

Conseil Scientifique CYRCé

Coordinateur scientifique depuis 03/2024 : Ziad EL BITAR*
Responsable Opérationnel : Michel Pellicoli

* Aussi responsable du groupe [PICSEL](#)

Plan

- Présentation de CYRCé
- Ressources humaines
- Projets propres:
 - Contribution à la compréhension des mécanismes des effets physico-chimiques et biologiques des irradiations.
 - Dans l'hypothèse d'une Ligne Alpha (RIV, Alphathérapie Ciblée)
- Projets connexes:
 - Production de neutrons
 - Analyse élémentaire : PIXE, PIGE
- Pilotage, stratégiques et perspectives
- Formation et enseignement

CYRCé : différents domaines de compétences



Irradiation



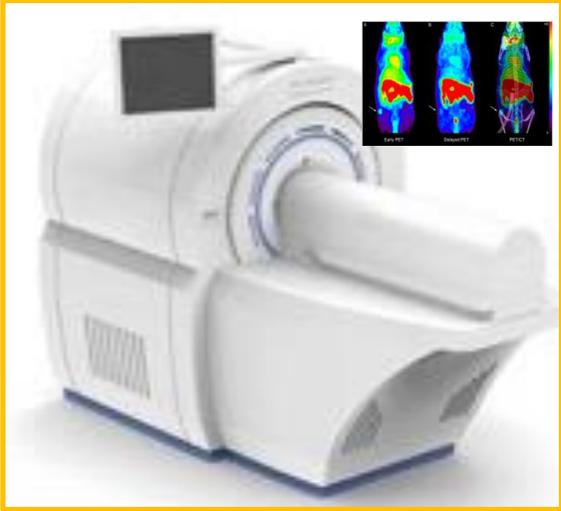
Radiochimie



Distribution :

- Cu-64
- Cu-67
- Ga-68
- Zr-89

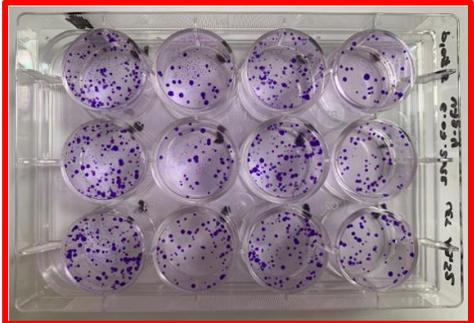
Imagerie préclinique
μPET/μCT / test de marquage



