

MP “Radiothérapies ciblées” (ou vectorisées?)



LPSC
Rachel Delorme
 Daniel Santos
 Sebastien Chabod

...

GANIL
Anne-Marie Frelin
Labalme

...



IP2i
 Michael Beuve
 Etienne Testa

LPCA

Lydia Maigne
 Patrick Vernet

...



CPPM
 Christian Morel
 Mathieu Dupont
 Yannick Boursier

...

LPCC
 Marc Rousseau



IJCLab
 Marc-Antoine Verdier
 Laurent Ménard

...



Subatech
 Dominique Thers
 Charbel Koumeir
 Nicolas Beaupère

...



IPHC
 Laurent Daeffler
 Ziad El Bitar
 Nicolas Arber

...

Coordination : R. Delorme & A.M. Frelin (et ?)

Contributeurs : 20^{aine} d'inscrits (permanents)

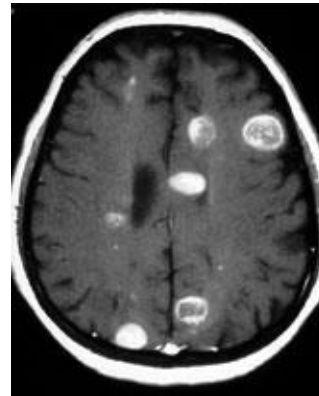
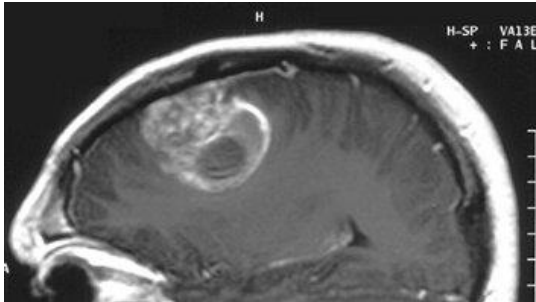
Proposition de structuration à partir des contributions
renseignées dans le tableau partagé :

<https://box.in2p3.fr/s/4BHiJn5RGGJj8YQ>

Motivation, contexte

Radiothérapies (RT) ciblées

- Ce qu'on entend par "Radiothérapies ciblées" (ou vectorisées) ici:
 - irradiation **interne** (locale) ou double **externe + boost d'irradiation interne**, grâce à un **vecteur** injecté en intraveineux permettant un **ciblage moléculaire des cellules cancéreuses**.
- Apporte une solution pour les cancers **radiorésistants, diffus, à micro-extension ou métastatiques**, où la précision balistique d'une RT externe ne suffit pas.

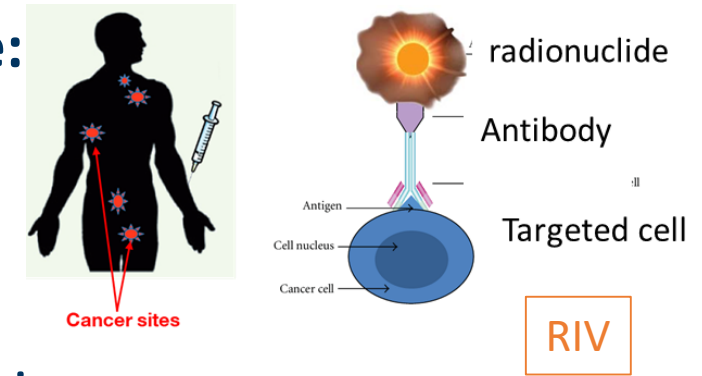


Ex. de cancer très radioresistant et diffus (glioblastoma), et de cas multi-métastatiques

Radiothérapies ciblées: RIV, BNCT, Nanoparticules

➤ Quelles approches prometteuses en termes de réponse clinique:

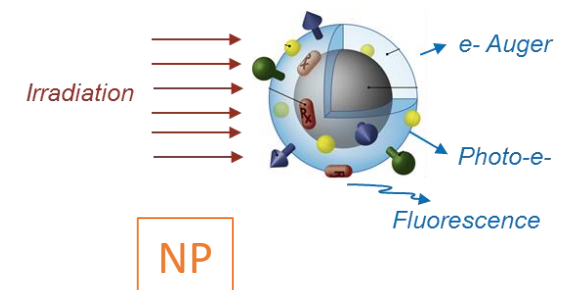
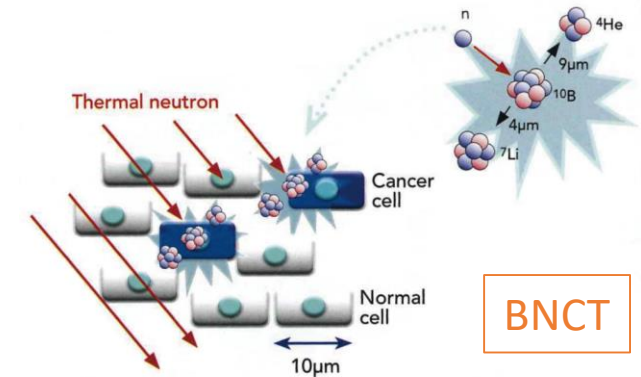
- Radiothérapie interne vectorisée (**RIV**) : β , Auger, α
- Capture neutronique par le bore (**BNCT**): $^{10}\text{B}(n, ^7\text{Li})\alpha$
- Photoactivation de nanoparticules (**NP**) de haut-Z (Au, Pt, Gd...)



➤ Irradiation interne potentiellement très agressive grâce à l'émission locale de particules de **haut Transfert d'Energie Linéique (LET)** et **hétérogène** (*parcours faible, distribution des vecteurs*)

➤ **Déjà présent en clinique** mais beaucoup de choses à comprendre et améliorer dans la mise en oeuvre et le contrôle des traitement.

	α -TRT	BNCT	NP
Radionuclide/particle	^{223}Ra , ^{225}Ac , $^{212/213}\text{Bi}$, ^{211}At ...	$^{10}\text{B}/^{11}\text{B}$	e- (PE, Auger)
Energies α (et ^7Li) or e-	5-9 MeV	0.8-1.7 MeV	0-100 keV
Range α (and ^7Li) or e-	40 – 100 μm (<i>few cells</i>)	5 – 9 μm (<i><cell</i>)	0-100 μm
LET ($\text{keV}/\mu\text{m}$)	60 – 100	≥ 200	0.5-20



Principaux défis des RT ciblées

➤ **Objectif global:** optimiser l'efficacité thérapeutique, améliorer la dosimétrie personnalisée

1. Connaître et optimiser la biodistribution des vecteurs :

- Utilisation d'agents **théranostiques**, **production de radionucléides** (RIV) et **développement de vecteurs spécifiques**
- Développement d'une **imagerie adaptée** aux sources et méthodologie de quantification
- **Etudes *in vitro* et précliniques** pour s'approcher de l'échelle micrométrique...

2. Optimiser la délivrance de dose et le contrôle de l'irradiation :

- **Détection gamma pour le contrôle du traitement** (RIV et BNCT) – temps réel, dosimétrie personnalisée
- **Optimisation** (production, modération) et **caractérisation** (detection) du **champ neutronique** (BNCT)

3. Déterminer la dose physique délivrée et prédire une réponse biologique au traitement :

- Considération **intégrée des différentes contributions à la dose et leur RBE**, à terme dans des TPS
- **Modélisation biophysique multi-echelle** (considérant l'hétérogénéité et les mécanismes pertinents)
- **Développement d'outils numériques** adaptés (open source, ex. GATE, Geant4-DNA)

4. Comprendre les mécanismes impliqués dans l'efficacité thérapeutique, comment les quantifier :

- **Quels dommages sub-cellulaires, cellulaire ou extra-cellulaire** spécifiques aux RT ciblées
- **Radiobiologie des ions de basse énergie** (ou particules secondaires émises): **besoin de plateformes** d'irradiation adaptées
- **Rôle du vecteur dans la réponse globale** : possible radiosensibilisation, induction de réponse immunogène...

➔ collaborations multidisciplinaires nécessaires (physique, biologique, chimique et clinique)

Proposition de WPs

➤ Proposition de Workpackages :

D'après le tableau excel: <https://box.in2p3.fr/s/4BHiJn5RGGJj8YQ> A travailler pour répartir les contributions et mettre l'accent sur les questions scientifiques plutôt que les méthodes

1. Dosimétrie et modélisation de la dose physique et biologique
2. Instrumentation détecteur/accélérateur
3. Imagerie, quantification, biodistribution
4. Effets sur le vivant, radiobiologie des ions/composes

➤ Contributions proposées dans le tableau partagé :

- LPSC/IP2I (1, 4): Modélisation multi-échelle des effets des ions de basse énergie sur le vivant appliqué à la RIV- α et BNCT.
+ Avec GANIL/ISTCT/LITO (1, 3, 4): développement méthodes dosimétriques multiéchelles (précliniques) en RIV- α et études dommages cellulaires dûs aux radiopharmaceutiques alpha
- LPCA (1): Développement et validation de GATE et Geant4-DNA
- GANIL (1, 2, 3) : dosimétrie des émetteurs alpha en radiobiologie in vitro et préclinique
- LPCC (2) : Dosimétrie source non scellées par micro-scintillateurs
- LPSC (1,2): Modélisation et optimisation du transport des neutrons et photons dans une unité de traitement BNCT. Microdosimétrie et fantômes actifs pour la BNCT.
- IPHC (2) : Instrumentation neutrons (techno CMOS)
- IP2I (2): Caméra Compton pour le contrôle des traitements en RIV et BNCT
- IJCLab (2,3) : Imagerie Gamma pour le contrôle de la dose en RIV + simulation et quantification
- CPPM (2, 3) : sonde gamma peropératoire (Compton Collimated Probe)
- Subatech (2,3) : caméra compton et imagerie associée
- IJCLab/IP2I/LPSC (2,4): développement plateforme d'irradiation BioALTO pour la radiobiologie des ions, incluant le monitoring faisceau et la dosimétrie physique
- Subatech (1,2,4): développement des méthodes innovantes pour la mesure du range du faisceau dans le cadre des irradiations précliniques (Scintillation + Bremsstrahlung..), + Mesure des rendements radiolytiques dans l'eau et dans le milieu biologique
- IP2I (4) : acquisition de données radiobiologiques notamment des ions de basse énergie (HadronBio)
- IPHC (3,4) : Etudes des effets biologiques d'irradiations ionisantes combinées à des infections par des virus oncolytiques sur des modèles de cancers très agressifs et actuellement incurables
- LPCA (4) : Effets biologiques et métaboliques associés à ces modalités d'irradiation; impact mitochondrial
- ...

