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

***Contribution to the 2020-2030 prospective reflection***

**Sciences Nucléaires et Vivant**

*Nuclear Science and Health*

**Description détaillée de la contribution**

*Detailed description of contribution*

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

***Please indicate science objectives (2 pages max. including figures)***

# Modélisation multi-échelle des effets des rayonnements sur le vivant

## Motivations

Les effets induits par les rayonnements ionisants sur le vivant et notamment sur l’humain à de multiple échelles, incluant l’individu dans son ensemble et ses descendants, même après plusieurs années, dépendent de processus élémentaires qui doivent être décrits à l’échelle atomique voire subatomique et qui se produisent à des temps extrêmement courts. Cette complexité est mise à profit par les radiothérapies innovantes telles que l’hadronthérapie, la BNCT, les thérapies vectorisant des radioéléments, l’utilisation de nanoparticules…, en augmentant la différence des effets entre la tumeur et les tissus sains. L’étude de quelques ordres de grandeur suffit pour se convaincre qu’une approche multi-échelle est indispensable pour envisager une modélisation et une prédiction quantitative de ces effets. Par exemple, l’irradiation d’un patient représente environ 1019  ionisations. Une seule expérience de radiobiologie implique la création de 4. 1016 ionisations par flasque et ceci pour des centaines de flasques. Aux efforts théoriques doivent s’ajouter un travail d’élaboration d’algorithmes performants pour réaliser les calculs dans des temps et avec des ressources raisonnables.

## Sections efficaces et Simulation Monte-Carlo des processus physiques et chimiques

Il s’agit tout d’abord de contribuer au calcul de section efficace des processus élémentaires induits dans des assemblages d’atomes. Le défi est notamment de prendre en compte les effets propres de la matière condensée, qu’elle soit liquide ou solide. Il s’agit également d’améliorer la qualité des modèles dans le domaine des basses énergies. Dans ce cadre, des approches basées sur des calculs quantiques ab initio (DFT, TDDFT...) peuvent apporter des informations précieuses. Intégrer aux simulations Monte-Carlo, ces modèles permettent de décrire à des échelles plus larges les processus physiques et chimiques qui suivent les interactions primaires des particules irradiantes. Ceci permet notamment de réaliser des benchmarks indispensables entre codes de simulation (MPChem, Geant4, Geant4DNA…) et avec les données expérimentales car ces simulations doivent encore être améliorées dans le domaine micro et nanoscopique.

## Modélisation biophysique de la dose biologique

Pour étendre la modélisation à la prédiction de la dose biologique et notamment calculer des probabilités de survie, il est nécessaire d’ajouter un aspect plus phénoménologique. Ainsi, basé sur une approche de physique statistique, le modèle NanOx permet de transformer la distribution spatiale de dépôt d’énergie et de production de radicaux libres décrits à l’échelle nano métrique en conséquence biologique à l’échelle cellulaire. Ce modèle s’appuie sur un jeu minimal de données expérimentales, d’une part pour la calibration de certains de ses paramètres et d’autre part pour évaluer ses qualités prédictives. Les derniers travaux de comparaison expérience théorie ont montré que le modèle NanOx faisait partie des modèles les plus précis (sinon le plus précis) pour ce qui concerne l’irradiation de cellules avec des ions en conditions monoénergétiques. Il s’agit de continuer l’amélioration de ce modèle, mais également de l’appliquer dans des systèmes plus réalistes. Par exemple, dans les conditions d’une irradiation clinique de radiothérapie innovante. Pour cela, il est indispensable de combiner ce modèle avec d’autres outils de simulation telle que les simulations géant 4. Nous prévoyons un couplage avec les simulations Monte-Carlo selon plusieurs approches dépendantes de l’application. Pour l’hadronthérapie, l’outil Geant4, via ou non l’utilisation de GATE est particulièrement adaptée. Ce couplage apparaît assez simple puisqu’il passe par des tables de réponses cellulaires. Pour les autres radiothérapies innovantes, un couplage étroit, et même une modification de G4DNA sera nécessaire. A plus long terme, on pourra envisager de remplacer ou compléter les données d’entrée de NanOx par des informations de dommages moléculaires produits par G4DNA. Une valorisation du travail à travers une incorporation des prédictions dans un logiciel de planification de traitements commercial sera aussi envisagée.