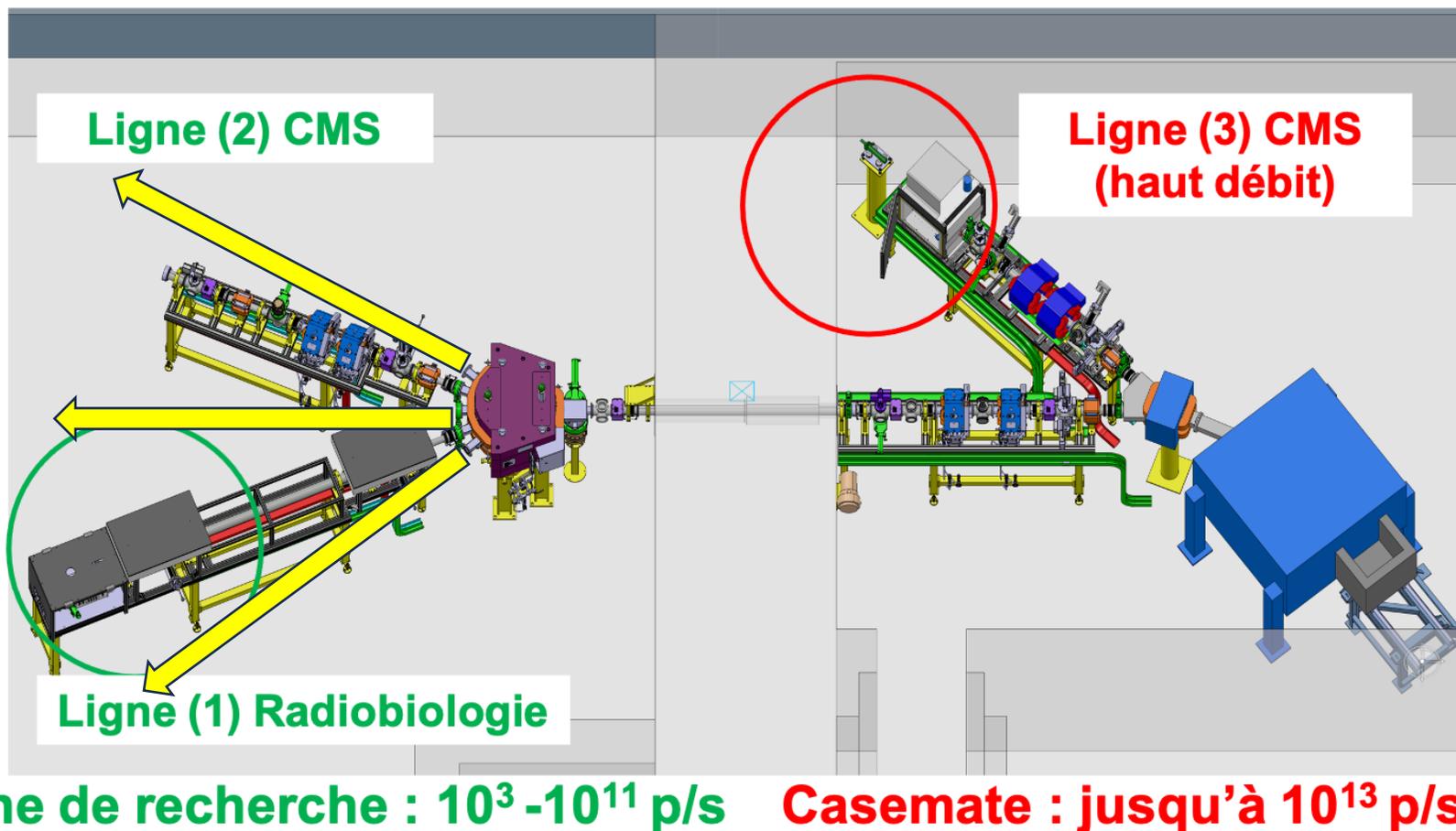
Label :
[CORTECS](#)
[IBISA](#)
IN2P3 (en cours)

Énergie (MeV)	En sortie du cyclotron : 16-25 / Avec dégradeurs : 1
Débit de dose (Gy/min)	0,01 – 2×10 ⁴ (Mode flash)
Débit (protons/s)	10 ³ (et moins) – [10 ¹¹ (aire de recherche), 10 ¹³ (casemate)]
Structure temporelle (ns)	Paquet de particules toutes les 12 ou 24 ns
Fenêtre temporelle (μs)	100 (ou en mode continu)
Temps de répétition (ms)	Jusqu'à 1 ms
Diamètre irradiée (mm)	36
Mode d'irradiation	Diffusé ou balayage (200 × 200 mm ²)

