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

**Sciences Nucléaires et Vivant**

**La plateforme de simulation Monte Carlo Geant4-DNA pour la radiobiologie multi-échelle**

Collaboration Geant4-DNA (<http://geant4-dna.org>) (contact : S. Incerti)

La modélisation précise des dommages biologiques précoces et tardifs induits par les rayonnements ionisants à l'échelle (sub)cellulaire demeure un défi majeur de la recherche actuelle en radiobiologie. Afin de fournir à la communauté scientifique la première plate-forme de simulation mécaniste librement accessible, l’outil Monte-Carlo généraliste "Geant4" (<http://geant4.org>) est progressivement étendu avec des fonctionnalités spécifiques dans le cadre du projet "Geant4-DNA", initié par l'Agence spatiale européenne.

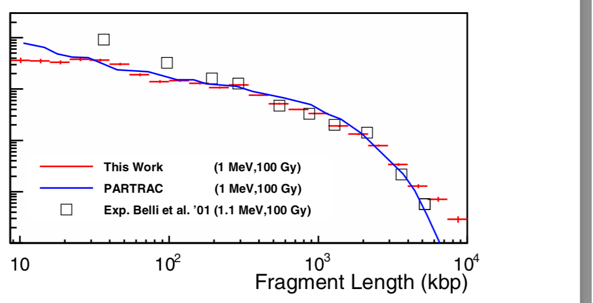
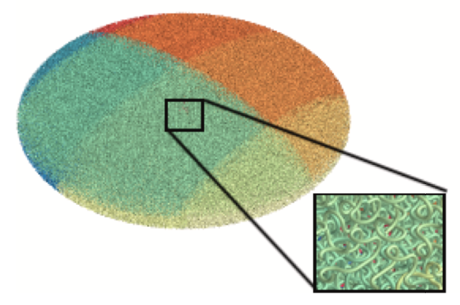
Pilotée par l’IN2P3 depuis 2008, la Collaboration Geant4-DNA rassemble aujourd’hui une cinquantaine de collaborateurs (France, Europe, Asie, Australie, Amériques). Geant4-DNA permet la simulation détaillée des interactions particules-matière dans le milieu biologique, à partir de la modélisation des processus physiques, physico-chimiques et chimiques mis en jeu lors d’une irradiation. Combinés avec des géométries variées de cibles biologiques, il devient possible de prédire les dommages biologiques précoces et tardifs induits notamment à l'ADN. Tous les développements menés sont entièrement inclus dans Geant4 et deviennent accessibles à d’autres outils tels GATE et TOPAS/TOPAS-nBio qui se basent sur Geant4.

Les principaux développements entrepris par la Collaboration Geant4-DNA couvrent trois domaines principaux :

* **Processus physiques** : plusieurs ensembles de processus physiques (élastiques, inélastiques) ont été développés au cours des 10 dernières années et sont aujourd’hui disponibles pour décrire pas à pas (structure de trace) les interactions physiques dominantes des électrons, protons, atomes d'hydrogène, particules alpha et leurs états chargés dans l'eau liquide, le principal composant du milieu biologique, jusqu’à très faible énergie (qlqs dizaines d’eV). Ils peuvent être combinés avec les processus physiques de Geant4 existants pour la description d'autres processus, tels que les interactions photoniques. Il devient aujourd’hui nécessaire de fournir d’autres modèles s’appliquant à d’autres particules incidentes (ions multi-chargés) et à d’autres matériaux (par ex. composants de l’ADN et du milieu biologique, matériaux radiosensibilisants à numéro atomique élevé, milieux gazeux…) notamment pour l’exploration mécanistique de nouvelles techniques de radiothérapie (hadronthérapie et radiobiologie associée, utilisation combinée d’agents métalliques, développements instrumentaux de nanodosimètres…).
* **Processus physico-chimiques et chimiques** : ces processus permettent de simuler pas à pas la radiolyse de l'eau, c'est-à-dire la création, la diffusion et les réactions chimiques mutuelles des espèces moléculaires créées dans l'eau liquide, jusqu'à 1 μs après irradiation. Ces simulations nécessitent des temps de calcul élevés et de nouvelles approches sont en cours de développement (adoptant notamment l’approche des temps de réaction indépendants). Il deviendra alors possible d’une part d’étendre la simulation de la radiolyse de l’eau à des durées plus longues, et d’autre part de simuler - pour la première fois - les interactions chimiques entre traces. Cette fonctionnalité est particulièrement importante pour simuler les conditions d’irradiation rencontrées à l’échelle cellulaire notamment en radiothérapie FLASH où les débits de dose deviennent très élevés (ex. 1000 Gy/s). Il conviendra également de simuler les réactions chimiques avec d’autres cibles (par ex. les bases de l’ADN, acides aminés, peptides, protéines, membranes …) et de valider toutes ces fonctionnalités par des expériences de radiolyse dédiées auprès de plateformes expérimentales (notamment en France et au Japon).
* **Géométries détaillées des cibles biologiques** : grâce aux capacités de modélisation géométrique de Geant4, il est maintenant possible de simuler des géométries de cibles biologiques multi-échelles (ex. fibres d’ADN, noyaux cellulaires, neurones). Il est aujourd’hui nécessaire de développer une librairie de géométries multi-échelles jusque vers la modélisation des organismes multi-cellulaires (ex. nématode C. elegans) et des tumeurs réalistes, d’intérêt pour la thérapie par rayonnements ionisants (externe, ciblée).

Ces développements peuvent être combinés afin de prédire les dommages biologiques induits notamment à l'ADN. En particulier, nous avons récemment démontré la possibilité de prédire les dommages directs et indirects précoces à l'ADN des bactéries et des cellules (voir par ex. l’illustration ci-dessous), ouvrant la voie à l'inclusion de mécanismes de réparation biologique pour prédire l’évolution des dommages cellulaires bien au-delà de l’irradiation. Là encore, la validation radiobiologique de ces développements pourra se faire notamment auprès de nos plateformes d’irradiation (par ex. AIFIRA, ARRONAX, ARCHADE…). Nous commençons en outre à explorer le portage de ces simulations, très gourmandes en temps de calcul, vers des plateformes de calcul haute performance (par ex. GPU, en collaboration avec le KEK), tout en facilitant leur accès (par ex. portail internet).

Geant4-DNA est la première plate-forme ouverte permettant la simulation mécanistique des dommages précoces radioinduits à l’ADN. Les premières fonctionnalités ont été introduites dans Geant4 il y a un peu plus de 10 ans (12/2017). La prochaine décennie devrait permettre de développer des fonctionnalités majeures pour la modélisation physique, chimique et biologique, notamment pour l’exploration mécanistique multi-échelle des nouvelles approches de radiothérapie.



***Figure :*** *Exemple de géométrie cellulaire modélisée avec Geant4-DNA (gauche) et de comparaison de la distribution des fragments d’ADN après irradiation protons (droite) obtenue avec le code Geant4-DNA (rouge), le code de référence PARTRAC (bleu) et des mesures expérimentales   
(référence : Physica Medica 62 (2019) 152–157)*