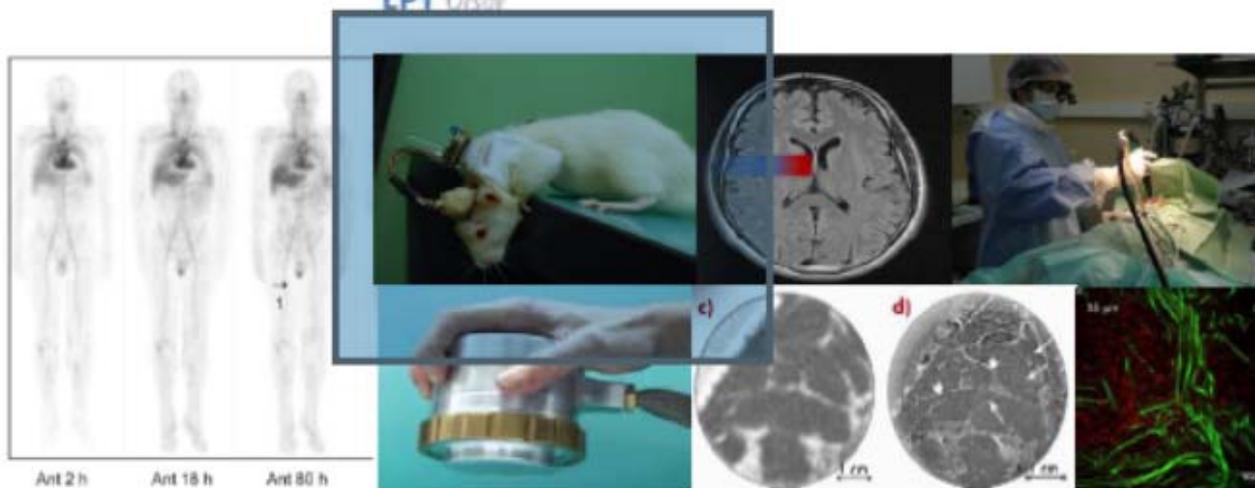


Ordre du jour CILO#4

- 2eme exemple : la physique nucléaire de basse énergie (sans slides). Voir documents envoyés par Marlène et Waely
- 3eme exemple : la physique Sante (slides)
- LE COMMENT. Introduction sur le cadre (slides)

3eme exemple : la physique Sante (slides)



La physique santé au sein du projet de refondation



laniece@imnc.in2p3.fr

Tradition historique de la physique



Demande sociale croissante + enjeux de l'interdisciplinarité →
*Exemple grand centre de recherche américain comme Brookhaven (BNL),
Berkeley (LBL), Jefferson Lab*



348 | VOL.8 NO.4 | APRIL 2011 | nature methods

- 1990's: activité marginale et non structurée

Groupe IPB à l'IPNO (détecteurs nucléaires pour la biologie moléculaire)

Quelques groupes développent des applications biomédicales mais pas de coordination (CENBG, LPC Caen, LPC Clermont, ...) (logique de collaborations locales)

- 2000's:

1^{er} Chargé de mission à l'IN2P3 pour l'axe santé: visibilité et coordination suite aux demandes remontant des laboratoires

Positionnement dans les programmes interdisciplinaires du CNRS: télémédecine et imagerie du petit animal

Programme hadronthérapie (IPNL, LPC Caen)

- 2006:

Création IMNC (visibilité, recrutement SDV et supports techniques)

Création GDR MI2B

- 2008:

Evolution GDR MI2B vers le 'développement d'outils pour la lutte contre le cancer'

- 2010: consolidation de l'axe

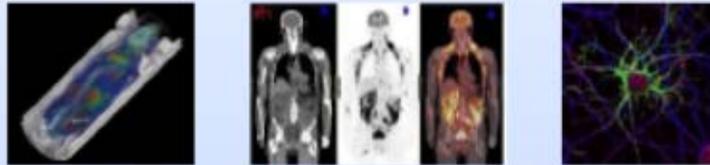
4 axes stratégiques bien identifiés

10 laboratoires impliqués avec groupe de recherche formalisé

Plateformes dédiées (irradiateurs X, g, hadrons, imagerie préclinique, radioisotopes)

