

Environnement dosimétrique et premiers résultats des études sur les mécanismes physico-chimiques et biologiques de l'hadronthérapie FLASH au cyclotron ARRONAX

Manon Evin^a, Charbel Koumeir^{a,c}, Quentin Mouchard^a, Guillaume Blain^a, Emeline Craff^c, Gregory Delpon^{a,b}, Vincent Fiegel^{b,c}, Giovanna Rosa Fois^d, Youssef Ghannam^e, Ferid Haddad^{a,c}, Lydia Maigne^d, Vincent Potiron^{b,e}, Gaëlle Saade^e, Noël Servagent^a, Stéphane Supiot^{b,e}, Sarra Terfas^a, Johan Vandenborre^a, Vincent Métivier^a, Sophie Chiavassa^{a,b}

^a Nantes Université, IMT Atlantique, CNRS/IN2P3, SUBATECH, F-44000 Nantes, France

^b Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain, France

^c GIP ARRONAX, Saint-Herblain, France

^d Université Clermont Auvergne, CNRS/IN2P3, LPC, F-63000 Clermont-Ferrand, France

^e Nantes Université, CNRS, US2B, UMR 6286, F-44000 Nantes, France



Je ne déclare aucun lien d'intérêt
au cours des 5 dernières années.

Le projet FLASHMOD

→ Développement de la radiothérapie FLASH

Effet FLASH

Augmentation du débit de dose de **0,1 Gy/s** (CONV)

à **au moins 40 Gy/s** (UHDD) :

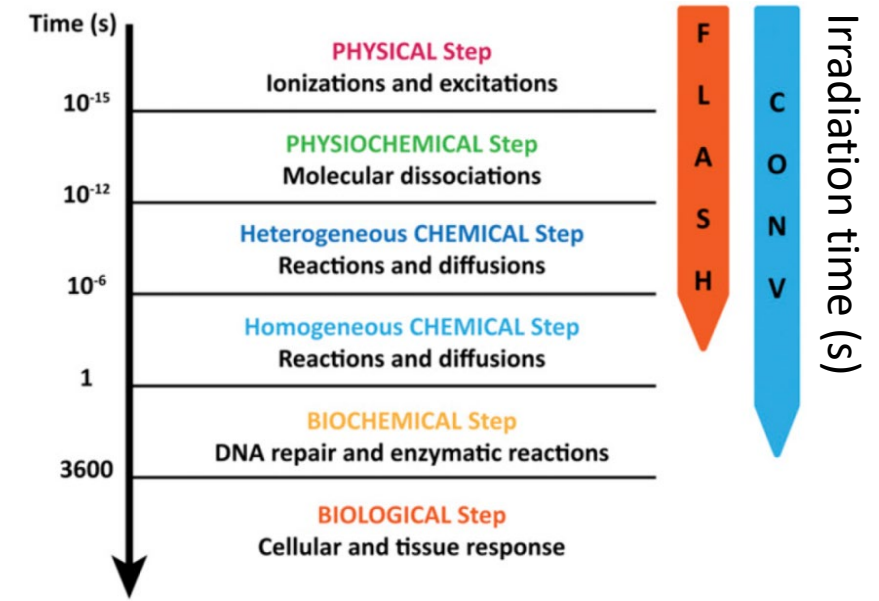
- Réduction de la toxicité aux tissus sains
- Même efficacité anti-tumorale

→ Élargissement de la fenêtre thérapeutique

Objectifs du projet

Avancer dans la compréhension des **mécanismes de l'effet FLASH**

Faire face aux challenges **techniques liés à l'UHDD**



Montay-Gruel, P., et al. (2019). DOI: [10.1073/pnas.1901777116](https://doi.org/10.1073/pnas.1901777116)

→ Équipe pluridisciplinaire autour du cyclotron ARRONAX

Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et Oncologie à Nantes-Atlantique



Particules extraites	Énergie maximale (MeV)	Parcours dans l'eau (cm)	TEL à l'entrée du plateau (keV/μm)
H ⁺	70	4,08	1
He ²⁺	70	0,34	11

