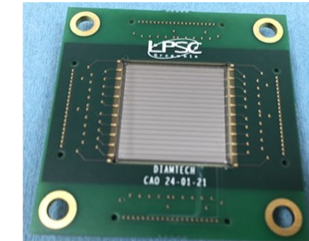
## Diamond properties useful for particle detection:

- Radiation hardness
- High mobilities of charge carriers
- High breakdown voltage
- Low leakage current
- Intrinsic efficiency ...

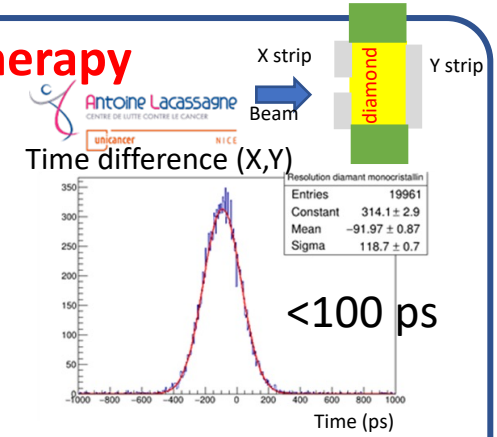
## Diamond beam monitor for hadrontherapy



4 sCVD = 1cm<sup>2</sup>  
32 channels



1 pcVD = 4cm<sup>2</sup>  
40 channels



LPSC Hodoscope prototype 42 channels + Front End electronic (fast preamplifiers) developed at LPSC

## Beams specifications

- **Proton therapy (Cyclotron IBA/C230 Orsay, Dresden...):**
  - ❑ Bunch: 1-2 ns
  - ❑ HF : 100 MHz
  - ❑ 200 protons/bunch
- **Proton therapy (Synchro-cyclotron Nice S2C2):**
  - ❑ Bunch: 7 ns (16 ns)
  - ❑ Train: 4 μs (1 ms)
  - ❑ 10<sup>4</sup> protons/ micro-bunch
- **Carbone therapy (HIT/CNAO):**
  - ❑ Bunch: 20-40 ns
  - ❑ Bunch interval: 200 ns
  - ❑ 10 ions/bunch

## Beam tagging hodoscope specifications

- **Counting rate:**
  - ❑ 100 MHz for the whole detector
  - ❑ ~10 MHz per channel
- **Time resolution:**
  - ❑ **At the level of 100 ps**
- **Spatial resolution:**
  - ❑ **1mm (readout strip)**
- **Radiation hardness:**
  - ❑ 10<sup>11</sup> protons/cm<sup>2</sup>/treatment, about 20 treatments a day => 10<sup>14</sup> protons/cm<sup>2</sup>/year

# WP3 : Diamond as beam-tagging monitors

## R&D détecteurs DIAMANT – collaboration IN2P3



**ML Gallin-Martel\***, A. André, Y. Arnoud, A. Bes, J. Collot, D. Dauvergne, R. Delorme, F. Di Franco, P. Everaere, L. Gallin-Martel, O. Guillaudin, C. Hoarau, A. Lacoste, E. Lagorio, C. Léonhart, S. Marcatili, M. Marton, R. Molle, JF Muraz, N. Ponchant, F. Rarbi, M. Reynaud, O. Rossetto, J. Waquet