## Echelle des tissus

Le passage de l’échelle cellulaire à celle des tissus nécessite d’intégrer les phénomènes de réponses collectives, qui sont encore mal connus. Pour la prédiction du contrôle tumorale, on peut envisager l’emploi de modèle poissonien. Les travaux réalisés avec le modèle biophysiques LEM (Chanrion et al. 2014) montrent la faisabilité. Mais il serait pertinent d’envisager un couplage entre les calculs de doses biologiques et les modèles de croissance et régression de tumeurs développés au sein de l’in2p3. La maîtrise des nouveaux systèmes biologiques multi-échelle (sphéroïdes, organoïdes, matrices de cellules) forme une opportunité pour guider et contraindre les modèles. Mais l’objectif ultime est d’être capable de prédire les effets cliniques des traitements à partir des marqueurs biologiques de réponses cellulaires et tissulaires des patients. Des perspectives à moyen et long termes de personnalisation des modèles biophysique à partir de données biologiques, issus de nouveaux imageurs et biomarqueurs ou de données résultant d’analyse par intelligence artificielle sont à considérer très sérieusement dans le cadre de programmes interdisciplinaires.

# Développement de plateformes, instruments et méthodes pour la radiobiologie.

Le développement des modèles, que cela soit pour fixer certains de leurs paramètres ou pour évaluer leur qualité prédictive, nécessite la production de données physiques, chimiques, biologiques et cliniques. La production de ces données, est également nécessaire pour mieux comprendre et donc guider les hypothèses de modélisation. L’acquisition de ces données expérimentales nécessite le développement de plates-formes d’irradiation permettant un contrôle des paramètres d’irradiation et des conditions biologiques. Il est particulièrement important de pouvoir couvrir un large domaine de conditions d’irradiation. En particulier, les énergies des ions doivent s’étendre au moins de quelques MeV à plusieurs centaines de MeV. Les délivrances faisceau impliquent la maîtrise d’irradiation monoénergétique, mais il faut aussi disposer d’irradiation en pic de Bragg étalé. Les débits de dose doivent permettre des études d’irradiation à très faibles doses en mGray/jour et également des études d’irradiation flash (40Gray/s).

Nous envisageons de poursuivre le développement de la plateforme Radiograaff, avec en particulier la réalisation de la phase 2 pour irradier des cellules biologiques avec des ions hélium. Il s’agira d’abord d’évaluer les performances du dispositif de contrôle en ligne de l’irradiation et de le modifier si nécessaire. Il s’agira également de qualifier l’uniformité de la dose et de réajuster le dispositif en fonction du cahier des charges.

Nous souhaitons également réaliser des développements pour étudier les effets d’irradiation flash. Pour ce dernier objectif, l’enjeu technologique et relié à la difficulté de contrôler très précisément la dose pour des irradiations très courtes et des flux importants. Ce travail devra se réaliser en collaboration avec les autres équipes de l’in2p3. En particulier, les dispositifs basés sur des détecteurs diamants semblent très prometteurs.

Par ailleurs, dans le cadre de collaborations, nous contribuerons à la mise au point de dispositifs d’irradiation sur des plateformes complémentaires à la plateforme Radiograaff et en particulier celles de l’in2p3 (Arronax, Ganil, Cyrcé, Aifira, Archade). Il s’agira par exemple de finaliser le dispositif d’irradiation en SOBP helium au centre Arronax et d’étudier les possibilités d’un tel dispositif au GANIL. Nous chercherons également à mettre au point des protocoles d’irradiation originaux pour mieux explorer la réponse des systèmes biologiques aux irradiations.

Enfin, nous prévoyons de continuer à travailler sur l’amélioration du contrôle dosimétrique à l’échelle micro et macroscopique. Par exemple, poursuivre le travail de collaboration entamé avec les équipes de Subatech et d’Arronax. En particulier nous explorerons l’utilisation du modèle NanOx pour modéliser la réponse de films radiosensibles de manière à mieux évaluer les dépôts de doses dans des conditions extrêmes ou complexes.

\*

**Merci de renvoyer ce document à** [PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR](mailto:PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR) **avant le   
1er novembre 2019**

**Please send this document to** [PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR](mailto:PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR) **before   
november 1st, 2019**