Débits de dose

- CONV : ~0,1 Gy/s



- UHDD : jusqu'à quelques centaines de **kGy/s**

Plateforme d'irradiation préclinique à ARRONAX

Cible
Position, ciblage

Poster « Irradiations précliniques (FLASH et CONV) @ARRONAX : repositionnement, marges et tailles de champ. »

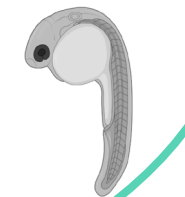
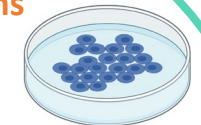
Création du faisceau
énergie et structure temporelle

Mise en forme du faisceau
homogénéités, taille et forme des champs

Monitoring du faisceau

Dosimétrie *in vivo*

Applications



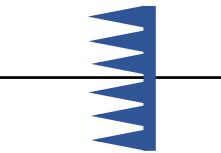
Dosimétrie innovante
par les rayonnements émis par le milieu irradié

Cyclotron

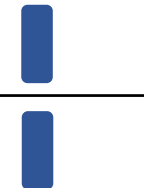


Fenêtre sortie en kapton

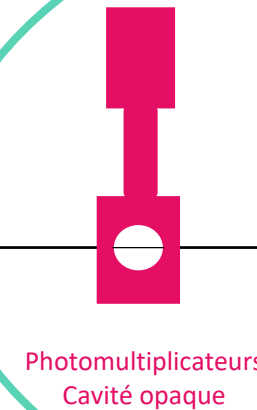
Feuille de tungstène



Filtre d'étalement du pic de Bragg (optionnel)



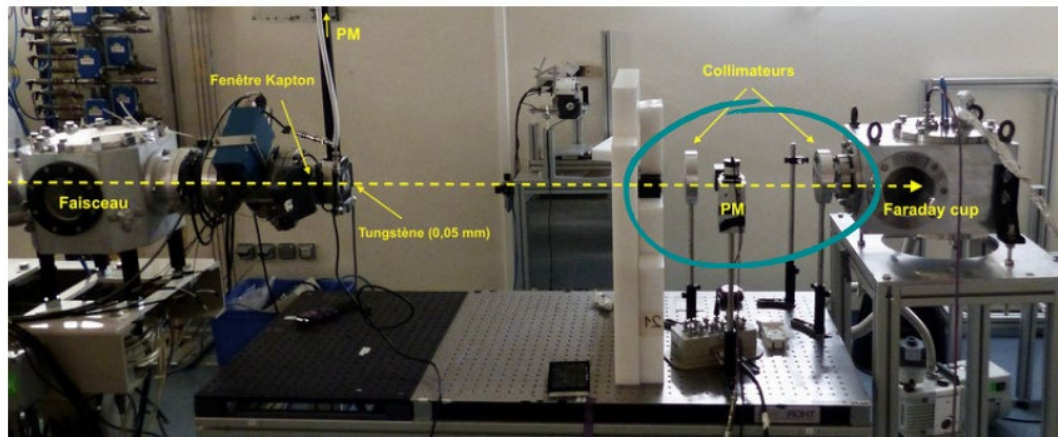
Collimateur



Photomultiplicateurs
Cavité opaque

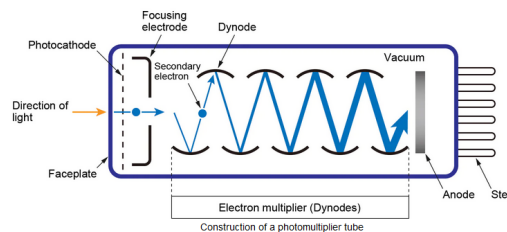
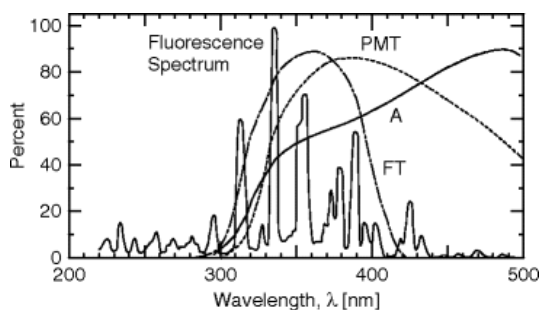
Chambre d'ionisation