M. Evin, A. Guertin, F. Haddad, C. Koumeir, V. Métivier, R. Molle, Q. Mouchard, F. Poirier, N. Servagent





P. Barberet, J. Jouve, S. Sorieul





Ph. Laniece, AM Leite, Y. Zhu

**DIAMANT**

## R&D détecteurs DIAMANT – collaboration hors IN2P3 - RH



JF Adam, R. Serduc, S. Keshmiri



F. Vianna Legros



L. Abbassi, T. Crozes, F. Donatini, E. Gheeraert, D. Eon, J. F. Motte, J. Pernot



J. Bousquet, E. Corne, J. Letellier, D. Nusimovici, K. Driche



F. Lafont, TN. Tran – Thi



J. Herault, JP. Hofverberg, D. Maneval, R. Trimaud



S. Koizumi, H. Nishiguchi, T. Shimaoka, H. Umezawa







**DIAMANT**

## Financement : master projet DIAMANT IN2P3 2024-2028

Nom des personnes	Statut	2024	2025	2026	2027	Total(FTE)
<b>LPSC</b>		<b>450%</b>	<b>390%</b>	<b>255%</b>	<b>190%</b>	<b>12,85</b>
Y. Arnoud	MCF	10%	10%	10%	10%	
J. Collot	PR	5%	5%	5%	5%	
D. Dauvergne	DR	20%	20%	20%	20%	
R. Delorme	CR	10%	10%	10%	10%	
F. Di Franco	Post doctorante	25%	25%	0%	0%	
ML Gallin-Martel	DR	50%	50%	50%	50%	
A. Lacoste	PR	25%	25%	25%	25%	
O. Rossetto	MCF	10%	10%	10%	10%	
Ch. Sage	MCF	5%	5%	5%	10%	
A. André	Doctorant	30%	30%	20%	0%	
C. Léonhart	Doctorant	100%	100%	50%	0%	
P. Everaere	Doctorant	50%	0%	0%	0%	
R. Molle	Doctorant	100%	50%	0%	0%	
X. Y (thèse IRGA UGA MRT)	Doctorant	10%	50%	50%	50%	
<b>SUBATECH - GIP ARRONAX</b>		<b>40%</b>	<b>40%</b>	<b>40%</b>	<b>40%</b>	<b>1,60</b>
F. Haddad	PR	10%	10%	10%	10%	
A. Guertin	CRCN	10%	10%	10%	10%	
V. Métivier	PR	10%	10%	10%	10%	
N. Servagent	MCF	10%	10%	10%	10%	
<b>LP2i Bordeaux</b>		<b>10%</b>	<b>10%</b>	<b>10%</b>	<b>10%</b>	<b>0,40</b>
Ph Barberet	PR	10%	10%	10%	10%	
<b>ICLab</b>		<b>25%</b>	<b>25%</b>	<b>15%</b>	<b>15%</b>	<b>0,80</b>
Ph. Laniece	DR	5%	5%	5%	5%	
Q. Mouchard	MCF	10%	10%	10%	10%	
Zhu-Yuwei	Post doctorante	10%	10%	0%	0%	
<b>TOTAL (FTE)</b>		<b>5,25</b>	<b>4,65</b>	<b>3,20</b>	<b>2,55</b>	<b>15,65</b>

~16 ETP chercheurs @ IN2P3  
+ 10 ETP ingénieurs

## PEPITES @CNAO

Accord CNRS/CNAO (04.2024)

Moniteur 6.5 m en amont du patient : **budget matière crucial !**

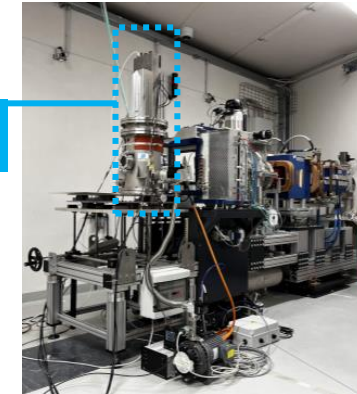
- Evaluation de « faisabilité »



Programme sur 3 ans envisagé pour un moniteur en clinique

- Étude d'adaptation (ligne et/ou PEPITES)
- Production d'un système complet (détecteur, readout, DAQ)
- Tests

« Nomade »  
Copie du PEPITES d'ARRONAX

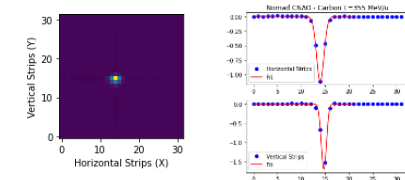


PEPITES

CNAO  
Centre National d'Adaptation et de  
Normalisation

2023.11

Premiers faisceaux Carbone



2024.09

Tests anodes hors axe (WET 10  $\mu\text{m}$   $\rightarrow$  5  $\mu\text{m}$ )  
DAQ avec trigger externe CNAO