➤ Proposition de Workpackages et sous-tâches:

1. Modélisation de la dose physique et de la réponse biologique

Task 1.1: Modélisation à l'échelle sub-cellulaire, cellulaire et multicellulaires (*2D et 3D*)

Task 1.2 : Modélisation préclinique et clinique (*in vivo, patient*)

2. Optimisation et contrôle de la délivrance de dose (préclinique et Clinique)

(regroupe ex WP2 et WP3)

Task 2.1 : Optimisation et caractérisation des champs neutroniques en BNCT

Task 2.2 : Contrôle de la délivrance de dose en radiobiologie *in vitro* et préclinique:

Task 2.3 : Contrôle de la délivrance de dose clinique en radiothérapie interne (*pour une dosimétrie personnalisée plus performante*)

3. Compréhension des mécanismes biologiques des RT ciblées

(radiobiologie des ions de basses énergie et du couplage vecteur/irradiation)

- Task 3.1: Etudes des réponses sub-cellulaires (*noyau, mitochondries, membrane...*), cellulaires et multicellulaires (immunogénicité...)
- Task 3.2: Etudes combinaison vecteur / irradiation (*à conserver si contributions*)

➤ Proposition de Workpackages et sous-tâches:

1. WP1 : Modélisation de la dose physique et de la réponse biologique


Task 1.1: Modélisation à l'échelle sub-cellulaire, cellulaire et multicellulaires (2D et 3D)

- LPSC/IP2I(+/LPCA) : Modélisation **biophysique multi-échelle des effets des ions de basse énergie** sur le vivant appliqué à la RIV- α et BNCT.
- LPSC/IP2I/GANIL... : Validation expérimentale (*in vitro*) des modèles en RIV- α

Task 1.2 : Modélisation préclinique et clinique (*in vivo, patient*)

- LPSC/GANIL/IP2I/ISTCT/LITO: développement de **méthodologie dosimétrique multi-échelle préclinique en RIV- α**
- LPCA/CRAN/NanoH/INSERM : Développement et validation de **GATE/CPOP et Geant4-DNA pour la RIV**: dosimétries cliniques et précliniques sur Organoïdes avec évaluation de dommages et de ROS (avec ^{90}Y et ^{177}Lu -PSMA)

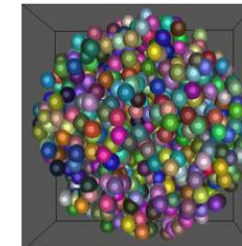
○ Collaborations /avancées :

- **RIV- α** : **PICTURE** (LPSC, IP2I, LIRIS (INSIS)), **AlphaBioDose** (MITI CNRS-INSERM, collab LPSC, IP2I, GANIL, ISTCT (INSB), LITO (INSERM))
- **Identification CNRS-INSERM** : RIV- α axe prioritaire. Effort de structuration collaborative nationale (FANTASTIC, INSERM)...
- **BNCT** : Model BNCT (LPSC, IAB (INSB), IP2I, ILL, Univ Granada) 
- mise en place chaine de calcul CPOP/Geant4/NanOx. Algorithme adapté basses énergies. **Prédictions biophysiques <Survie> et TCP**, étude d'impact hétérogénéité intratumorale et cellulaire en RIV- α & BNCT

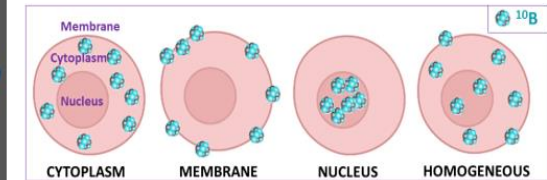
○ Objectifs à 3-5 ans :

- **RIV- α** (cadre AlphaBioDose) : Construction d'une **méthodologie dosimétrique multiéchelle** et production de **données in vitro (2D et 3D)** α basse énergie (sources ext. Et radionucléides) \rightarrow **valider des modèles expérimentalement**
- **RIV- α & BNCT** : **Caractériser et quantifier les mécanismes létaux cellulaires** (ADN et autres cibles cytoplasme/membrane, voire bystander/abscopal) pour optimiser les vecteurs et **intégrer des dommages extra-nucléaires dans les modèles**. Etudier l'impact de la **géométrie cellulaire** (images microscopie) sur les prédictions.
- **Cadre FANTASTIC** (si financement adapté) : travailler à la standardisation des protocoles de dosimétrie physique et à la caractérisation d'effet biologique de radiopharmaceutiques identifiés prometteurs – étude multicentrique préclinique

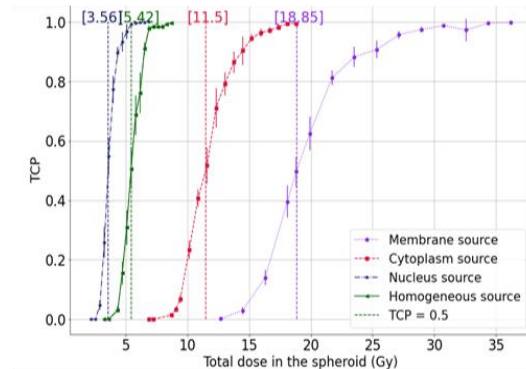
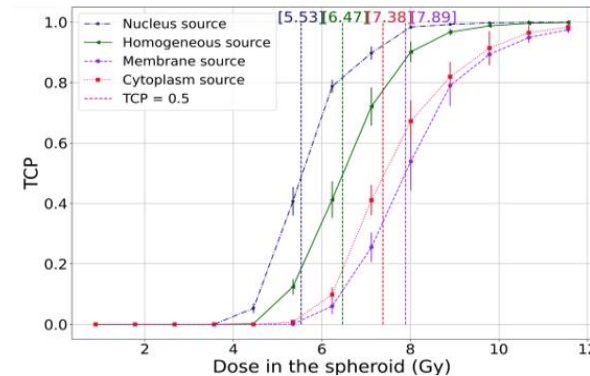
Financements envisagés : réponse aux AAP MITI, PCSI...



MICRODISTRIBUTIONS:



CPOP/Geant4 and NanOx modeling of internal radiotherapy or BNCT treatments in multicellular geometries (95 μ m radius spheroid with CHO-K1 cells), including various intracellular source distribution for both ^{211}At alpha-emitters and ^{10}B



Ex. of Tumor Control Probability (TCP) predictions for a ^{211}At treatment (left) and for BNCT (right)

WP1 : Modélisation Biophysique multi-échelle

- **Contribution au développement de Geant4-DNA :**
 - L'IP2I contribue au développement du code Monte Carlo LPCHEM depuis le début des années 2000 en collaboration avec le CIMAP et l'IFIR de Rosario (Argentine). L'objectif est d'intégrer progressivement l'ensemble des sections efficaces de LPCHEM ainsi que la modélisation de la chimie dans Geant4-DNA.
 - Le LPSC avec LP2IB et collaborateurs US contribuent également à des fonctionnalités de Geant4-DNA dans l'estimation des dommages d'ADN et l'accélération des calculs
- **NanOx :**
 - Des études expérimentales semblent indiquer que le **volume extra-nucléaire des cellules** est également un volume sensible à prendre en compte pour les radiothérapies vectorisées (RIV-alpha et BNCT). **L'objectif est donc d'étendre le modèle NanOx pour intégrer un deuxième volume sensible** correspondant au volume extra-nucléaire.
- **GATE / CPOP**
 - Dans la lignée du **Biodose Actor** développé pour l'hadronthérapie, l'objectif est de développer également des versions de cet Actor **adaptées pour les radiothérapies vectorisées**
 - **Fonctionnalités ajoutées à CPOP** pour les modélisations en RIV-alpha et couplage avec modèle biophysique
- **Fantômes numériques**
 - Il s'agirait de construire des **fantômes numériques** "open" à la fois pour les **plateformes d'irradiation** (BioALTO, SOBP ARRONAX, irradiateurs SILab@IP2I) **et les cellules avec une modélisation à partir d'images de microscopie** (monocellulaire et multi-cellulaire)