Film radiochromique



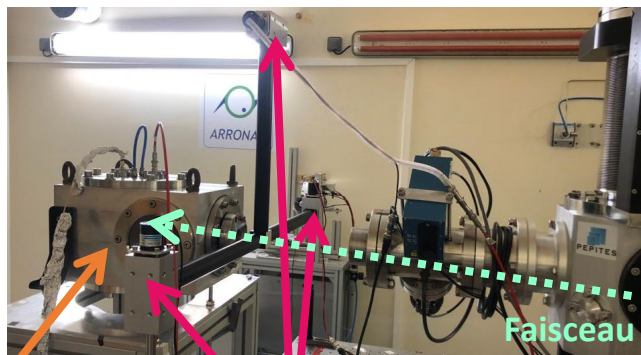
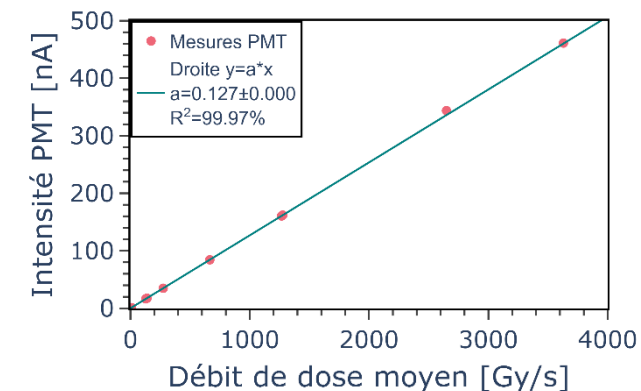
Monitorage des faisceaux UHDD et CONV

Fluorescence du diazote de l'air : pic 337 nm (UV) → Tube photomultiplicateur (PMT)



Site internet Matsuda, « Photomultiplier Tube (PMT) ». [31/05/2023].

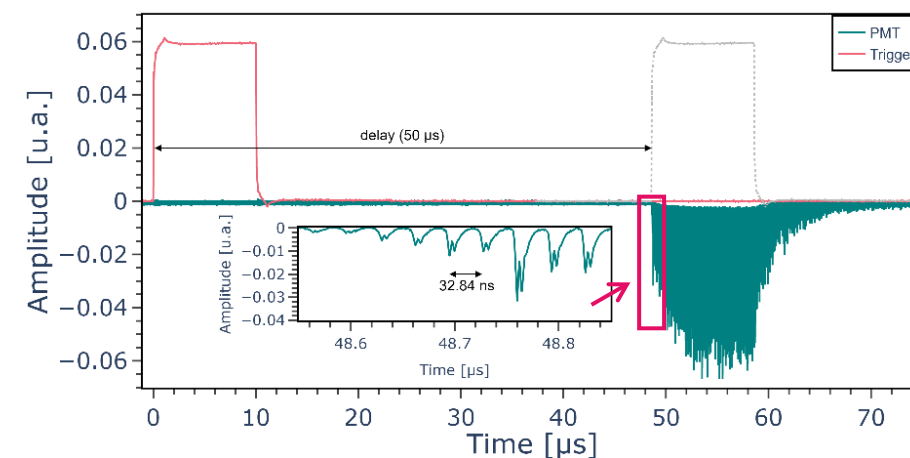
Linéarité en fonction du débit de dose



Caractérisation de la méthode

- ✓ Sélection des meilleurs candidats PMT
- ✓ Faisabilité du **monitorage en UHDD et CONV**
- ✓ Faisabilité du **monitorage temporel**
- ✓ Faisabilité d'un **profil géométrique**