2025.04

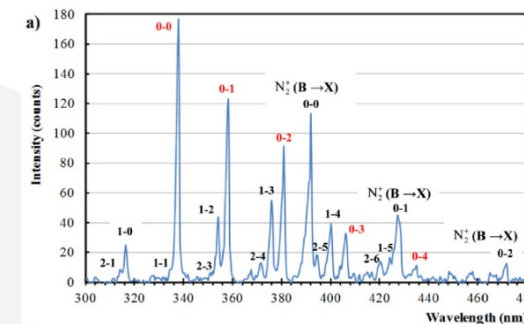
Comparaison DAQ ARRONAX & Nomade  
Mesure taux SEE pour carbone



INSTITUT  
POLYTECHNIQUE  
DE PARIS

# WP3 : Projet profileur moniteur faisceau

- **Objectifs scientifiques :**
  - Développement d'un profileur de faisceau adapté pour les plateformes d'irradiations radiobiologiques (hadron)
  - Profileur de faisceau :
    - non perturbatif (utilisation de l'air ambiant comme milieu scintillant – molécules de diazotes)
    - très compact (fibres optiques + SiPM) : positionnement au plus proches des échantillons biologiques
- Informations extraites :
  - Moniteur intensité faisceau
  - Profil du faisceau en 2D
  - Moniteur structure temporelle du faisceau



Spectre d'émission de la désexcitation des molécules de diazotes

S.B. Bayram, Am. J. Phys. 80(8) (2012) 664-669. doi:10.1119/1.4722793



# WP3 : Projet profileur moniteur faisceau



## WP3 | Projet profileur moniteur faisceau – IJCLab



### • Livrables :

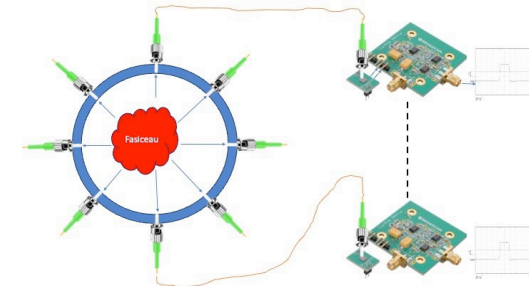
- Validation faisabilité : fibres + SiPMs (quelques mois)
- Prototypage moniteur intensité + structure temporelle (fin 2025)
- Profileur faisceau + reconstruction tâche faisceau (débit CONV & UHDD) (horizon 2028)
- Intégration sur la plateforme BioALTO (horizon 2028)
- Adaptation pour des faisceaux d'électrons (horizon 2029)

### • Personnes impliquées :

- Quentin Mouchard | Pôle Physique Santé – IJCLab
- Christian Olivetto | Coordinateur technique pôle Physique Santé – IJCLab
- Amélia Maia Leite | Pôle Physique des accélérateurs – IJCLab
- Philippe Lanièce | Pôle Physique Santé - IJCLab
- Doctorant.e (en cours de recrutement) | Pôle Physique Santé - IJCLab
- Services support IJCLab
- En collaboration avec ARRONAX/Subatech

### • Financements :

- Université Paris Cité (BQR) ; Université Paris Saclay (GS Physique)
- Perspectives : Région IDF (demande SESAME) + financement thèse (ED PHENIICS)