Intégration Institut Technologie pour la santé et programme Physicancer

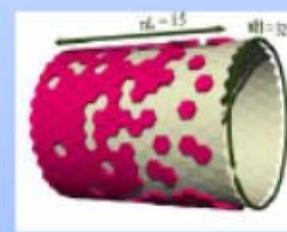
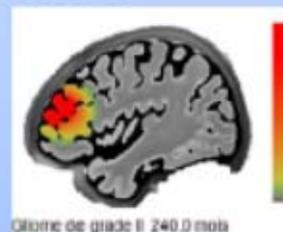
- Pousser les limites de l'imagerie moléculaire, cellulaire et subcellulaire (résolution, sensibilité, quantification) et développer une imagerie multi-modale



- Améliorer les méthodes en thérapie par rayonnement ionisant (accélérateurs, modélisation et mesure de la dose, nouveaux radioisotopes)



- Développer de nouveaux modèles de physique théorique à partir de données biologiques et cliniques et les exploiter pour la prédiction et le traitement de pathologie cancéreuse



Pôle imagerie

- R&D Imagerie clinique
- Imagerie per-opératoire
- Imagerie pré-clinique
- Modélisation et calcul
- Quantification en imagerie
- Imagerie chimique
- Imagerie par proton



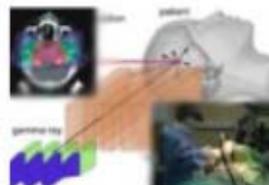
Pôle radiobiologie

- Mesures expérimentales des effets biologiques (RBE)
- Optimisation de plate-forme d'irradiation
- Optimisation de l'acquisition de données radiobiologiques
- Simulation et modélisation



Pôle thérapie

- Contrôle de dose en hadronthérapie
- Contrôle de faisceau en hadronthérapie et radiothérapie
- Données et modèles physique pour les TPS en hadronthérapie



Pôle radionucléides

- Production d'isotopes pour la thérapie
- Production d'isotopes pour l'imagerie



Constats:

2/3 des pathologies cancéreuses sont traitées par thérapie par rayonnement ionisant

Evolution forte depuis 20 ans grâce aux progrès de l'imagerie, la dosimétrie, la simulation, l'instrumentation et la biologie:

- traitement conformationnel de la dose avec diminution des effets secondaires
- Nouveaux modèles en radiobiologie
- Combinaison de la chimio et radiothérapie
- Nouvelles approches en thérapie interne: radioimmunothérapie, nouveaux radioisotopes

➔ Besoin croissant d'augmenter la précision et la personnalisation des traitements tout en diminuant le coût des interventions

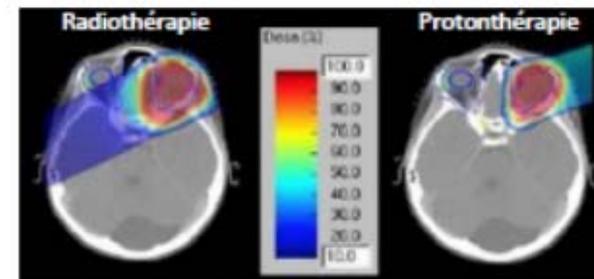
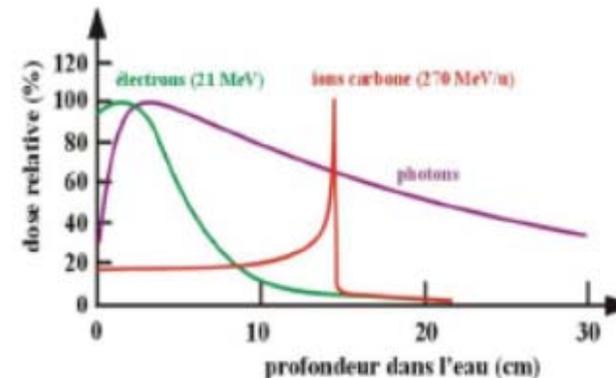
Enjeux:

Améliorer l'indice thérapeutique : optimiser l'efficacité de l'irradiation du volume tumoral en diminuant les effets sur les tissus sains environnants