Structure temporelle des faisceaux



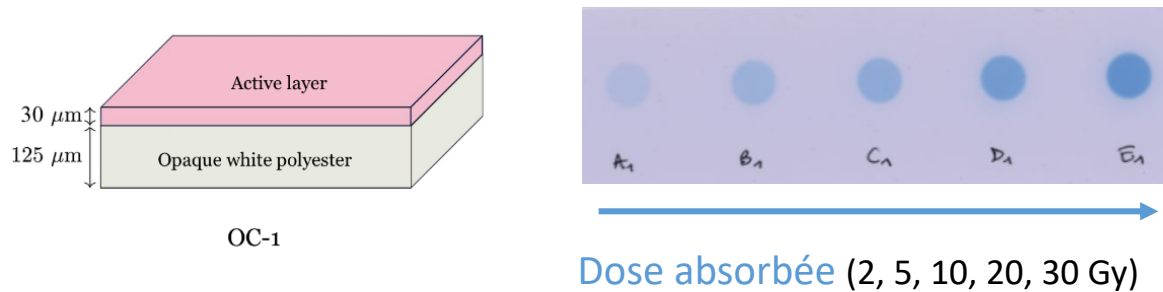
Cage de Faraday

PMT

Faisceau

Dosimétrie *in vivo*

OrthoChromic Films OC-1



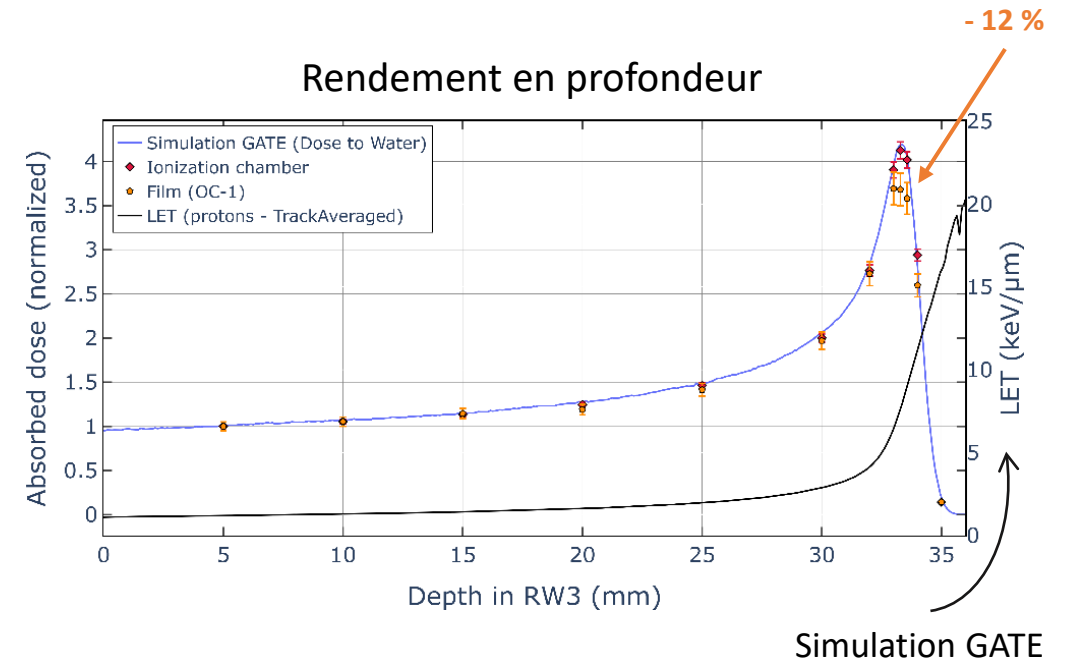
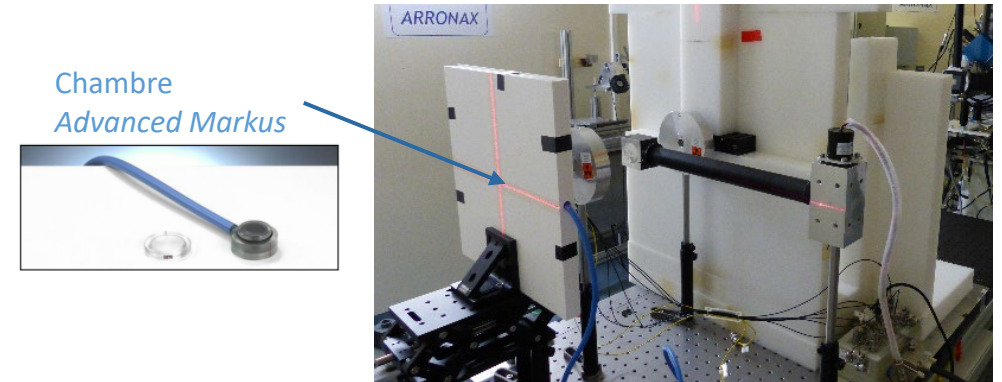
✓ Indépendants du débit de dose