WP1 : Modélisation biophysique multi-échelle

- Deliverables
 - Contribution au développement de Geant4-DNA :
 - D1.1 Intégration des sections efficaces des électrons
 - D1.2 Intégration des sections efficaces des ions
 - D1.3 Intégration de l'IRP (Independent-reaction probability) pour la modélisation des réactions chimiques
 - NanOx :
 - D2.1 Version de NanOx avec 2 volumes sensibles
 - GATE
 - D3.1 Biodose Actor pour la RIV-alpha
 - D3.2 Biodose Actor pour la BNCT
 - D3.3 Intégration de la chimie de G4-DNA et de CPOP dans GATE pour mieux répondre aux études en RIV
 - Fantômes numériques
 - D4.1 Fantômes numériques des plateformes d'irradiation (BioALTO, SOBP ARRONAX, irradiateurs SILab@IP2I) (1 deliverable par plateforme)
 - D4.2 Fantômes numériques des cellules en 2D et en 3D (sphéroïdes)
- Financements envisagés
 - ~~“WP Radiobio” du projet PEPR “jumeaux numériques pour les radiothérapies innovantes” en cours d’évaluation~~
 - Projet PCSI à soumettre en décembre 2025
 - LPCA – financement ANR IRHydrobrain (→ 2028?)
- Personnes impliquées
 - Labos IN2P3 : IP2I (M. Beuve, E. Testa), LPSC (R. Delorme), LPCA (L. Maigne, “IR GATE”)
 - Labos hors IN2P3 : CREATIS (J.M. Létang), LIRIS (H. Ladjal)



➤ Proposition de Workpackages et sous-tâches:

2. WP2: Optimisation et contrôle de la délivrance de dose (préclinique et Clinique)

Task 2.1 : Optimisation et caractérisation des champs neutroniques en BNCT

- LPSC : **Design de modérateurs**: modélisation et optimisation du transport des neutrons et photons dans une unité de traitement BNCT.
- LPSC : **caractérisation spectrale et en flux du champ neutronique**, intercomparaison des installations BNCT dans le monde
- LPSC: design de cibles de production et tests thermiques

Task 2.2 : Contrôle de la délivrance de dose en radiobiologie *in vitro* et préclinique:

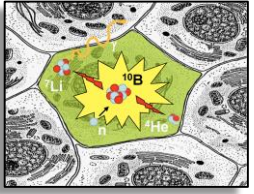
- GANIL : **dosimétrie des émetteurs alpha en radiobiologie in vitro** et préclinique
- LPCC : **Dosimétrie source non scellées par micro-scintillateurs**
- Subatech (**plateforme**): développement des méthodes innovantes pour la mesure du range du faisceau dans le cadre des **irradiations précliniques** (Scintillation + Bremsstrahlung..) → **préciser spécifique RT ciblées, par rapport à développement inclus dans MP hadronthérapie/Flash**
- IJCLab/IP2I/LPSC (**plateforme**): développement plateforme d'irradiation **BioALTO pour la radiobiologie des ions de basse énergie** (α , ^7Li), incluant le monitoring faisceau et la dosimétrie physique → **voir les développement inclus dans le MP hadronthérapie/Flash**
- IP2I: (**plateforme Scilab**), développement d'un **irradiateur alpha** (source intense ^{241}Am) **pour la radiobiologie**
- LPSC : **Microdosimétrie et fantôme actif pour la BNCT**.

Task 2.3 : Contrôle de la délivrance de dose Clinique en radiothérapie interne (pour une dosimétrie personnalisée plus performante)

- IP2I : **Caméra Compton pour le contrôle des traitements en RIV et BNCT** (projet européen autour de la caméra compton → contribution sur l'optimisation et simulation, pas de développement instrumental)
- Subatech : **caméra compton et imagerie associée**: technologie Xenon liquide, mesure 3 gamma (XEMIS)
- IJCLab : **Imagerie Gamma (THIDOS)** pour le contrôle de la dose en RIV + simulation et quantification. + Projet de développement compton caméra pour ouverture autres radionucléides $E > 500 \text{ keV}$

➤ Autres contributions:

- CPPM : **sonde gamma peropératoire** (Compton Collimated Probe) → chirurgie radio-guidée (mesure 511keV) mais pas contrôle d'un traitement RT → **MP radionucléides ?**



Nombreux développements réalisés autour de la production neutronique, de l'instrumentation détecteur neutrons et la le design de modérateurs optimaux

Thérapie par Capture Neutronique basée sur Accélérateur (AB-nCT)

Cibles pour CANS (Compact Accelerator Neutron Sources)

Ligne de test thermique de cibles

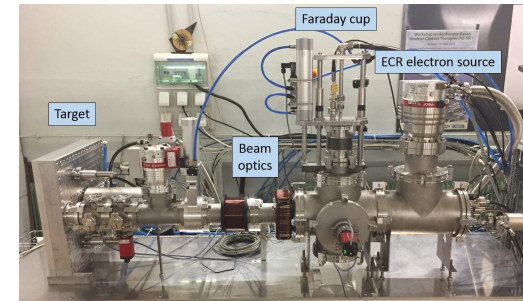
Modérateurs optimaux pour CANS et AB-nCT

Spectroscopie neutronique (8 keV – 20 MeV) (Mimac-FastN)

Fantôme actif et micro-dosimétrie (MIMAC-FastN)

Champ neutronique épithermique de référence métrologique (IRSN)

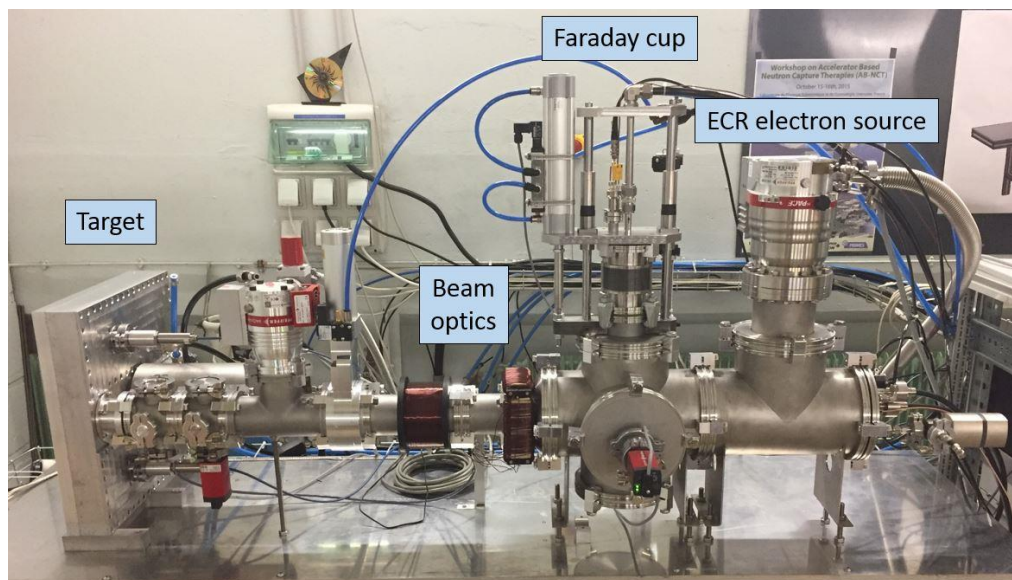
Nouveau détecteur (NFM) pour le monitoring neutronique à haut flux



Caractéristiques :

- Source ECR d'électrons (plasma Argon)
- Puissance nominale 3 kW (5 kW max)
- Courant max 168 mA
- Coupelle de Faraday refroidie
- Optique faisceau (focalisation + steerer)
- Diagnostique faisceau non interceptif (BIF)
- Taille du faisceau 1 cm²
- Densité de puissance 3kW/cm²

Ligne de test thermique de cibles



Caractéristiques :

- Source ECR d'électrons (plasma Argon)
- Puissance nominale 3 kW (5 kW max)
- Courant max 168 mA
- Coupelle de Faraday refroidie
- Optique faisceau (focalisation + steerer)
- Diagnostique faisceau non interceptif (BIF)
- Taille du faisceau 1 cm^2
- Densité de puissance 3 kW/cm^2

Diagnostique faisceau par Beam Induced Fluorescence (*2 micro-caméras dans les plans X et Y*)

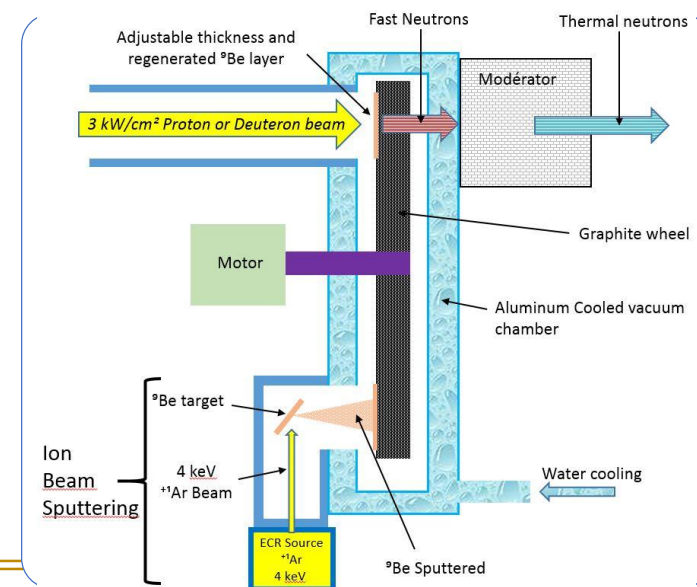
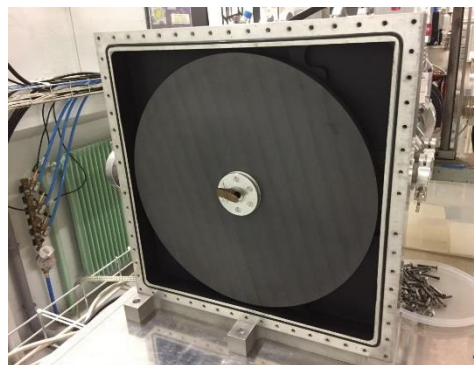
Design d'une cible tournante Béryllium