Enjeux:

Améliorer l'indice thérapeutique : optimiser l'efficacité de l'irradiation du volume tumoral en diminuant les effets sur les tissus sains environnants

- Efficacité biologique et balistique des faisceaux (proton et ions légers : hadronthérapie)
- Modalités d'irradiation
modulation intensité, conformation et fractionnement spatial du faisceau, suivi de trajectoire robotisée, irradiation guidée par l'image ...
- Plan de traitement individualisé et adaptatif calcul traitement et contrôle en ligne de la dose délivrée
- Métrologie des faisceaux
- Données physiques et biologiques pour les systèmes de planification de traitement (radiobiologie)

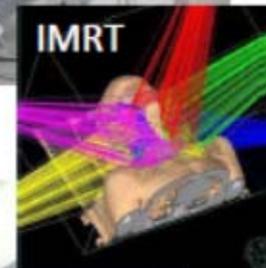


Dosimétrie comparative (cancer œil)

Enjeux:

Améliorer l'indice thérapeutique : optimiser l'efficacité de l'irradiation du volume tumoral en diminuant les effets sur les tissus sains environnants

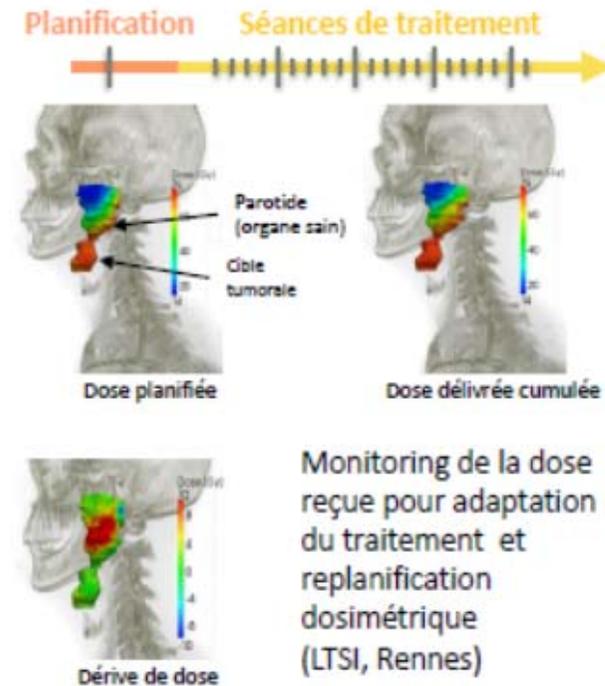
- Efficacité biologique et balistique des faisceaux (proton et ions légers : hadronthérapie)
- Modalités d'irradiation
modulation intensité, conformation et fractionnement spatial du faisceau, suivi de trajectoire robotisée, irradiation guidée par l'image ...
- Plan de traitement individualisé et adaptatif calcul traitement et contrôle en ligne de la dose délivrée
- Métrologie des faisceaux
- Données physiques et biologiques pour les systèmes de planification de traitement (radiobiologie)



Enjeux:

Améliorer l'indice thérapeutique : optimiser l'efficacité de l'irradiation du volume tumoral en diminuant les effets sur les tissus sains environnants

- Efficacité biologique et balistique des faisceaux (proton et ions légers : hadronthérapie)
- Modalités d'irradiation
- Modulation intensité, conformation et fractionnement spatial du faisceau, suivi de trajectoire robotisée, irradiation guidée par l'image ...
- **Plan de traitement individualisé et adaptatif**
calcul traitement et contrôle en ligne de la dose délivrée
- Métrologie des faisceaux
- Données physiques et biologiques pour les systèmes de planification de traitement (radiobiologie)



- IN2P3: porteur reconnu de l'hadronthérapie
nombreux laboratoires investis (IPNL, LPC Caen, LPC Clermont, IPHC, LPSC, CPPM, GANIL) ⇒ nouveaux dépôts de dose, contrôle de la dose et du faisceau, données et modèles physique nucléaire

France Hadron (PIA): coordination des programmes de recherche en hadronthérapie en France

Acteurs de la thématique : CNRS, CEA, INSERM, IRSN, ...