Culture cellulaire



Lignes d'irradiation CYRCé

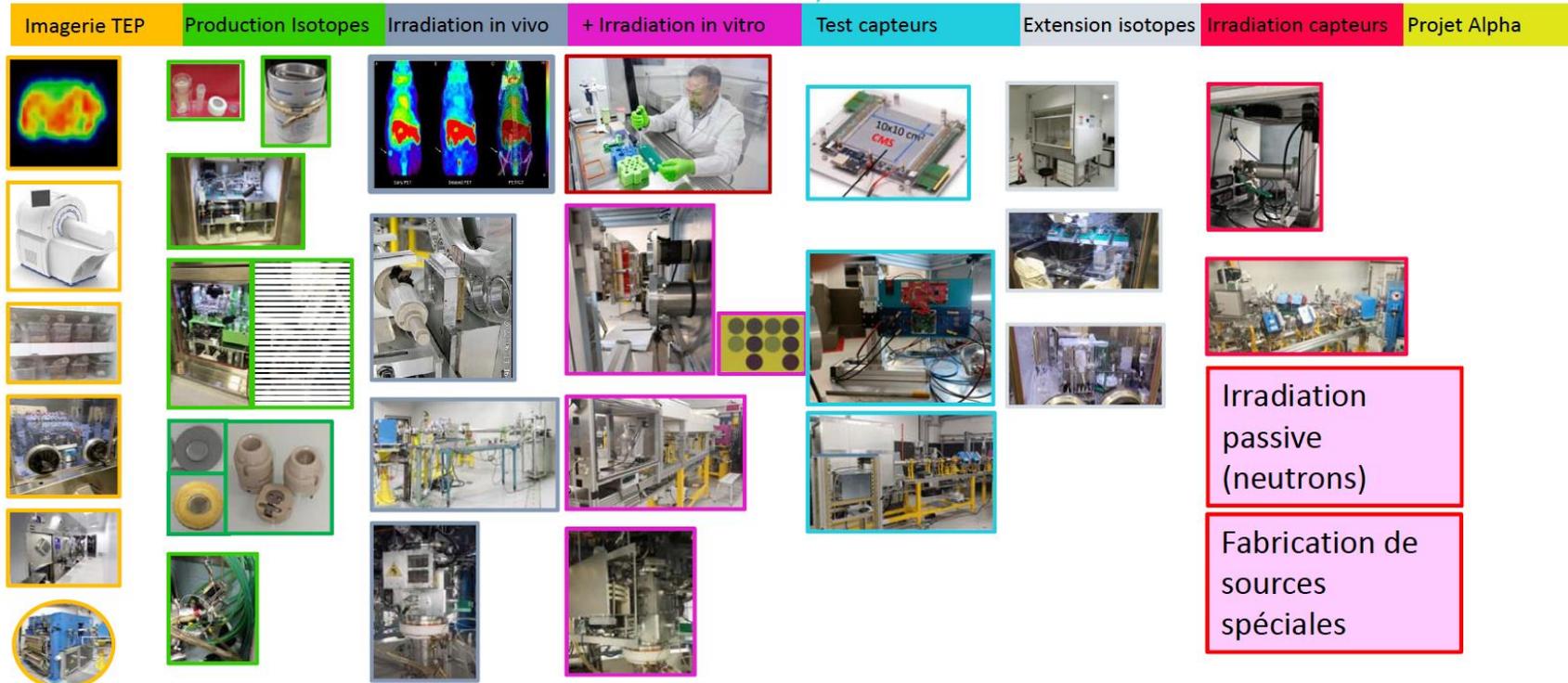


- Possibilité de développer encore trois lignes supplémentaires

Ressources humaines

Merci pour tout ce qui a été réalisé !

2013 - 2025 Résumé



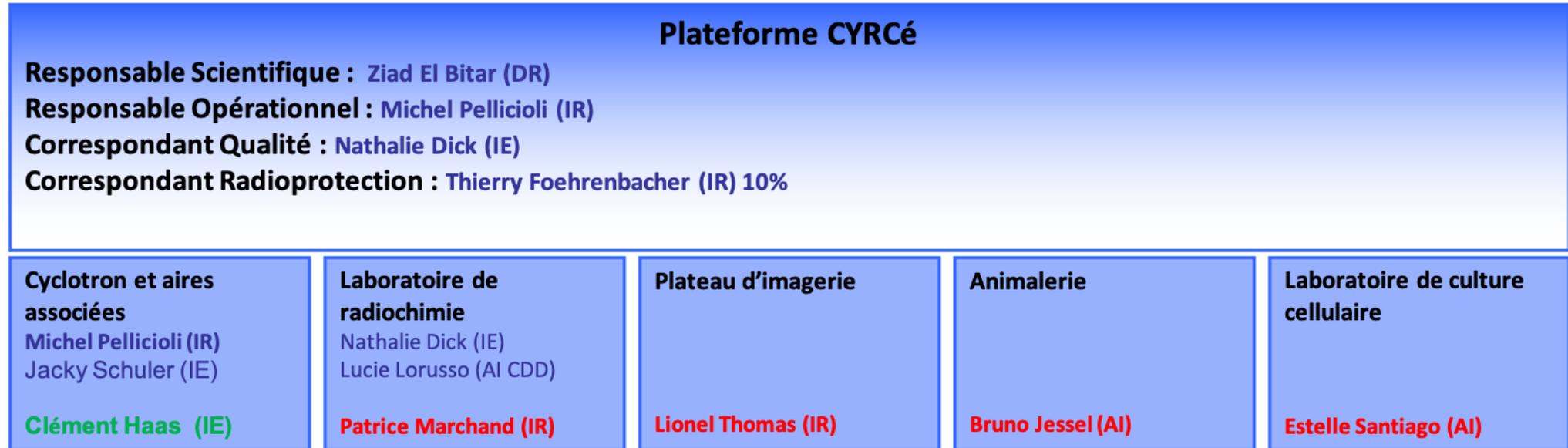
Merci pour tout ce qui a été réalisé !