Caractéristiques :

- Roue graphite tournante (30 cm, 3 Hz)
- Densité de puissance nominale 3 kW/cm^2
- Echange thermique par radiation
- Refroidissement à eau
- Mesure de température par pyromètres optiques

A réaliser :

- Dispositif de dépôt ^9Be par Ion Beam Sputtering (IBS)
- Réalisation et caractérisation du dépôt ^9Be ($9 \mu\text{m}$)
- Mesure de la production neutronique



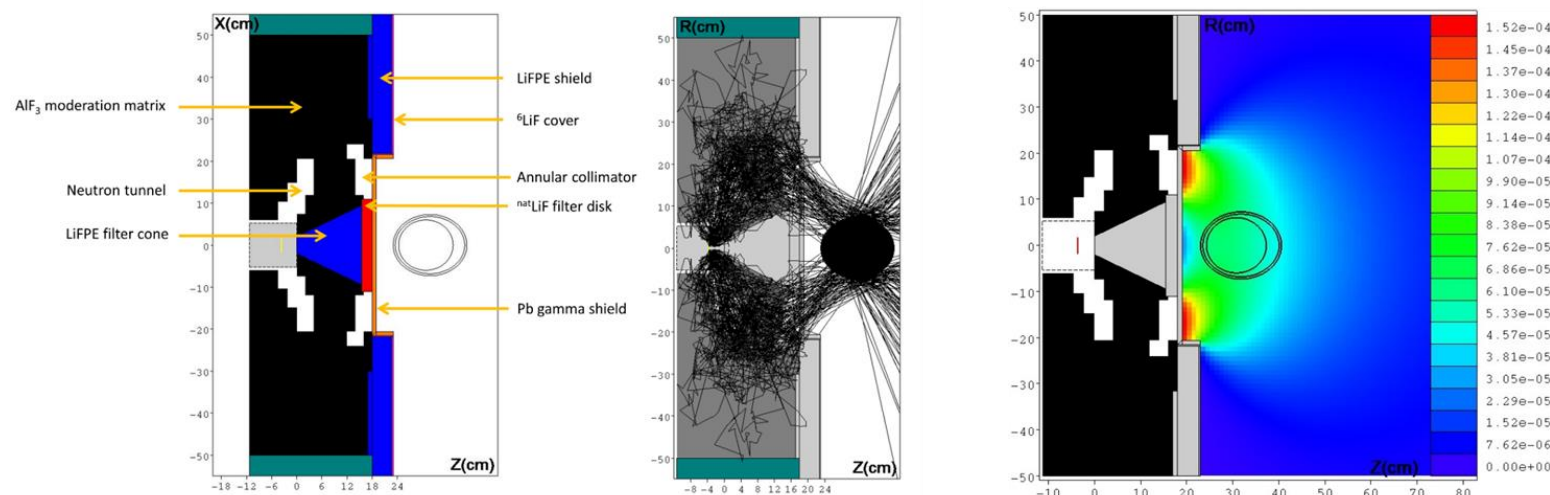
Design d'un modérateur pour champs n épithermiques pour l'AB-BNCT

WP5 projet CHEMINS IRSN-CNRS : trouver la structure d'un **BSA (Beam Shaping Assembly)** BNCT qui maximise la profondeur de traitement (ss contraintes temps traitement + radiopro.)

Structure de BSA générée par optimisation topologique :

corps de modulation en AlF_3 + « guide » de neutrons + cône filtrant en $\text{LiFPE} + \text{LiF}$ + collimateur annulaire, **mimant l'effet d'un traitement AB-BNCT multi-directionnel**

→ Evite de déposer un point chaud de dose en amont du cerveau → forte augmentation de TD.

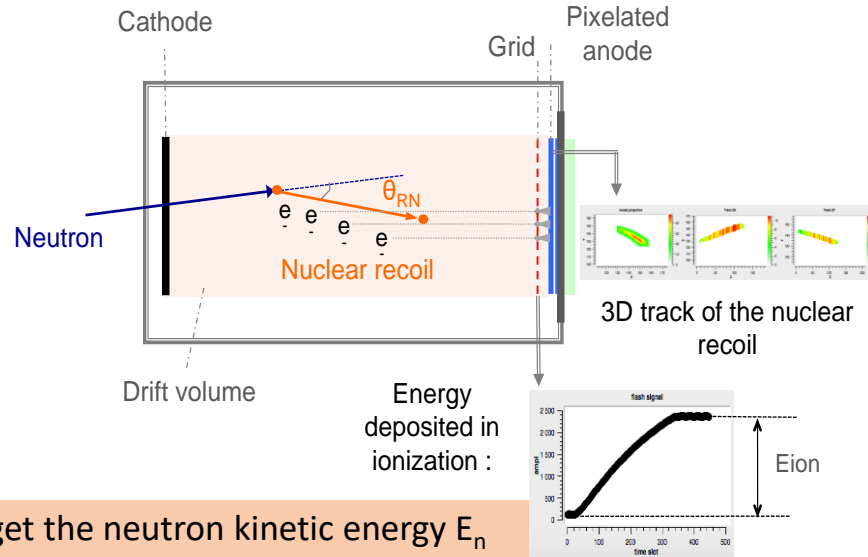
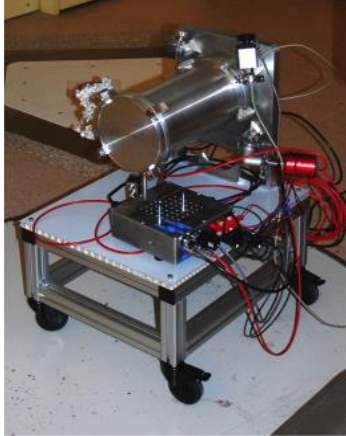


Performances inédites : **AD = 12.5 cm** (jusqu'ici 11 max.), **TD = 10,5 cm** (jusqu'ici 7,8 max.)

S. Chabod, D. Santos, N. Sauzet, Topology optimization design of the "Beam Shaping Assembly" of an AB-BNCT facility - application to the case of glioblastoma treatment, Phys. Med. Biol. 70 (2025) 035008

MIMAC-FastN detector

New Neutron spectrometer

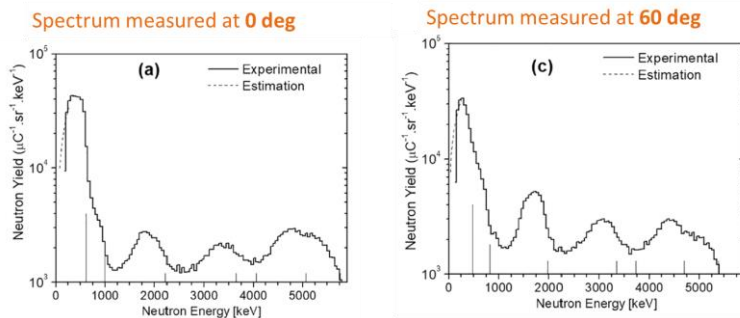


With θ , E_{ion} and IQF we get the neutron kinetic energy E_n

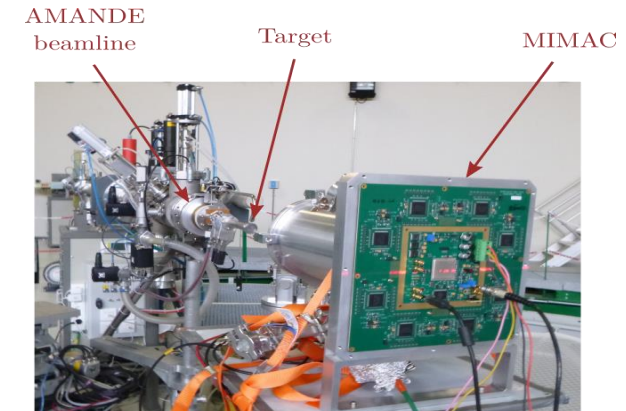
Polyenergetic measurement with $^9\text{Be}(d(1.45 \text{ MeV}), n)$

LPSC-Tandar Collaboration (Argentina)

Angular distribution for an AB-BNCT nuclear reaction @ Legnaro (IT)



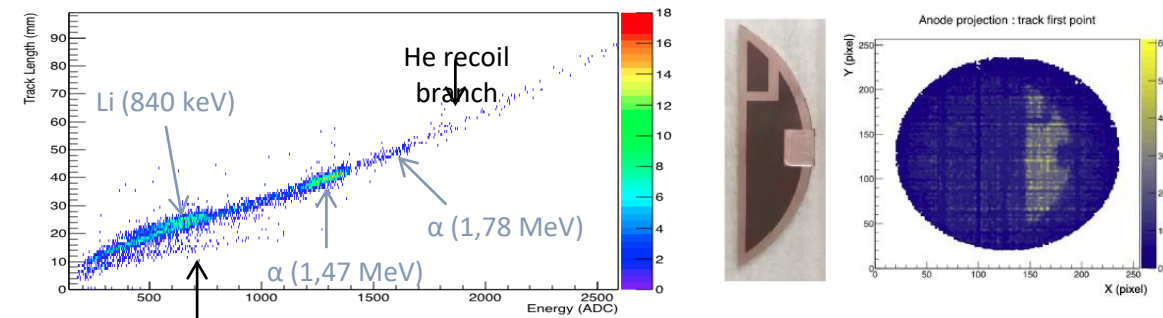
Low energy (8-50 keV) polyenergetic neutron field detection → sur plateforme métrologique AMANDE
Cadre collab LMDN-IRSN-Cadarache (projet CHEMINS)



Characterize the neutron field produced by $^7\text{Li}(p, n)$

MIMAC-FastN as an « active phantom »

Mesure de la capture $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ grâce à un dépôt ^{10}B et mesure des traces d'ions à 10ns de résolution



Collaborations

- **LMDN-IRSN** (Cadarache) sur la définition, fabrication et caractérisation du champ neutronique épithermique de référence métrologique
 - NFM (nouveau détecteur pour le haut flux)
 - Modérateur optimal
- **BNCT-Global** (W. Sauervein, Allemagne) sur le Code du practice et l'installation optimal
- **Tandar (CNEA)** (Argentine) sur caractérisation de champs n^0 et sur la production de radioisotopes basée sur accélérateur de basse énergie.