5 pôle régionaux : Caen (ARCHADE), Lyon, Paris/Orsay (ICPO Curie),
Nice/CAL (ProtoBeamLine), Toulouse (Pèrides)

- Dynamique des centres de protonthérapie en France
- Réseaux de plateforme d'irradiations
- Recrutement équipes de radiobiologie
- Dynamique AVIESAN et INCA

Potentiel de la communauté pour une interface de qualité en radiothérapie

Les principaux piliers



Savoir faire et compétences des laboratoires



Accélérateurs, instrumentation, modélisation/simulation, dosimétrie



Projets interdisciplinaire
physique-santé d'excellence pré-
existants



ThomX, Andromède, PRAE,
R&D dosimétrie

Structure d'interface de référence



(2 équipes sur les thèmes de
radiothérapie)

Environnement favorable



NanoTheRad



GUSTAVE
ROUSSY
CANCER CAMPUS
SAINT SAUVEUR

Y. Prezado (CR CNRS), R. Delorme (CR CNRS), J. Bergs (Post-Doc), C. Guardiola (Post Doc)

Objectifs : développement de nouvelles approches en radiothérapie pour le traitement de tumeurs spécifiques radiorésistantes en améliorant l'index thérapeutique

THEMES

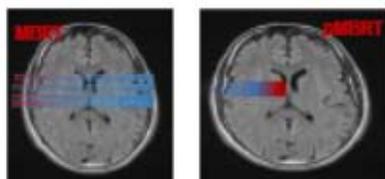
- ✓ Radiothérapie (photons et électrons) par fractionnement spatial de la dose
- ✓ Radiothérapie par minifaisceaux de protons et des ions plus lourds
- ✓ Optimisation techniques de RT conventionnel (nanoparticules, dose painting,...)

TECHNIQUES

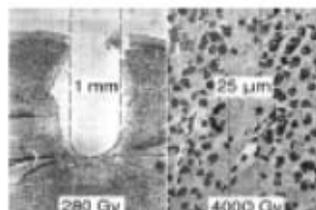
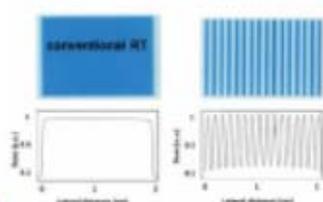
- ✓ Simulations Monte Carlo
- ✓ Dosimétrie
- ✓ Radiobiologie

FRACTIONNEMENT SPATIALE DE LA DOSE

Nouvelles approches



La combinaison de petites tailles de champs et le fractionnement spatial de la dose donne lieu à une résistance des tissus sains plus élevée



COLLABORATIONS (main)

- ISMO, LAL (Orsay)
- Centre de Proton thérapie d'Orsay
- Plateforme de radiothérapie expérimentale I. Curie
- Inserm Equipe U 386 (grenoble), Institut Pasteur

PUBLICATION

- Rad. Research, Med. Phys. Phys Med Biol

RAYONNEMENT

- Coordination pole thérapie GDR Mi2b
- Membre du comité de direction du groupe Physique Médicale de la Société Espagnole de Physique

Les acteurs: le projet PRAE



le projet PRAE (labex P2IO et région)



Objectifs : développer un accélérateur linéaire d'électrons dans une gamme d'énergie de 70 (phase I) à 140 MeV (phase II) pour des applications allant de la physique fondamentale au domaine médicale

THEMES

- ✓ Physique nucléaire (mesure du rayon du proton, ProRad)
- ✓ R&D instrumentale (tests détecteurs)
- ✓ Radiobiologie et radiothérapie (fractionnement de la dose)
- ✓ Formations