# WP3 : MATRIX. Caractérisation de faisceau en prot(hadr)onothérapie



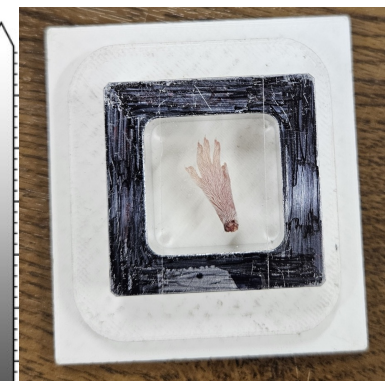
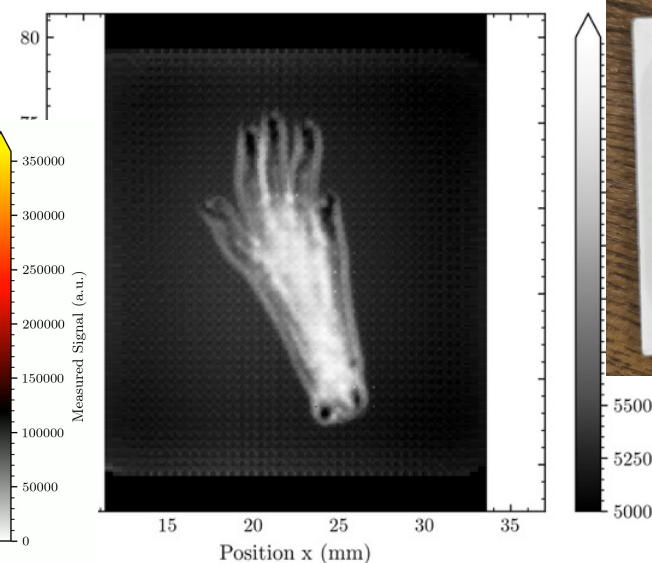
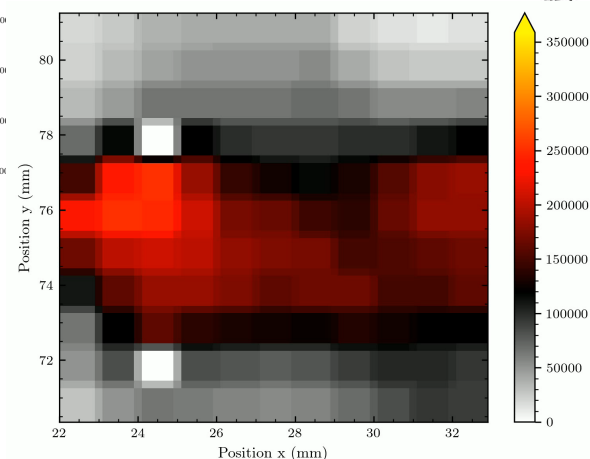
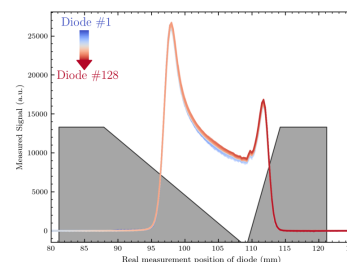
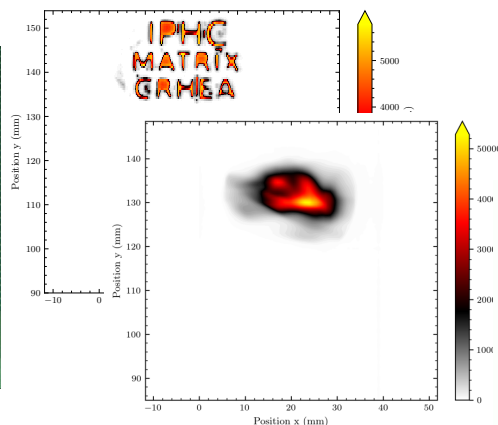
## Moniteur de faisceaux de protonthérapie à base de GaN



- Financement ANR 2022-2025 (1 M€, CRHEA Nice)
- Caractérisation de faisceaux de protonthérapie (2D + temps → thérapie flash)



- Matrice 2D de diodes
  - 36 cm<sup>2</sup> (pas de 500  $\mu$ m)
  - 128 x 128 pixels
- intégration en courant



# WP3 : MATRIX. Caractérisation de faisceau en prot(hadr)onothérapie

## Collaborations

- CHREA, Nice (GaN fabrication)
- CAL, Nice (centre de traitement, tests sous faisceau)
- Ruhr-Universität, Bochum (GaN tests, simulations)
- West German Proton Therapy Center, Essen (centre de traitement, tests)
- IPHC, Strasbourg (**instrumentation temps réel, simulations**)

IPHC : Responsabilité technique

Membres permanents

→ 5 chercheurs/ec

→ 3 FTE

+

→ 2 thèses dont une franco - allemande (2022 -)  
(co-encadrement)

## Applications :

- Improving resolution of the treatment plan ( $\ll 1\text{mm}$ )

- CAL, Nice - WPE, Essen

- Beam (energy) monitoring (Bragg peak inside the diode !)