➔ Étalonnage protons en CONV avec le TRS-398 (PTW Advanced Markus)

- Villoing, et al. « Proton Beam Dosimetry at Ultra-High Dose Rates (FLASH): Evaluation of GAFchromic™ (EBT3, EBT-XD) and OrthoChromic (OC-1) Film Performances ». *Medical Physics*, 2022. <https://doi.org/10.1002/mp.15526>.

- Villoing., et al., « Response characterization of a new radiochromic film to ultra high dose rates for light ions beams. » (*ESTRO 2022*). hal-03680039

Dépendants du TEL (Transfert d'Énergie Linéique)



➔ Détermination du facteur de correction f(TEL)

Radiobiologie : embryons de poissons-zèbre

- ✓ Biologiquement complexe
- ✓ Développement rapide
- ✓ Fort pouvoir statistique

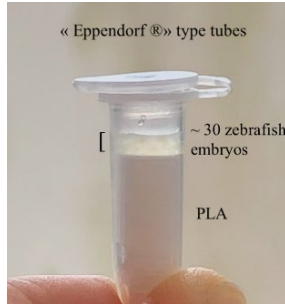
→ Etude des paramètres d'irradiation

→ Effets du débit de dose sur les tissus sains

Protocole



Prélèvement des embryons viables



Montage des échantillons

→ Hypoxie
Plateau de Bragg

28 hpf

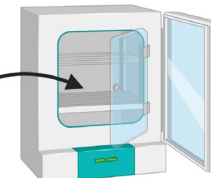


Films OC-1

Irradiation



Culture (28°C)



4 days

Anesthésie (froid) et fixation



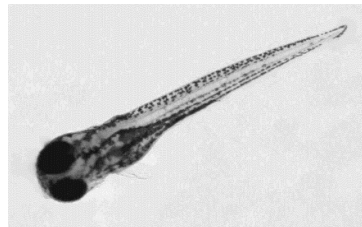
Acquisition des images et analyse

Résultats

- Longueur
- Courbure
- Œdème péricardique

~ 100 embryons/condition d'irradiation

Contrôle (non irradié)



7500 Gy/s



0,25 Gy/s

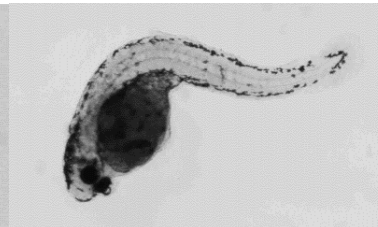


Photo : Gaëlle Saadé

✓ Effet protecteur avec H⁺ et He²⁺

Mécanismes ?

Biologiques

Radiochimiques

• Saadé et al., « Ultrahigh-Dose-Rate Proton Irradiation Elicits Reduced Toxicity in Zebrafish Embryos, *Advances in Radiation Oncology*, 2022. DOI: 10.1016/j.adro.2022.101124

• Ghannam Y. et al., « First evidence of in vivo effect of FLASH radiotherapy with helium ions in zebrafish embryos », soumis

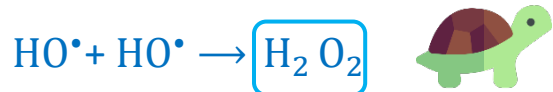
Radiochimie : expérimental

ROS → effets indirects des rayonnements

Espèces réactives de l'oxygène produites par la radiolyse de l'eau

[H₂O₂] ↓ lorsque le débit de dose ↑
Mécanisme ?

- Production majoritaire par :



Processus de recombinaison de HO° ?