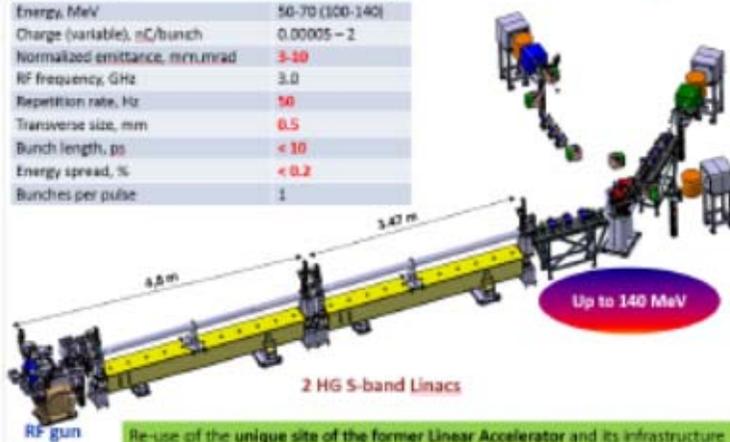
EXPERTISE

- ✓ Physique des accélérateurs
- ✓ Instrumentation nucléaire
- ✓ Simulations Monte Carlo
- ✓ Dosimétrie, radiobiologie

Electron accelerator: design and parameters



Beam parameters	Time phase 1 (2)
Energy, MeV	50-70 (100-140)
Charge (variable), nC/bunch	0.00005 - 2
Normalized emittance, mm.mrad	3-10
RF frequency, GHz	3.0
Repetition rate, Hz	50
Transverse size, mm	0.5
Bunch length, ps	< 10
Energy spread, %	< 0.2
Bunches per pulse	1



COLLABORATIONS

- Institut Curie, CPO
- CERN, Laserix, SLAC
- LNF (Italie), LIA Ideate (Ukraine)

ILLUSTRATION EMBLEMATIQUE:

Nouvelle approche en radiothérapie par fractionnement de la dose

Submillimetric field sizes
+
spatial fractionation of the dose
instead of homogeneous distributions

Augmentation de la
résistance des tissus
sains à haute dose



Les acteurs: le projet ThomX



le projet ThomX (Equipex 2011)

Objectifs : développer une source X intense quasi-monochromatique, modulable en énergie, compacte et de coût modéré pour l'imagerie, la radiothérapie mais également l'héritage culturel

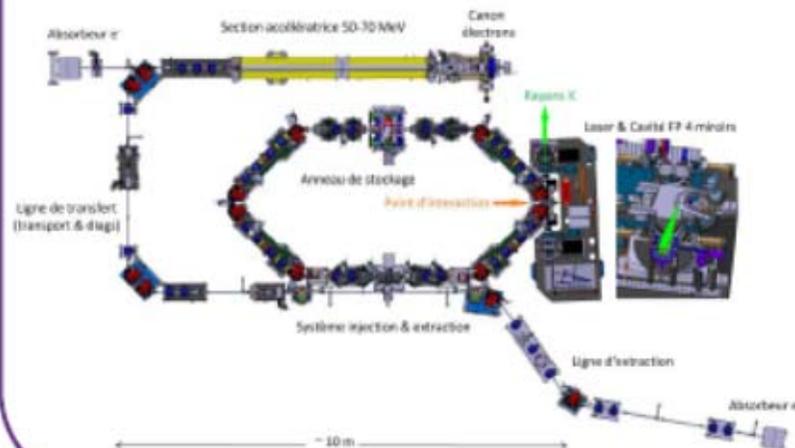
THEMES

- ✓ Imageries à contraste de phase, spectrale et K-edge
- ✓ Cristallographie
- ✓ Radiobiologie
- ✓ Radiothérapie (stéréotaxique et par photoactivation)
- ✓ Applications 'culturelles' (analyse toiles de maître)

EXPERTISE

- ✓ Physique des accélérateurs (dynamique faisceau)
- ✓ Systèmes laser
- ✓ Simulations Monte Carlo
- ✓ Radiobiologie, Dosimétrie, Science des matériaux
- ✓ Algorithmes de reconstruction (imagerie, diffraction)

Source d'X obtenue par collisions Compton d'e- (50 à 70 MeV) et de photons (laser fibré amplifié dans une cavité Fabry-Perot)



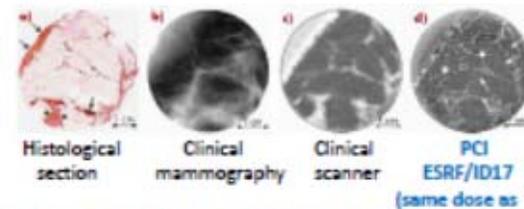
COLLABORATIONS

- SOLEIL, LAMS, ESRF, INSERM
- Inserm Equipe U 386
- Institut Néel, Thalès, Celia

