**Contribution aux exercices de prospective 2020-2030**

**Sciences Nucléaires et Vivant**

**Description détaillée de la contribution**

*Titr*e : Modélisation des radiothérapies ciblées: de la dosimétrie vers la radiobiologie

*Prénom et nom de l’auteur principal ou correspondant* : Rachel Delorme (LPSC à partir 2020)

delorme@lpsc.in2p3.fr

*Prénoms, noms et affiliations des co-auteurs* : Denis Dauvergne, LPSC, CNRS, 38026 Grenoble, France ; Michael Beuve, IP2I, 69622 Villeurbanne ; Hélène Elleaume, Equipe STROBE, INSERM UA7 / UGA EA 7442, 38000 Grenoble;

**Indiquer les objectifs scientifiques (2 pages max. avec figures)**

Les thérapies ciblées visent à améliorer l'efficacité d'une irradiation externe dans le cas des cancers radiorésistants et non-localisés, grâce à l'injection préalable d'un agent chimique radiosensibilisant ciblant spécifiquement les cellules cancéreuses. Deux approches en particulier ont été étudiées au LPSC et dans le cadre d'autres projets à l'IN2P3 (cf. proposition du nouveau Master projet ADOC) : la BNCT (Boron neutron capture therapy) et la photo-activation de nanoparticules métalliques. Si la recherche autour de la BNCT a été ralentie par la limitation d'application clinique auprès des réacteurs nucléaires, de nombreux projets de développements de sources de neutrons épithermiques basées sur des accélérateurs (AB-NCT) ont vu le jour ouvrant de nouvelles perspectives d'applications prometteuses (cf. les revues de Barth et al. Radiation Oncology 2012, 7:146 et Kreiner et al. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy 21.2 (2016): 95-101). L'évaluation de la dose "biologique" en BNCT est particulièrement complexe à modéliser car elle résulte de plusieurs contributions d’origine différentes ayant des facteurs d’efficacité biologique relative (EBR) différents. De plus, au vu des faibles parcours des particules secondaires produites (en particulier un alpha et un ion 7Li d'environ 1 MeV chacun), la distribution intracellulaire de l'élément boré peut grandement impacter la réponse thérapeutique de la BNCT (Sato et al. Scientific reports 8.1 (2018): 988). Enfin la radiothérapie utilisant la combinaison de nanoparticules métalliques a fait l'objet de nombreux travaux antérieurs qui ont permis de faire la preuve de concept in vitro et in vivo de l'effet sensibilisant à l'irradiation photonique. Aujourd'hui plusieurs essais cliniques ont démarré en France et dans le monde (par ex. Verry et al. *BMJ open* 9.2 (2019): e023591.). Néanmoins, la prédiction de la radiosensibilisation dû aux nanoparticules reste un sujet complexe et en développement qui nécessite une complète prise en compte des interactions physiques (jusqu'aux très basses énergies de particules), physico-chimiques et chimiques des radiations en plus du réalisme de la distribution inter et intracellulaire des nanoparticules (Brun and Sicard-Roselli. *Radiation Physics and Chemistry* 128 (2016): 134-142.).

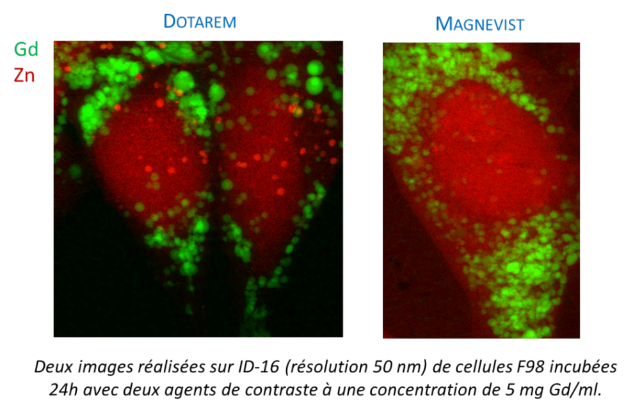
Ce projet émergeant au sein du LPSC visera à améliorer la caractérisation dosimétrique et la compréhension des mécanismes radiobiologiques impliqués dans ces thérapies via des simulations multi-échelles (avec le code GATE et l'utilisation de la physique de Geant4-DNA) et l'utilisation de modèles biophysiques pour se rapprocher d'une prédiction de la réponse biologique. Cela sera fait en collaboration avec l'IPNL (M. Beuve), utilisant le modèle biophysique NanOx actuellement en phase d'intégration dans GATE et ayant été récemment adapté au cas des nanoparticules d'or. La collaboration avec l'ESRF (H. Elleaume) permettra notamment la réalisation d'images isotopiques de haute résolution pour déterminer la répartition intracellulaire d'agents (Bore ou Gadolinium) à l'échelle micrométrique, l'équipe ayant aussi une grande expérience expérimentale biologique de la thérapie par rayonnement synchrotron avec nanoparticules.