Intéressés à faire une mesure de distribution angulaire de la réaction (d,n) sur la cible de C-13 avec MIMAC-FastN (assurée par D.S.) avec la participation de jeunes chercheurs intéressés par notre stratégie de détection neutronique.
Cible de ^{13}C et Modérateurs optimaux
- **IAB** (Grenoble) + **CHU** (Grenoble) : Nouveaux vecteurs et probable future installation d'AB-NCT
- Prochainement **IP2I** pour caractérisation irradiateur alpha et potentiel travail sur comparaison expérience/simulation des ions de très basse énergie ($< 100 \text{ keV/n}$), en **collab M. Galassi** (Argentine)

Perspective à 3 ans

- **Fantôme actif** (MIMAC-FastN) au Ganil ou à Orsay ou à Cadarache et/ou au TANDAR.
- **Micro et Nano Dosimétrie dans un Gaz équivalent Tissue** (Geant4-DNA, MIMAC-FastN)
- **Nouveau détecteur « témoin » du champ neutronique (NFM)** : Mesures à Cadarache sur Amande en 2025 et sur le nouvel accélérateur T400 en 2027.
- **Champ neutronique épithermique optimal de référence métrologique** (IRSN, 2026)
- **Modérateur optimal pour la réaction « phare »** ${}^7\text{Li}(p, n)$ (2.3 MeV, n)
- **Mesures de Caractérisation des champs neutroniques CNAO** (Italie) dans le cadre d'une collaboration entre INFN-IN2P3 et au TANDAR (Argentine) dans le cadre d'une collaboration LPSC-TANDAR.
- **Définition d'une installation « optimale » pour l'AB-nCT** qui puisse être installée sur plusieurs sites afin de pouvoir comparer les doses et les traitements cliniques

➤ Proposition de Workpackages et sous-tâches:

2. WP2: Optimisation et contrôle de la délivrance de dose (préclinique et Clinique)

Task 2.1 : Optimisation et caractérisation des champs neutroniques en BNCT

- LPSC : **Design de modérateurs**: modélisation et optimisation du transport des neutrons et photons dans une unité de traitement BNCT.
- LPSC : **caractérisation spectrale et en flux du champ neutronique**, intercomparaison des installations BNCT dans le monde
- LPSC: design de cibles de production et tests thermiques

Task 2.2 : Contrôle de la délivrance de dose en radiobiologie *in vitro* et préclinique:

- GANIL : **dosimétrie des émetteurs alpha en radiobiologie in vitro** et préclinique
- LPCC : **Dosimétrie source non scellées par micro-scintillateurs**
- Subatech (**plateforme**): développement des méthodes innovantes pour la mesure du range du faisceau dans le cadre des **irradiations précliniques** (Scintillation + Bremsstrahlung..) → **préciser spécifique RT ciblées, par rapport à développement inclus dans MP hadronthérapie/Flash**
- IJCLab/IP2I/LPSC (**plateforme**): développement plateforme d'irradiation **BioALTO pour la radiobiologie des ions de basse énergie** (α , ^7Li), incluant le monitoring faisceau et la dosimétrie physique → **voir les développement inclus dans le MP hadronthérapie/Flash**
- IP2I: (**plateforme Scilab**), développement d'un **irradiateur alpha** (source intense ^{241}Am) **pour la radiobiologie**
- LPSC : **Microdosimétrie et fantôme actif pour la BNCT.**

Task 2.3 : Contrôle de la délivrance de dose Clinique en radiothérapie interne (pour une dosimétrie personnalisée plus performante)

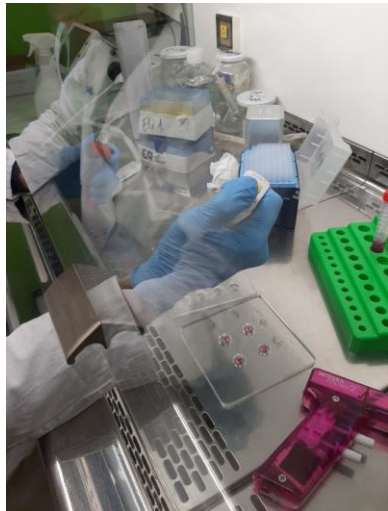
- IP2I : **Caméra Compton pour le contrôle des traitements en RIV et BNCT** (projet européen autour de la caméra compton → contribution sur l'optimisation et simulation, pas de développement instrumental)
- Subatech : **caméra compton et imagerie associée**: technologie Xenon liquide, mesure 3 gamma (XEMIS)
- IJCLab : **Imagerie Gamma (THIDOS)** pour le contrôle de la dose en RIV + simulation et quantification. + Projet de développement compton caméra pour ouverture autres radionucléides $E > 500 \text{ keV}$

➤ Autres contributions:

- CPPM : **sonde gamma peropératoire** (Compton Collimated Probe) → chirurgie radio-guidée (mesure 511keV) mais pas contrôle d'un traitement RT → **MP radionucléides ?**

Dosimétrie des émetteurs alpha en radiobiologie in vitro et préclinique

Développement d'outils dosimétriques pour la radiobiologie



➤ **Thème** : Dosimétrie

➤ **Durée** : 3-5 ans

➤ **Objectifs** :

- Court terme: relations dose effet en RIV- α
 - Relations dose-effet
 - Benchmarking des modèles d'effet biologique
- Moyen/long terme:
 - Dosimétrie *in vitro* à l'échelle de la cellule
 - Dosimétrie radiobio pour d'autres modalités (ions Carbone)
 - Dosimétrie des organoïdes ?

➤ **Stratégie/délivrables** : ?

- Dosimétrie et prise en compte des effets biologiques multi-échelle

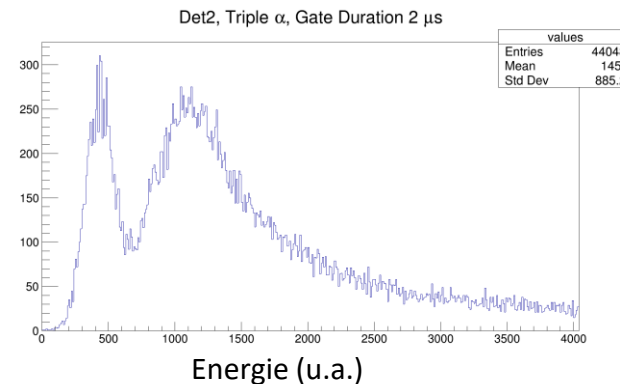
Objectifs :

- Micro-dosimétrie de sources liquides en préclinique
- De la production d'isotopes à l'étude de la bio distribution
 - ✓ Mesure de l'activité à une échelle micrométrique
 - ✓ Détection de faibles niveaux d'activité
 - ✓ Implantation proche (in vitro) ou dans les structures d'intérêt (in vivo)

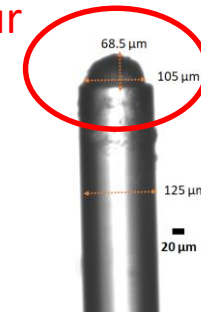


Résultats préliminaires :

- Mesure des efficacités et énergies en sources alpha scellées



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 des isotopes (beta, alpha)
- Développement mécanique pour positionnement absolu du dosimètre au plus proche de la structure d'intérêt



□ 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), GANIL

WP2 : Plateformes d'irradiation

- MP BioALTO (2023-2026)
 - L'objectif est de développer une plateforme d'irradiations cellulaires sur l'accélérateur ALTO avec des ions (H, He, Li, O, C, ... Au) de basse et de moyenne énergie
 - L'adaptation de la ligne Radiograaff (initialement développée pour l'accélérateur 4 MV de l'IP2I) est en cours de finalisation. La préparation de la salle d'accueil 320 est quasi finalisée
 - Le projet prévoit dans sa dernière année l'ouverture de la plateforme à des expériences extérieures à la collaboration du projet avec notamment la création d'un laboratoire de culture cellulaire au sein d'ALTO