- Sous N₂O : pas de e⁻_{aq}, pas de O₂ dissous
- Sous Argon : pas de O₂ dissous

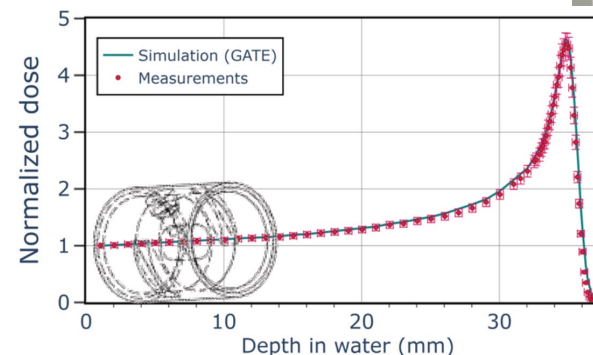
Protocole

- Cellules en PEEK
- Eau ultrapure
- Atmosphères :
 - Air
 - N₂O
 - Argon

Irradiation



Films OC-1

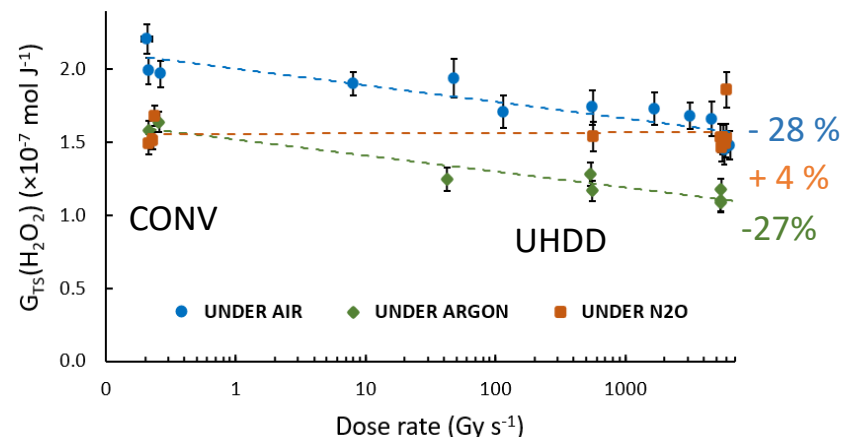


Protons dans le plateau

→ Spectro-photométrie UV-Visible

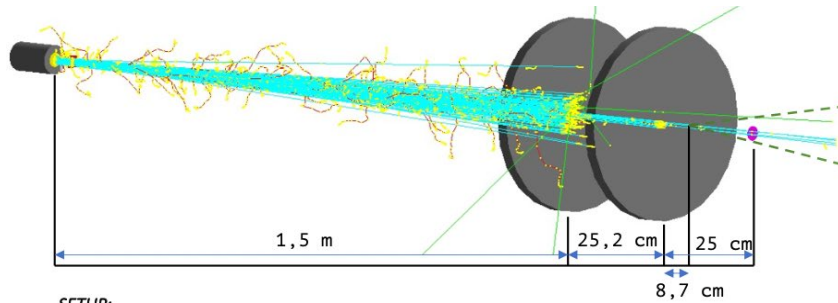
Résultats

Rendement de H₂O₂ à 80 Gy et débit de dose variable



- Rôle important de e⁻_{aq} dans l'étape radiolytique
- La déplétion en O₂ joue un rôle minoritaire