Figure : exemple de d'images réalisées sur ID-16 à l'ESRF (résolution 50 nm) de cellules F98 incubées avec des agents de contrastes gadolinium différents

Ce projet fait suite à des études préliminaires réalisées au LPSC dans le cadre de la collaboration avec l'IPNL visant à étudier l'impact en fonction de la profondeur tumorale calculée à partir de champs mixtes de particules secondaires contribuant à la dose et de NanOx (présenté en conférence ICNCT-17).

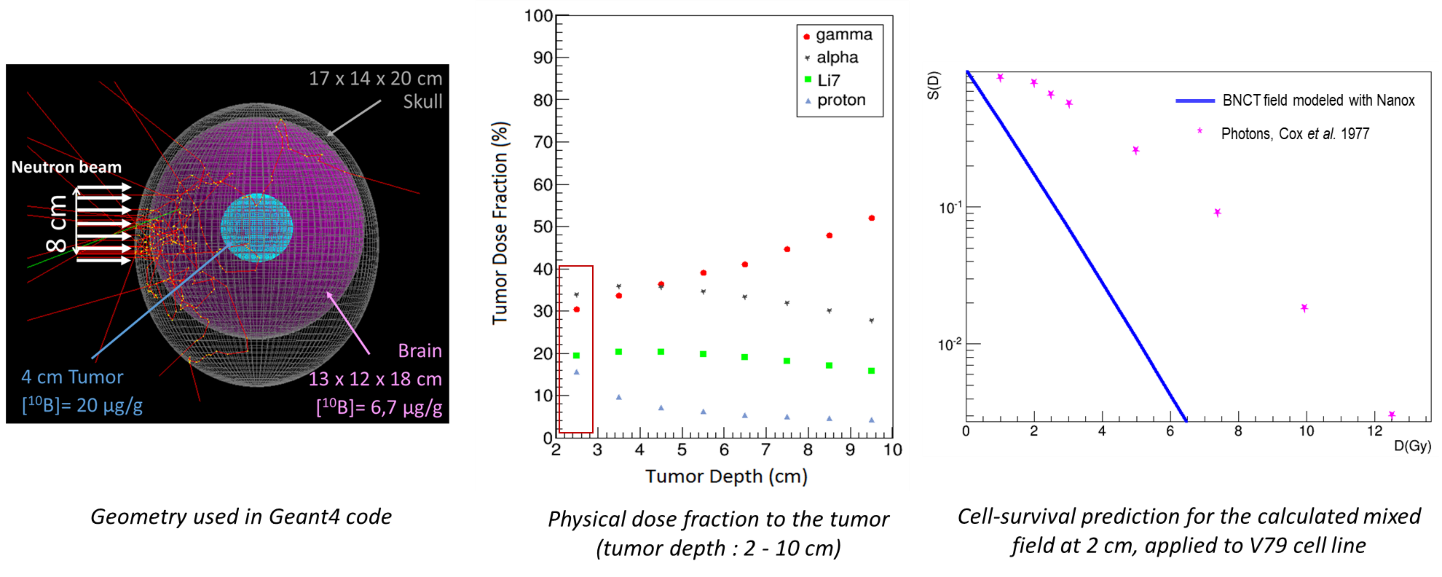


Figure: exemple d'étude de simulation des contributions physiques à la dose en BNCT dans une géométrie réaliste de tumeur cérébrale humaine, et première estimation de survie cellulaire avec NanOx correspondant au champ mixte à 2cm.

Il s'appuie aussi sur des travaux précédents concernant la modélisation de la localisation intracellulaire de nanoparticules de gadolinium irradiées par rayonnement synchrotron (Delorme et al. 2017 Med. Phys. 44 (11), 2017).

Les différents grands objectifs seront :

1. D'adapter et valider le modèle Nanox au cas très particulier de ces thérapies ciblées (faibles énergies des particules, champs mixtes, sources secondaires multiples)
2. Evaluer les doses radiobiologiques dans des cas réalistes de traitements par BNCT et activation de nanoparticules en couplant simulations multi-échelles (tumorale et cellulaire) et le modèle biophysique NanOx.
3. Evaluer l'impact de la répartition intracellulaire de l'agent (bore ou gadolinium) à l'échelle micrométrique à partir d'images isotopiques de haute résolution (ESRF).
4. A terme, valider les modèles avec des expériences d'irradiation *in vitro*.

Ces développements pourraient avoir un impact pour d'autres applications, comme la radiothérapie interne vectorisée utilisant des émetteurs alpha, et les propositions récentes d'améliorer l'efficacité thérapeutique de l'hadronthérapie par combinaison d'un agent Boré: la NCEPT (Neutron Capture Enhanced Particle Therapy) utilisant la capture des neutrons produits avec du 10B (Safavi-Naeini et al. *Scientific reports* 8.1 (2018): 16257), et la PBCT (Proton-Boron Capture Therapy) utilisant la réaction de protons lent sur du 11B résultant en l'émission de 3 particules alpha (Cirrone et al. *Scientific reports* 8.1 (2018): 1141.).