WP2 : Plateformes d'irradiation

- Deliverables
 - Préparation de la salle 320 d'accueil de Radiograaff
 - Modèles de la ligne d'irradiation (modèle analytique + jumeau numérique GATE)
 - Adaptation de Radiograaff
 - Rapport de caractérisation de faisceauologie et de dosimétrie physique et biologique
 - Document de projet d'ouverture de la plateforme
- Financements
 - MP BioALTO (2023-2026), Projet PCSI PICTURE (2021-2025), BQR UPCité (2023, 2024)
 - Perspectives : Projet Sésame + thèses IJClab et IP2I
- Personnes impliquées
 - Labos IN2P3 : IJCLab (A. Maia Leite, Q. Mouchard, P. Lanièce, C. Olivetto, A. Saïd, A. Semsoum, R. Leplat, A. Boufia, D. Crepin, O. Seksek), IP2I (M. Beuve, E. Testa, Y. Zoccarato, G. Alphonse, C. Rodriguez-Lafrasse), LPSC (R. Delorme)
- Collaborations hors IN2P3
 - Institut Gustave Roussy; Institut Curie; Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay (ISMO – CNRS Physique, CNRS Cimie); CNM-IMB (Espagne); IFJ-PAN (Pologne)

➤ Proposition de Workpackages et sous-tâches:

2. WP2: Optimisation et contrôle de la délivrance de dose (préclinique et Clinique)

Task 2.1 : Optimisation et caractérisation des champs neutroniques en BNCT

- LPSC : **Design de modérateurs**: modélisation et optimisation du transport des neutrons et photons dans une unité de traitement BNCT.
- LPSC : **caractérisation spectrale et en flux du champ neutronique**, intercomparaison des installations BNCT dans le monde
- LPSC: design de cibles de production et tests thermiques

Task 2.2 : Contrôle de la délivrance de dose en radiobiologie *in vitro* et préclinique:

- GANIL : **dosimétrie des émetteurs alpha en radiobiologie in vitro** et préclinique
- LPCC : **Dosimétrie source non scellées par micro-scintillateurs**
- Subatech (**plateforme**): développement des méthodes innovantes pour la mesure du range du faisceau dans le cadre des **irradiations précliniques** (Scintillation + Bremsstrahlung..) → **préciser spécifique RT ciblées, par rapport à développement inclus dans MP hadronthérapie/Flash**
- IJCLab/IP2I/LPSC (**plateforme**): développement plateforme d'irradiation **BioALTO pour la radiobiologie des ions de basse énergie** (α , ^7Li), incluant le monitoring faisceau et la dosimétrie physique → **voir les développement inclus dans le MP hadronthérapie/Flash**
- IP2I: (**plateforme Scilab**), développement d'un **irradiateur alpha** (source intense ^{241}Am) **pour la radiobiologie**
- LPSC : **Microdosimétrie et fantôme actif pour la BNCT**.

Task 2.3 : Contrôle de la délivrance de dose Clinique en radiothérapie interne (pour une dosimétrie personnalisée plus performante)

- IP2I : **Caméra Compton pour le contrôle des traitements en RIV et BNCT** (projet européen autour de la caméra compton → contribution sur l'optimisation et simulation, pas de développement instrumental)
- Subatech : **caméra compton et imagerie associée**: technologie Xenon liquide, mesure 3 gamma (XEMIS)
- IJCLab : **Imagerie Gamma (THIDOS)** pour le contrôle de la dose en RIV + simulation et quantification. + Projet de développement compton caméra pour ouverture autres radionucléides $E > 500 \text{ keV}$

➤ Autres contributions:

- CPPM : **sonde gamma peropératoire** (Compton Collimated Probe) → chirurgie radio-guidée (mesure 511keV) mais pas contrôle d'un traitement RT → **MP radionucléides ?**

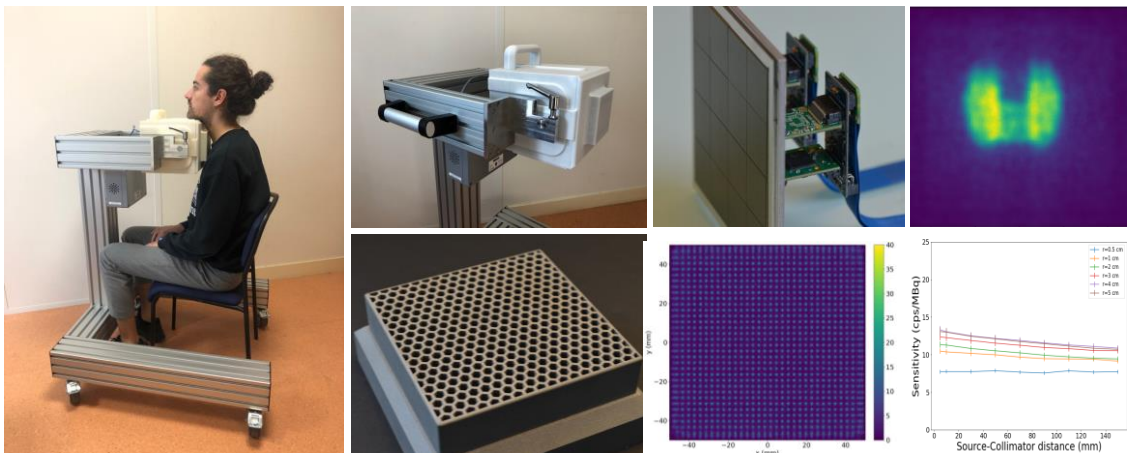


CONTEXT

- Vectorized internal radiotherapy in full expansion (novel, more specific vectors and innovative alpha or beta emitting radionuclides)
- Accurate, personalized dosimetry essential for optimizing treatment (increasing the dose to the tumor while preserving organs at risk)

RESULTS

- Design, realization and commissioning of the clinical prototype of a mobile gamma camera (10x10 cm² field of view)
- Evaluation of the accuracy and robustness of the quantification protocol (calibration of the camera response, segmentation of the source image, partial volume effect and scattering corrections) using 3D phantoms



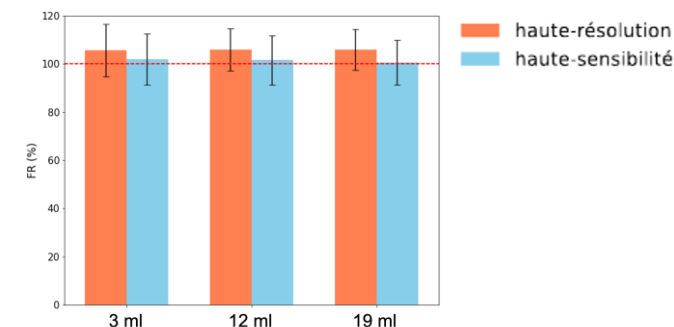
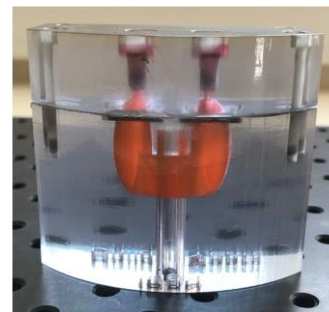
Plan Cancer (AAP Physicancer, INSERM, 2019-2023) et AP-IN2P3

OBJECTIVES

- To propose new instrumental (gamma camera) and methodological (dose uncertainties) approaches aimed at improving control of the dose delivered during radioactive iodine treatment for thyroid diseases
- Project included in WP3

SHORT-TERM PERSPECTIVES

- First clinical evaluation of the mobile camera for treatment of benign thyroid diseases completed in **March 2025** (IUCTO). Results under analysis.
- Phantom studies comparing the quantification performance of the ambulatory camera and conventional clinical systems for the dosimetry of small uptake heterogeneities (nodules, tumour residues) and salivary glands (**september-november 2025, Baclesse, Cochin**).
- Adaptation of a Bayesian network developed by IRSN for the estimation of dosimetric uncertainties (**2025-2026, IRSN**)





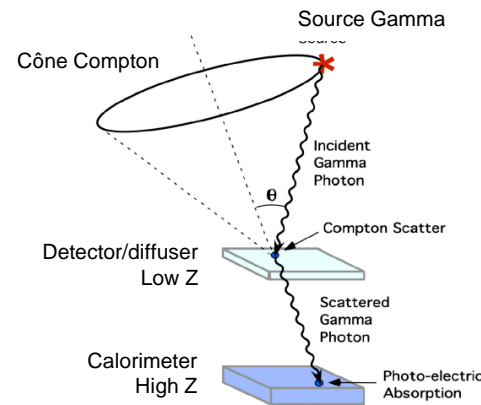
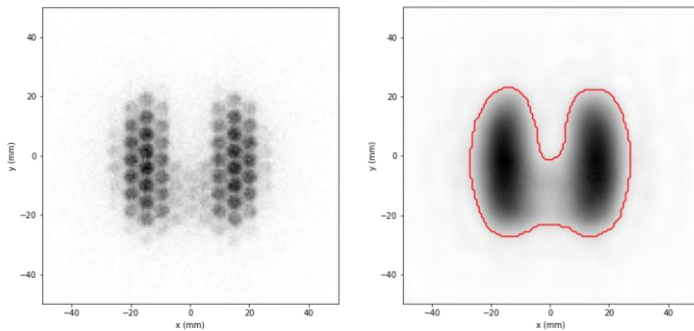
PERSPECTIVES

○ Mid/long-term perspectives 2025-2027

- Adaptation of the ambulatory camera for dose-based treatment planning of thyroid diseases using ^{123}I (160 keV, Cochin)
- Extended clinical protocol of the mobile gamma camera for the treatment of thyroid diseases (differentiated thyroid cancers and benign thyroid diseases)
- Open up the use of the mobile camera to clinical applications using medium-energy gamma-emitters (200-400 keV, ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{211}At)

○ Long-term perspectives 2026 - ...

- Development of a **Compton camera dedicated to dosimetric monitoring with high-energy gamma rays** (>400 keV) for targeted alpha therapy with ^{149}Tb , ^{213}Bi , ^{225}Ac or ^{212}Pb (colorectal and neuroendocrine tumors, melanoma, ...)