Industrial irradiation facilities **feerix**® **Aerial**  
AERIAL (labcom, iphc)

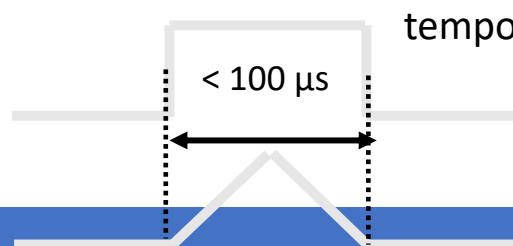
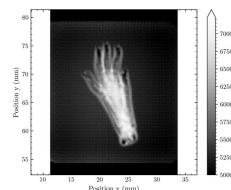
- Beam current monitoring (Radiolysis, biotech ..)

(linearity pA to nA)

- pA – 1 nA (long time exp.)
- 100 nA (short time exp.)

- Flash therapy : beam structure

- CAL, Nice
- WPE, Essen



temporal resolution measurement of the proton beam (one diode is enough)

# **WP4**

## **Mesures sur le vivant**



## Évaluation de l'effet radiosensibilisant d'un inhibiteur KRAS sur des cellules de cancer du poumon à haut TEL - **WP4**



Objectifs: contrer la résistance aux irradiations dans les stades localement avancés de CBNPC

- particules de haut TEL – ions carbones (SDR vs UHDR)
- association avec le sotorasib (spécifique de la mutation KRAS G12C)
- comparaison avec les irradiations à bas TEL (rayons-X, proton)

Méthodes:

- cultures in vitro de lignées cellulaires mutées vs non mutées
- irradiations au GANIL (ions carbone) vs rayons X
- +/- inhibiteur KRAS (sotorasib) -> vérification de la concentration active
- mesure de la survie / prolifération / marqueurs souches / inflammation

## Évaluation de l'effet radiosensibilisant d'un inhibiteur KRAS sur des cellules de cancer du poumon à haut TEL



### Résultats préliminaires:

Effet radiosensibilisant à haut TEL:

### Développements:

Analyses de la prolifération cellulaire

Étude du compartiment « cellules souches » par culture de tumosphères / marqueurs

Rôle de l'inflammation, hypoxie, effet bystander, UHDR

Mise en place de modèles 3D (tumoroïdes / bioprinted)

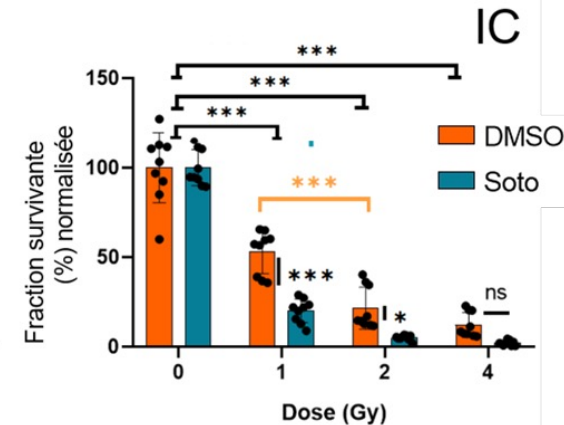
### Livrables à 3 ans :

évaluation du pouvoir radiosensibilisant du sotorasib à haut TEL, rôle des CSC, impact du débit de dose, mécanismes cellulaire de résistance

Financement: Ligue contre le cancer ; EDF

RH CIMAP: F Chevalier ; M Césaire (médecin CLCC Baclesse, doctorant)

Collaborations: GANIL, LPCC, IFIN-HH (Roumanie), CEA Grenoble, CLCC Baclesse



# WP4 : Données radiobiologiques multi-échelles en réponse aux hadrons

Equipe Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire (RCM) – IP2I/ IN2P3

Données radiobiologiques multi-échelles en réponse aux hadrons : de la cellule à la tumeur

## Objectif scientifique et techniques du projet :

Caractériser la réponse biologique aux ions (**protons, ions carbone, hélium**) dans des **modèles cellulaires** tumoraux (2D, 3D), et **pré-cliniques** (tumeurs sur œufs embryonnés ou modèles murins), en s'appuyant sur la validation biologique des concepts physiques, afin :

- d'améliorer le **calcul de la dose biologique** dans les modèles de simulation (Nanox, Géant4-DNA...) ;
- de mieux caractériser la **supériorité des techniques de traitement hadroniques** pour le traitement des tumeurs radorésistantes et hypoxiques ;
- d'améliorer *in fine* la prise en charge des patients.