ILLUSTRATION EMBLEMATIQUE:

Imagerie à contraste de phase (PCI)

Echantillon de tissu mammaire



Nette amélioration de la visualisation de la morphologie et de l'architecture générale des tissus

le projet Nanotherad (IRS 2016)

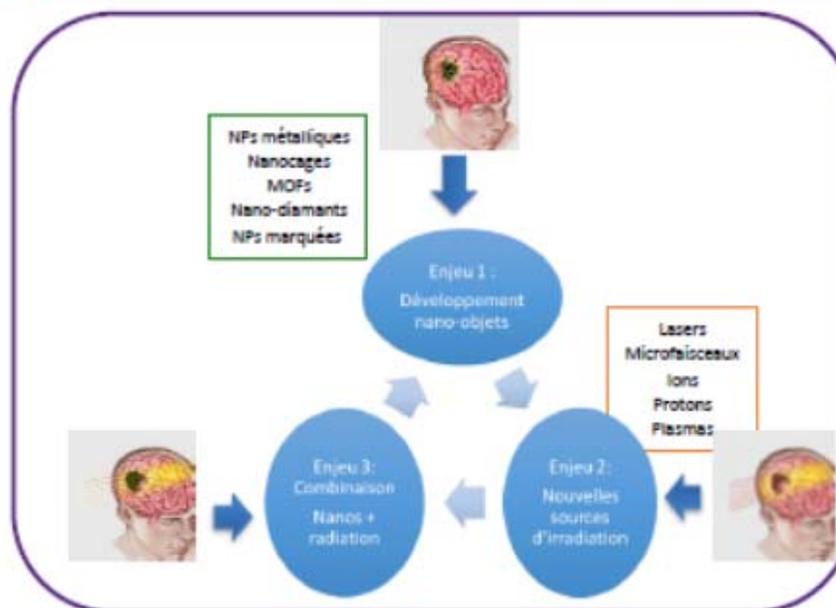
Objectifs : développer des stratégies thérapeutiques innovantes basées sur la génération de processus nanos, par l'utilisation de nouvelles sources d'irradiation et/ou l'utilisation de nano-objets (ou médicaments).

CIBLES

- ✓ Améliorer l'efficacité des traitements
- ✓ Cibler les tissus malades
- ✓ Améliorer les performances du diagnostic
- ✓ Développer des approches Theranostic (combinaison)

EXPERTISE

- ✓ La physique des nouvelles sources d'irradiation,
- ✓ La biologie des radiations : de la cellule à l'animal
- ✓ La physico-chimie radicalaire sous rayonnement
- ✓ La synthèse de nano-agents/médicaments pour la radiothérapie et diagnostic ciblés



➔ Projet fédérateur à Paris Saclay: Pas moins de 32 laboratoires

- ✓ Projet fortement multi-disciplinaire
- ✓ Frontière avec autres départements de Paris-Saclay (SDV, PHOM, Chimie, EOE, P2I ..)
- ✓ multiLabex
- ✓ Multi Lidex (PIM, OPT2X)
- ✓ Enveloppe IRS initiale: 480 k€
- ✓ Formation initiale (master Erasmus Mundus SERP-Chem, master nanos, magistère PCM)
- ✓ Formation par la recherche (3 ED MI2B, innov ther., interfaces, 3 réseaux MC ITN)

Sciences: passer d'une dynamique de niches à une action plus visible et coordonnée

Plusieurs axes possibles:

- Radiothérapie externe
- Radiothérapie interne: domaine émergeant (forte expertise locale: Alto, radiochimie, dosimétrie, instrumentation)
- Imagerie: expertise technique, instrumentation, calcul scientifique, force de frappe (ex projet Andromède, moniTEP, PET corps entier ...)
- Modélisation/simulation (physique statistique, physique nucléaire, Geant 4,...)
- ✓ Visibilité à concrétiser, peser sur l'UPSay (nanotherad, BME, I2BM, DOSEO, ...)
- ✓ Environnement biologique et clinique à développer (radiobiologie, biologie expérimentale, lien avec l'hôpital)

Ressources humaines:

- Politique de l'IN2P3 (voir INP): projection d'1 poste tous les 5 ans max 
- Université: période complexe dans les 5 ans à venir
- Dynamique possible: recrutement sur interdisciplinarité (section CN, INSERM) ou accrétion équipe de biologistes si forte visibilité (équipe type radiobiologie) 
- Etudiants: renforcer l'attractivité (réseau hors NPAC: physique médicale, interface physique-santé, physique théorique, étudiants étrangers, ...) 