COLLABORATIONS

- IJCLab : **REV** (L. Menard., M.-A. Verdier, M. Hussein), **Pôle ingénierie**
- Internal Dose Assessment Laboratory (LEDI-IRSN)
- Claudius Régaud Institute (IUCTO)
- Institut Cochin
- Centre François Baclesse (Caen)
- The Catholic University of Korea, College of Medicine, The Korea Atomic Energy Research Institute

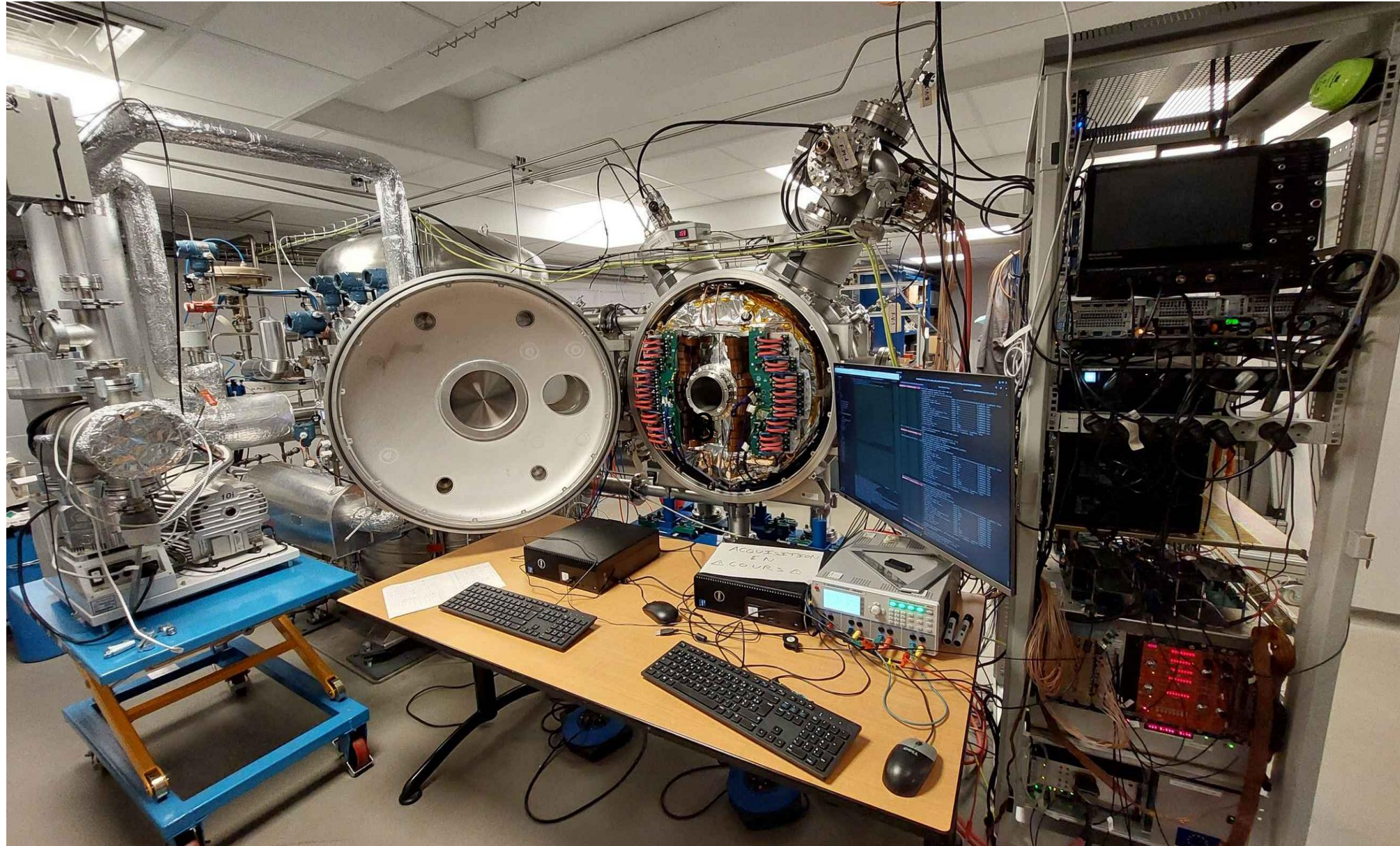
FUNDINGS

- 2025 ANR-NRF bilateral call, ACITAT : AI-powered Compton imaging for targeted alpha therapy, France-Korea, submitted proposal
- PHRC submission for extended clinical evaluation?
- Fundings from startup Beams to extend the field of application of the THIDOS camera ?

XEMIS2 (WP2)



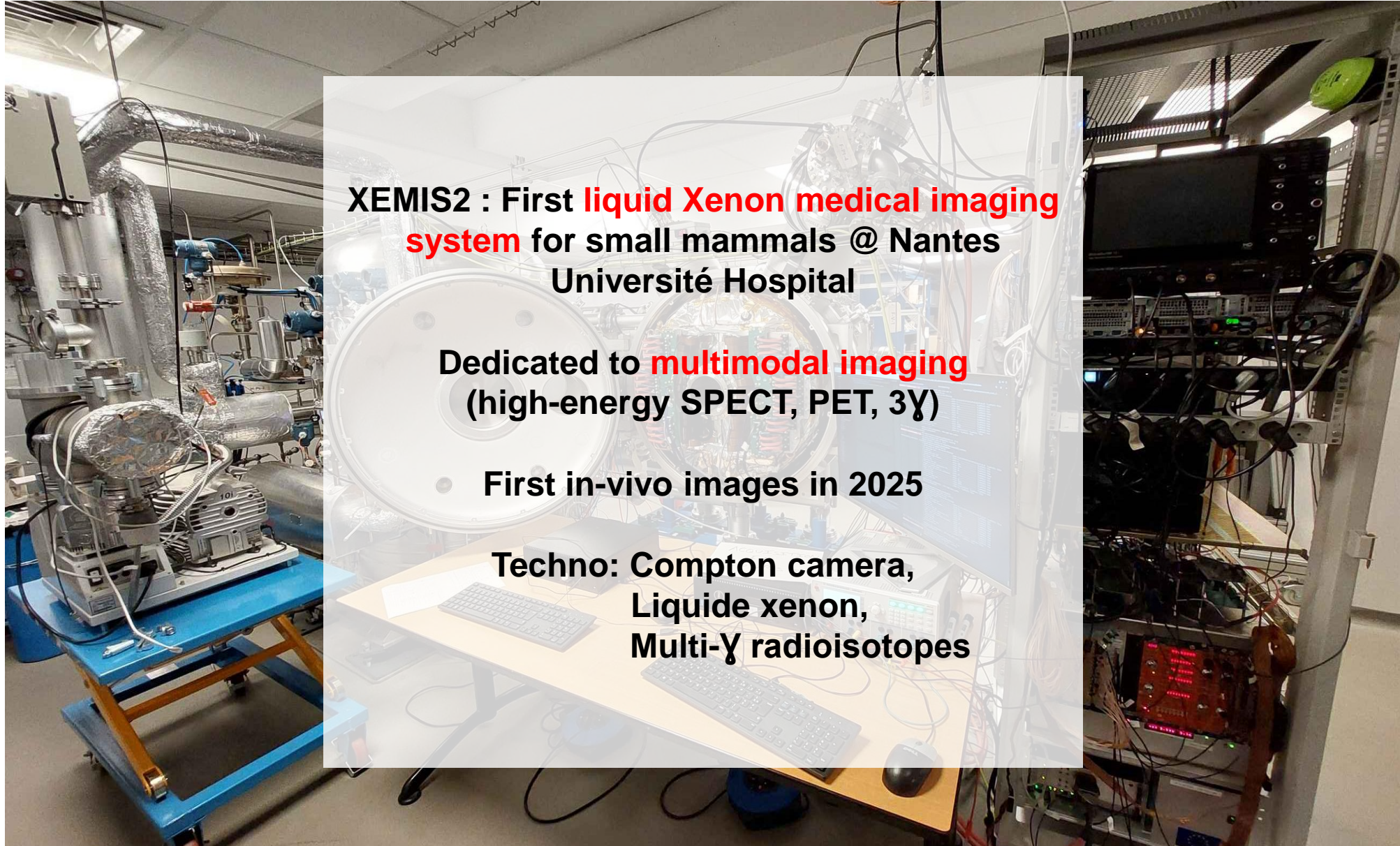
NUCLÉAIRE
& PARTICULES



XEMIS2 (WP2)



NUCLÉAIRE
& PARTICULES



XEMIS2 : First liquid Xenon medical imaging system for small mammals @ Nantes Université Hospital

Dedicated to multimodal imaging (high-energy SPECT, PET, 3Y)

- **First in-vivo images in 2025**

**Techno: Compton camera,
Liquide xenon,
Multi-Y radioisotopes**

XEMIS2 (WP2)



NUCLÉAIRE
& PARTICULES



Deliverables :

Short-term : Multimodal imaging @ Nantes
Université Hospital

Mid-term : Increase in team's activity and first study
dedicated to small animals and better imaging
control to understand RIV

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

Partners :

Subatech, CRCI2NA, LS2N, IMT Nord Europe,
IMT Atlantique Brest, KEK, Sherbrooke University, Melbourne
University

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,
Nicolas Beaupère

➤ Proposition de Workpackages et sous-tâches:

3. Compréhension des mécanismes biologiques des RT ciblées

(radiobiologie des ions de basses énergie et du couplage vecteur/irradiation)