Radiochimie : simulation Geant4-DNA

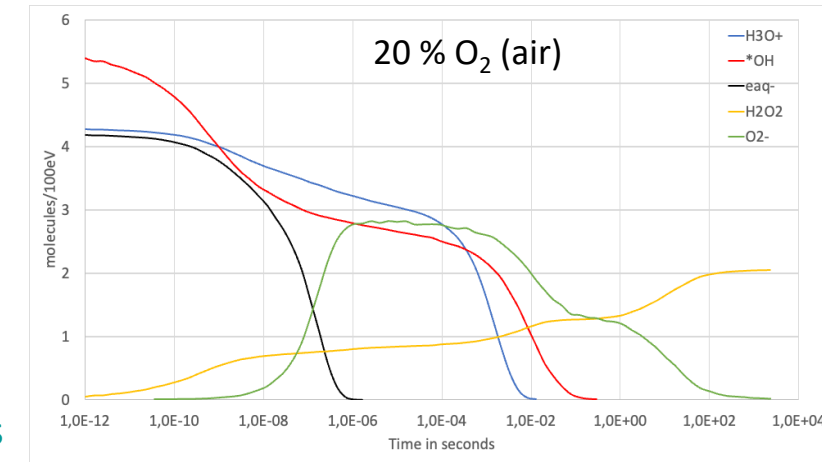


GATE description macroscopique du faisceau et du montage

Geant4-DNA échelle microscopique

Comparaison des rendements simulés et expérimentaux

Suivi temporel des concentrations des ROS selon les conditions expérimentales



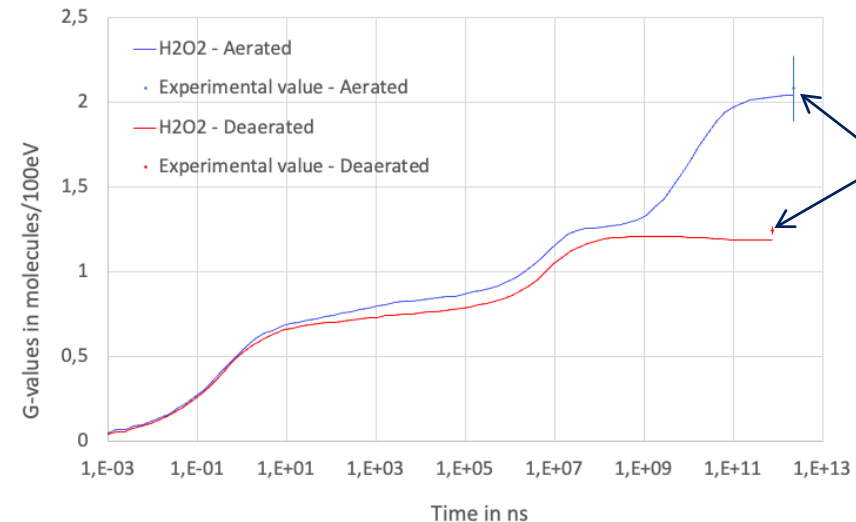
Validation en débit conventionnel (0,2 Gy/s)

- ✓ Compréhension du rôle de l'oxygène et des espèces radiolytiques
- ✓ Reproduction des conditions de référence (Dosimétrie de Fricke)

→ Travaux en cours pour modéliser l'UHDD

Résultats préliminaires

Rendement de H₂O₂ avec ou sans O₂ dissous



Points expérimentaux

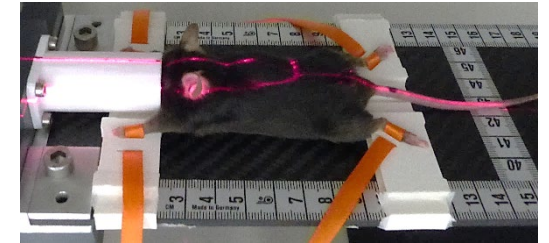
Conclusion et perspectives

Monitoring CONV et UHDD
avec les photomultiplicateurs

Dosimétrie *in vivo*
avec les films OC-1

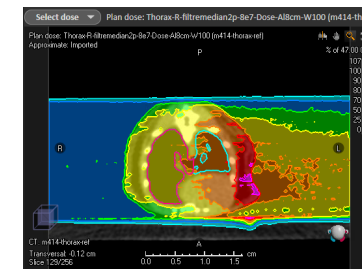
Poster : Ciblage, repositionnement, marges
Pour la FLASH-RT préclinique (souris)

Environnement dosimétrique pour
la hadronthérapie FLASH à ARRONAX



- ✓ Mise en évidence de l'effet du débit de dose sur des embryons de poissons-zèbre et *in vitro*
- ✓ Avancées sur les mécanismes physico-chimiques et développement d'un code de simulation