*Département de Radiobiologie, Hadronthérapie et Imagerie Moléculaire

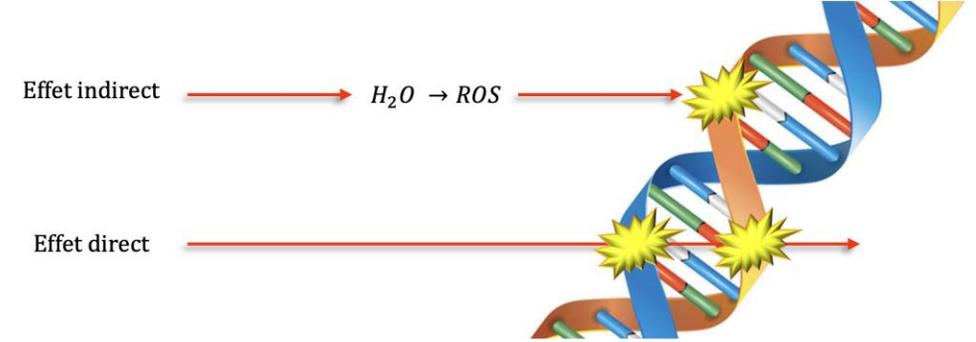


Organigramme



- Temps reparti entre CYRCé et IMR (Imagerie Moléculaire et Radiobiologie)
- Temps reparti entre CYRCé et CMS

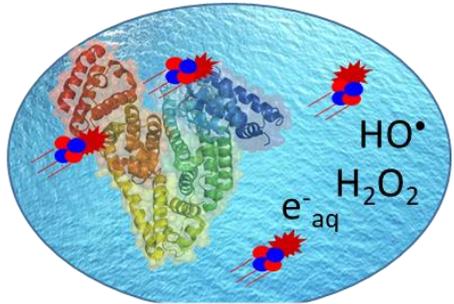
Chercheurs : 0.5 ETP
Ingénieurs : ~ 6 ETP



Projet « propre »

Contribuer à la compréhension des mécanismes physico-chimiques (effets directs et indirects) afin de mieux accompagner les projets en radiobiologie à travers l'acquisition de nouvelles compétences et techniques de mesures et de quantification des radicaux libres et des dégâts subis à l'ADN

○ Calcul de rendements radiolytiques



Water radiolysis
Radiolysis of biomolecules
Determination of Radiolytic yields G

Radiolytic yield G :

$$G = 100 \cdot \frac{N_{\text{species/ion}}}{E}$$

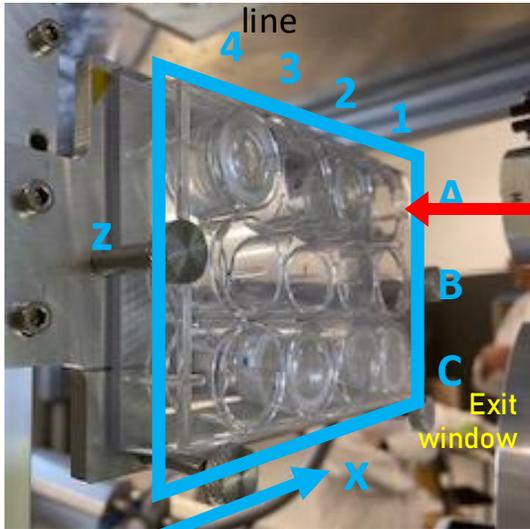
In species per 100 eV

Alimentation des bases de données des simulations Monte Carlo pour une modélisation plus précise des effets indirects