18/16

Finances:

- Politique de l'IN2P3 faible et en baisse 
- Mission interdisciplinaire: projets émergents
- ANR hors thème cancer, relayé par INCA: nécessite une forte visibilité 
- Europe: lobbies hors imagerie et radiothérapie: idem pour visibilité
présence dans comités ad hoc (ex: ERC IMNC)
- Valorisation ...

Valorisation:

- Thématique idéale pour valorisation, mais complexe 
- Manque de relais industriel en France (majors incontournables)
- Nécessité d'une structure de valorisation interne (RH et techniques associés)

LE COMMENT. Introduction sur le cadre (slides)

Etablir ou réaffirmer quels sont les piliers fondateurs du projet

✓ **Projet collectif, adhésion de la communauté, ambition partagée**

le projet doit être élaboré en ayant en tête ces « Principes de méthode ».

✓ **Vision intégrée / missions**

Le projet cible doit découler de/ converger à l'aide de « Principes de cible ».

- ✓ *Fondamentale ↔ appliqué*
- ✓ *Cœur dur ↔ interfaces*
- ✓ *Recherche ↔ Formation*
- ✓ *Recherche ↔ retombées sociétales*

✓ **Vision évolutive et décloisonnée**

Le projet cible doit tenir compte de ces « Principes de cible ».

Clauses suspensives...

✓ **« Epanouissement » du personnel**

On ne peut pas y aller si il n'y a pas de (Conditiones sine qua non)

✓ **Cohésion : pilotage / tutelles**

On ne peut pas y aller s'il n'y a pas de (Conditiones sine qua non)

LES CONDITIONS AUX LIMITES
QUELS SONT LES CONDITIONS POUR UNE MISE EN MOUVEMENT.

- ***Avec qui ? Jusqu'où ?***

*Le périmètre (les laboratoires) au regard des thématiques scientifiques/technologiques.
Le premier cercle (LAL/IPNO/CSNSM/LPT/IMNC).*

Risque à éviter

- Exclure / singulariser une partie des activités
- Séparer cœur dur et interfaces
- Séparer fondamental et appliquée
- Duplication des Services / Département...

Faut il regarder au delà ? Si oui, comment ?

- ***Positionnement des tutelles***

Positionnement des tutelles DOIT être CLAIR. Qu'est ce qu'il faut demander ? Avoir des garanties, lesquelles ?

- ***Les moyens (entre autres la phase II immobilier?)..., les postes ?***

Nécessité d'une programmation pluriannuelle

- ***Portage / pilotage***

Pilotage : Niveau tutelles

Portage : porteur/COPILOTE /CILO /groupes de travail...

INFINE* Quelle structure/organisation pour faire vivre le projet y arriver tout de suite et de façon progressive ?

Le projet dans sa globalité et en particulier l'ambition scientifique n'est pas la même si projetée sur des bases/structures différentes.

Exemple de structure à notre disposition**

- Fédération
- Institut à la IRFU : fédération, après reconfiguration
- Re périmétrage des laboratoires, jusqu'au laboratoire unique

à considérer aussi que le(s) nouveaux laboratoires pourraient avoir une structure/organisation assez différente de celle actuelle : i.e. pas des changements à minima, ne pas forcément reconnaître les anciens laboratoires dans la(les) nouvelle(s) structure(s).

*Façon progressive.

Timing serré vs fenêtre de tir favorable.

Fédération comme étape intermédiaire. Quels seraient les avantages ?

** nécessité de bien définir / clarifier de quoi il s'agit pour que l'on parle de la même chose.