## Personnel impliqué :

- Claire Rodriguez-Lafrasse, PU-PH (0,5 ETP)
- Anne-Sophie Wozny, MCU-PH (0,5 ETP)
- Gersende Alphonse, chargée d'étude (0,8 ETP)
- Céline Malésys, technicienne (1 ETP)
- Virginie Varoclier, technicienne (1 ETP)
- Youssouf Ouasani, adj Technique (1 ETP)
- Gaëlle Saade, Post doc LabEx PRIMES, recrutée en mars 2025
- Mathilde Tissot, doctorante IN2P3 (oct 23 – oct 26)

# WP4 : Données radiobiologiques multi-échelles en réponse aux hadrons

## Livrables (1 à 4 ans)

- Rôle de l'ADN cytosolique (petits fragments relargués à partir du noyau et des mitochondries) dans l'activation de la réponse immunitaire de la cellule tumorale en réponse à différentes ions (carbone, protons, hélium)
- Etude de l'impact des ions sur le métabolisme et le fonctionnement mitochondrial des cellules tumorales (mitophagie, chaîne respiratoire, ADN mitochondrial, statut redox) et conséquences sur les capacités métastatiques dans différentes conditions d'oxygénation (hypoxie, physioxie)
- Acquisition de données biologiques (courbes de survie cellulaire, microscopie confocale ...) pour les modèles de simulation et prédiction
- Validation des données cellulaires tumorales sur un modèle préclinique de xénogreffe tumorale sur œufs de poule embryonnés

## Financements RCM

- RH : 1 thèse à partir de 2026
- Consommables : 12 000€/an
- Missions : 300€/personne/mission
- Faisceaux CNAO : 400€/h, 3 manips de 8h/an = 9600€

## Laboratoires IN2P3 impliqués

- IP2I, UMR CNRS 5822 (Lyon) :  
Claire Rodriguez-Lafrasse (RCM) et Michael Beuve (PHABIO)
- UMR CNRS 6457, GIP ARRONAX, Laboratoire Subatech (Nantes) :  
Charbel Koumeir, Ferid Haddad
- IJCLab : Mathilde Badoual ??
- LPC-PPSE : Patrick Vernet ??

## Laboratoires hors IN2P3 impliqués

- ARIA/CIMAP, Caen : François Chevalier
- CNAO, Pavie : Marco Pullia, Angelica Facoetti
- IAB, Grenoble : Lucie Sancey
- CAL, Nice : Béatrice Cambien



# WP4 : Modélisation Des Effets RAdiobiologiques in ViTrO (MODERATO)



## Modélisation Des Effets RAdiobiologiques in ViTrO (MODERATO), IJCLab, Pôle Santé

**Objectif long terme:** Développer un ou des modèles biophysiques permettant de faire le lien entre l'échelle subcellulaire (dommages à l'ADN, modèles types GEANT4, et l'échelle du tissu et de la tumeur (avec des cellules dans un environnement.

**Objectif à 3-4 ans: modèles à l'échelle de la cellule, jusqu'à la tumeur.**

Actuellement, le modèle le plus utilisé pour évaluer l'effet d'une irradiation sur des populations cellulaires est le modèle linéaire-quadratique, qui prédit la fraction de survie. Les deux paramètres de ce modèle sont évalués à partir d'expériences de "clonogenic assay" où une très faible quantité de cellules est utilisée: les interactions entre les cellules sont absentes (cellule tumorale-cellule tumorale mais également cellule tumorale-cellule normale), les effets de la migration cellulaire ne sont pas pris en compte, il n'y a pas de dépendance temporelle.