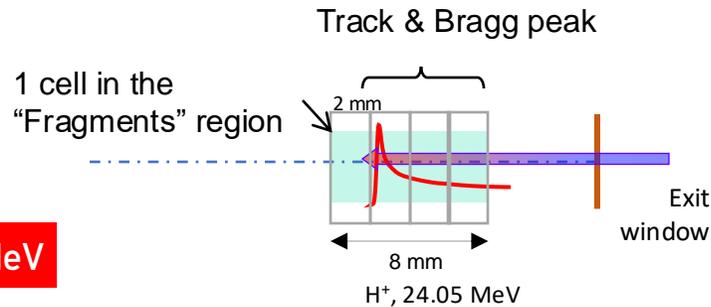


Radiolysis cells and support design

Mobile plate with 12 positions in front of beam



H⁺ 24 MeV



H⁺ (24.05 MeV) stop in 5.83 mm depth in water



Conseil Scientifique CYRCÉ

Photos of the irradiation setup

Dose-rate effect

Oxygen effect

Water radiolysis: HO•, e⁻_{aq}, H₂O₂

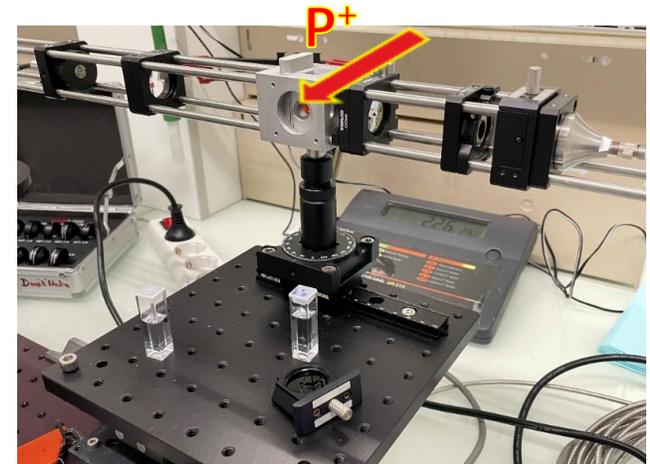
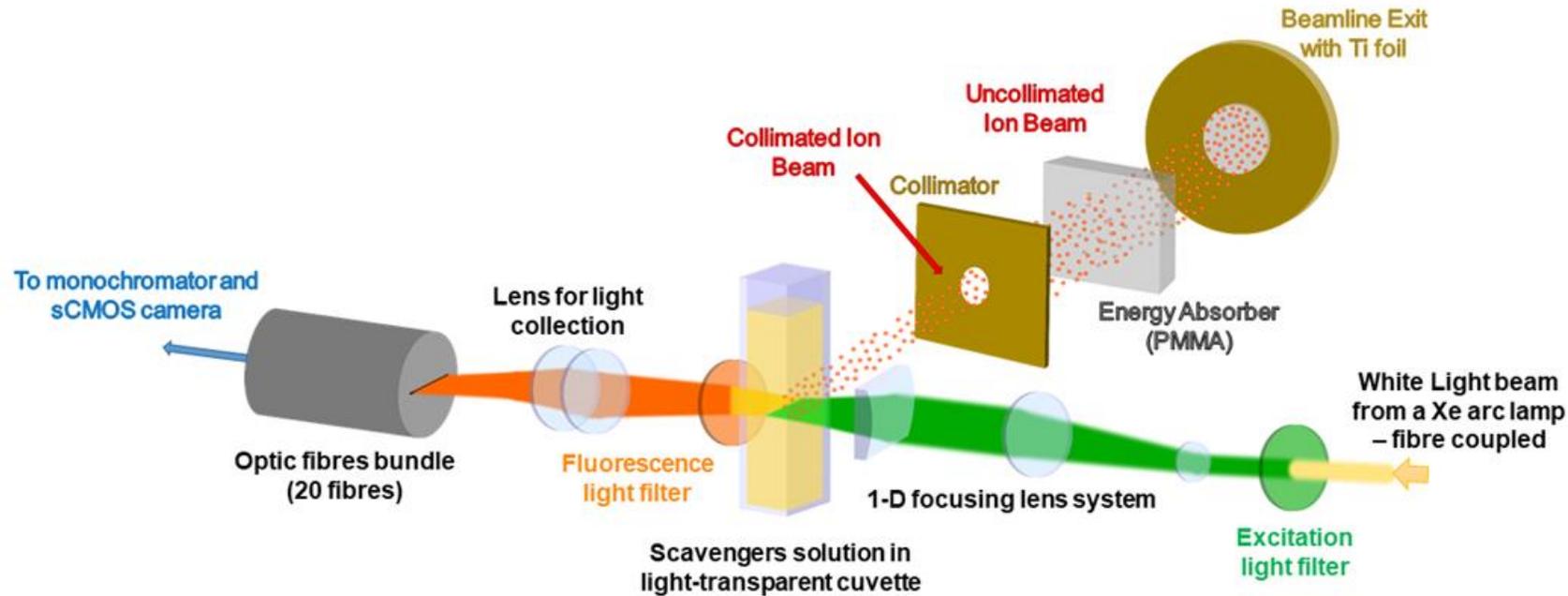
Biomolecules