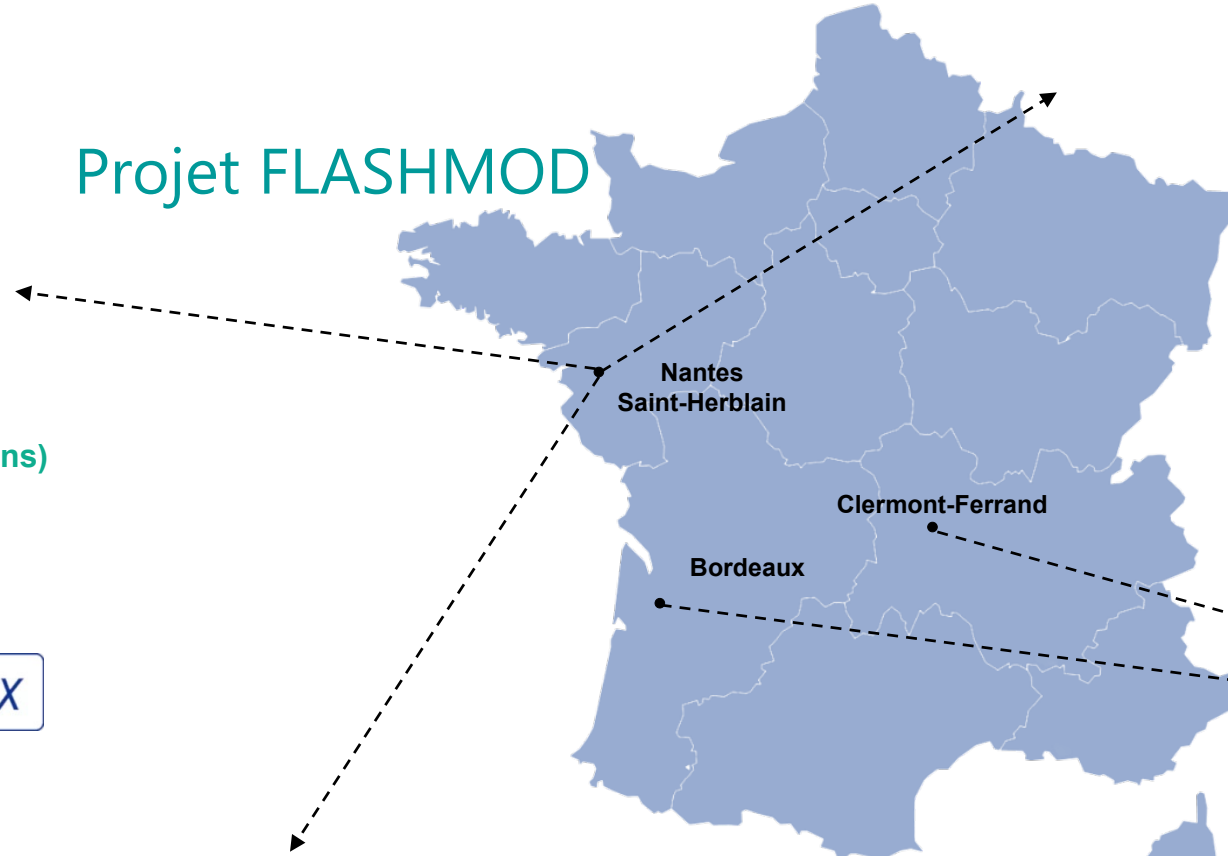
- Embryons de poissons-zèbres : analyse de l'activation des gènes
- Radiochimie : radiolyse dans un milieu biologique
- Irradiation de petits animaux (**tumeurs** et tissus sains)
- Design d'un *ridge filter* pour irradiation dans le **pic de Bragg étalé** (SOPB)



Merci pour votre attention



Projet FLASHMOD



Collaboration avec des équipes belges :

- Université de Namur
- Université de Louvain
- Société IBA

Équipe PRISMA (Physics of Radiation Interactions with Matter and Applications)

Manon EVIN
Arnaud GUERTIN
Vincent METIVIER
Quentin MOUCHARD
Noël SERVAGENT



Ferid HADDAD
Charbel KOUMEIR
Freddy POIRIER

Équipe radiochimie

Guillaume BLAIN
Émeline CRAFF
Sarrah TERFAS
Johan VANDENBORRE



Physique médicale

Sophie CHIAVASSA (chercheuse associée PRISMA)
Grégory DELPON (chercheur associé PRISMA)



Radiobiologie

Vincent POTIRON
Gaëlle SAADE
Stéphane SUPIOT



Simulation GATE/Geant4-DNA

Lydia MAIGNE
Giovanna FOIS



Hoang Tran

Financement PCSI