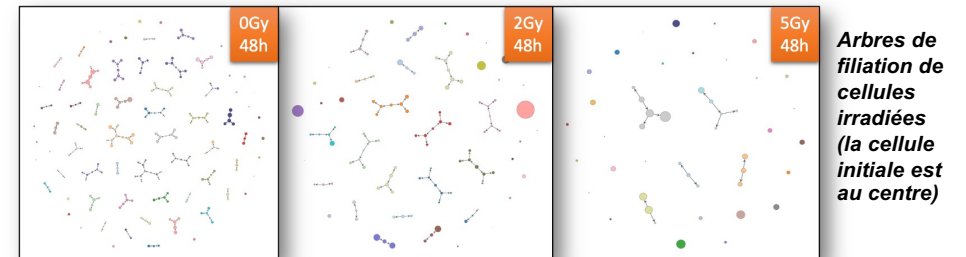
WP4

- Mise en oeuvre d'expériences (*mesure sur le vivant, WP4*): Différentes densités initiales (populations), milieux (hypoxie), types d'irradiation (X, protons etc), cocultures cellules tumorales/normales, culture en 2D/sphéroïdes en 3D.
- Acquisition de données de suivi d'évolution de populations cellulaires et de cellules individuelles (vidéomicroscopie) après irradiation.
- Traitement de données (images de fluorescence) et développement de logiciels de detection et de tracking.
- Développement de modèles mathématiques simples de l'effet d'irradiations sur des populations de cellules et des cellules individuelles (*Modélisation de la dose physique et de la réponse clinico-biologique, WP1*)

### Rattachement:

**WP1** Modélisation de la dose physique et de la réponse clinico-biologique

**WP4** Mesures sur le vivant



# WP4 : Modélisation Des Effets RAdiobiologiques in ViTrO (MODERATO)



## Modélisation Des Effets RAdiobiologiques in ViTrO (MODERATO)

### Livrables à 3-4 ans:

- De nouveaux résultats expérimentaux de suivi de cellules individuelles et de population irradiées, en 2D et en 3D, dans différents milieux (hypoxie ou non)
- De nouveaux modèles mathématiques et biophysiques d'évolution de cellules individuelles et de population irradiées, en 2D et en 3D
- Développement de logiciels d'analyse d'images (détection de cellules ou de noyaux fluorescents), de tracking etc..

### Financements prévus:

MITI (obtenu), GEFLUC, PhysiCancer etc

### Laboratoire:

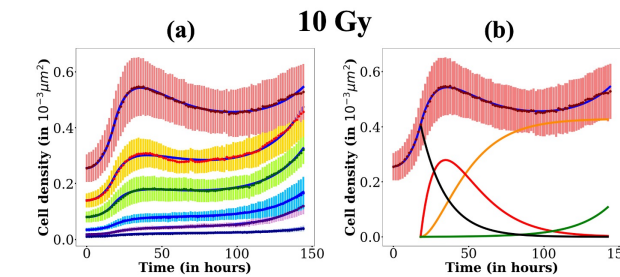
IJCLab (Pôle Santé)

### Personnes impliquées IJCLab:

S. Plaszczynski, C. Deroulers, C. Crepin, L. Ridou, O. Seksek, M. Badoual (+2 doctorants actuellement)

### Collaborations hors IN2P3:

- TIMC, Grenoble
- ISMO, Paris Saclay



Résultats expérimentaux et modèle, suivi de populations irradiées.

## Etat des lieux :

- Une grosse communauté à l'IN2P3 travail sur des projets de recherche autour de l'hadronthérapie.
- Forte interdisciplinarité : nombreuses collaborations physiciens/cliniciens/biologistes déjà établies.
- Beaucoup des collaborateurs externes (nationaux et internationaux), mais la synergie entre équipes IN2P3 peut/doit être améliorée

## Projet :

**A court terme** : Structuration des activités menées au sein de chaque WP pour atteindre des objectifs communs.

**A long terme** : définir ensemble les stratégie pour répondre à des nouveaux défis