- **Task 3.1: Etudes des réponses sub-cellulaires** (noyau, mitochondries, membranes...), **cellulaires et multicellulaires** (immunogénicité...)
 - LPSC/GANIL/IP2I/ISTCT/LITO : **études dommages cellulaires** nucléaires (ADN) et extra-nucléaires (mitochondries, membranes...) dus aux **radiopharmaceutiques alpha** et aux **ions de basse énergie**
 - IPHC : **étude de la mort immunogène des cellules tumorales** : effets biologiques d'**irradiations ionisantes combinées à des infections par des virus oncolytiques** sur des modèles de cancers très agressifs et incurables → **préciser spécificités RT ciblées**
 - IP2I : **acquisition de données radiobiologiques avec ions de basse énergie** (HadronBio) → notamment pour nourrir les modèles biophysiques
 - Subatech: Mesure des **rendements radiolytiques dans l'eau et dans le milieu biologique** (avec faisceaux d'ions basse énergie?) → **a préciser spécificités RT ciblées (sous-tâche + radiochimie?)**
- **Task 3.2: Etudes combinaison vecteur / irradiation** (*à conserver si contribution*)
 - LPCA : Effets **biologiques et métaboliques** associés à ces modalités d'irradiation; impact **mitochondrial** → **A préciser spécificité RT ciblées (NP)**.
Vérifier/revoir répartition des sous-tâches

backup

Radiothérapie interne vectorisée (RIV) beta / alpha / Auger

- **Principe:** radiothérapie interne dans laquelle un vecteur radiomarqué cible spécifiquement les cellules à détruire.

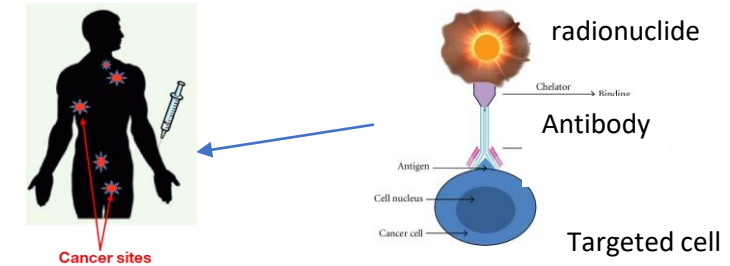
L'émetteur peut être de **bas TEL (beta)** ou **haut TEL (alpha, voire Auger)**

- **Intérêt clinique en 7 :** traitement clinique FDA au ^{223}Ra et ^{177}Lu -PSMA. Plus de 30 essais cliniques en RIV-alpha actuellement avec divers vecteurs et isotopes (^{211}At , ^{225}Ac , ^{212}Pb ...)

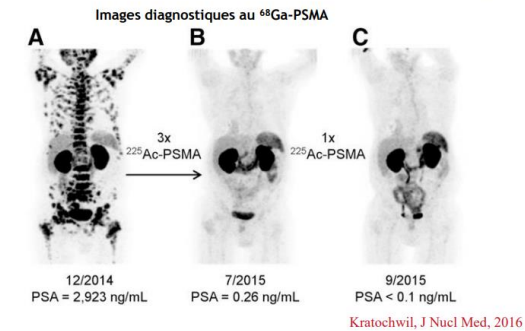
La **dosimétrie en RIV** repose sur des acquisitions d'images fournissant une **visualisation des biodistributions cinétiques des radiopharmaceutiques**, qu'il est possible de segmenter et quantifier pour avoir une estimation de l'activité cumulée et la dose aux tumeurs et organes.

La **RIV-alpha et Auger** posent des difficultés supplémentaires pour la **dosimétrie et la prédiction d'efficacité** du fait de leur **RBE intrinsèque** (dépendant de l'énergie) et des **très faibles parcours des particules** (qqs nm à 100 μm), ajoutant une dépendance forte à l'hétérogénéité de distribution des vecteurs.

La modélisation nécessite notamment de **comprendre et identifier les mécanismes d'action biologiques et d'efficacité spécifiques à la RIV**, en réalisant des expériences de radiobiologie aux paramètres d'irradiation maîtrisés.



Radiothérapie Interne Vectorisée à ^{225}Ac -PSMA (Prostate-specific membrane antigen)

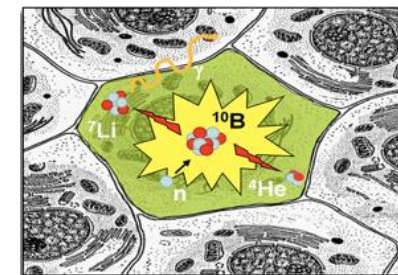
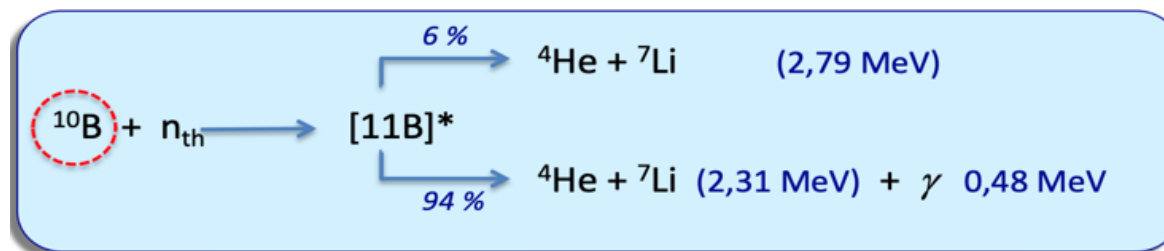
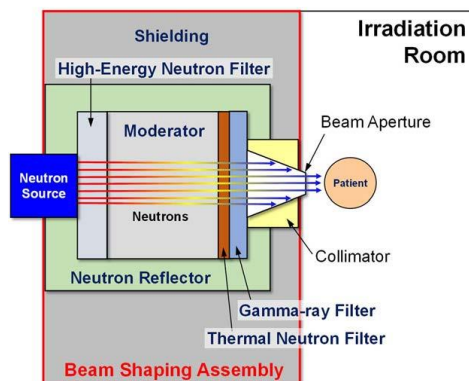


Radiothérapie interne vectorisée (RIV) beta / alpha / Auger

- **Objectif (5-10 ans ?):** Améliorer la dosimétrie personnalisée en RIV, incluant une meilleure compréhension et caractérisation des effets biologiques, en particulier pour les hauts-LET.
- Passe par:
 - le développement de **protocoles dosimétriques standardisés** et optimisés
 - Le développement **d'outils de simulation multi-échelle** (jusqu'à la cellule) et de **modèles biophysiques adaptés**
 - La réalisation **d'expériences *in vitro* (2D et 3D)** et **précliniques aux paramètres contrôlés** pour **valider les protocoles** et **caractériser les effets biologiques** : *relation « dose-effet » et au-delà, impact hétérogénéité micrométrique des émetteurs, effets cellulaires directs ou distants, impact du vecteur et du type de radionucléide...*
 - le développement d'une **instrumentation dédiée** à la **dosimétrie préclinique** et/ou au **contrôle *in vivo* du traitement**
 - ...
- **Impact:** à long terme pourrait permettre d'optimiser les traitements de RIV et intégrer des modèles pertinents dans les outils de planifications de traitement

BNCT: Boron neutron capture therapy

- **Principe:** thérapie combinant l'injection d'un composé chimique à base de ^{10}B et une irradiation externe neutronique menant à l'émission locale d'ions de très haut TEL



Le développement clinique de la BNCT a nécessité le **développement d'accélérateurs capables de réaliser des traitements en milieu hospitalier**, produisant des champs neutroniques épithermiques ($E < \sim 10 \text{ keV}$) d'intensité suffisante ($> 10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$) pour un traitement de durée raisonnable → **Accelerator-Based NCT**.

Dosimétrie en BNCT basée sur le **dosage de Bore dans le sang** et des **méthodes de pondération avec des facteurs expérimentaux fixes** de la dose physique des contributions neutrons, gamma et Bore → **insuffisant**: dépendance au vecteur et au type de cellule, RBE non fixe avec la dose, radiobiologie des particules alpha/Li, hétérogénéité micrométrique du vecteur...

BNCT: Boron neutron capture therapy

➤ **Objectifs (3-5 ans) : Apporter des solutions technologiques pour optimiser la production neutronique, caractériser les faisceaux et améliorer les méthodes de dosimétrie et prediction d'effet biologique en BNCT**

➤ **ABnCT :**

- Contribution au **design et test de cibles innovantes** de production neutronique pour BNCT
- **Développement de détecteurs neutroniques** pour caractériser précisément les champs neutroniques (mesure directionnelle et d'énergie, ex MIMAC), permettant de comparer les différentes installations pour une meilleure comparaison des essais cliniques/dosimétries.
- Design de **modérateurs optimisés** pour le traitement de BNCT en profondeur
- ...

➤ **Dosimétrie et radiobiologie:**

- Comme en RIV, besoin de **compréhension des mécanismes radiobiologiques** et de **modélisation multiéchelle avec des modèles biophysiques adaptés aux très basses énergies d'ions**.
- Parcours des ions $< 10 \mu\text{m}$: **question hétérogénéité micrométrique et des cibles biologiques critiques** (*noyau cellulaire et/ou autres organelles, effets distants...*) est d'autant + importante
- Question de l'intégration de ces prédictions dans des TPS pour améliorer les méthodes de pondération
- Validation des codes de simulation pour les basses énergies ($< 100 \text{ keV/n}$)...