Evolutions:

- Higher dose-rates
- Other ions (alpha)
- Chemistry lab

Explorer la fluorescence pour la mesure du taux radicalaire

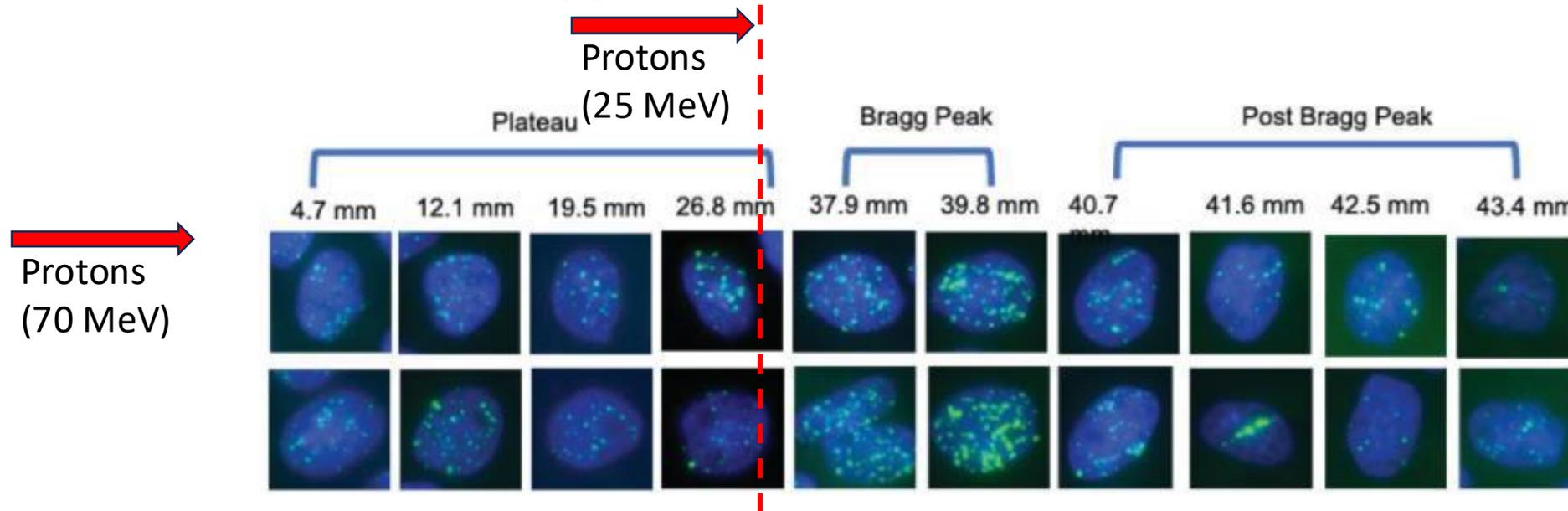
- Expériences CEA programmées à CYRCé.



- Améliorer la résolution temporelle des mesures des taux radicalaires

Etude de cas: dégâts dans la partie distal du pic de Bragg

- Augmenter les capacités de la plateforme pour mesurer les effets directs et indirects des irradiations à travers une recherche approfondie des dégâts dans la partie distal du pic de Bragg.



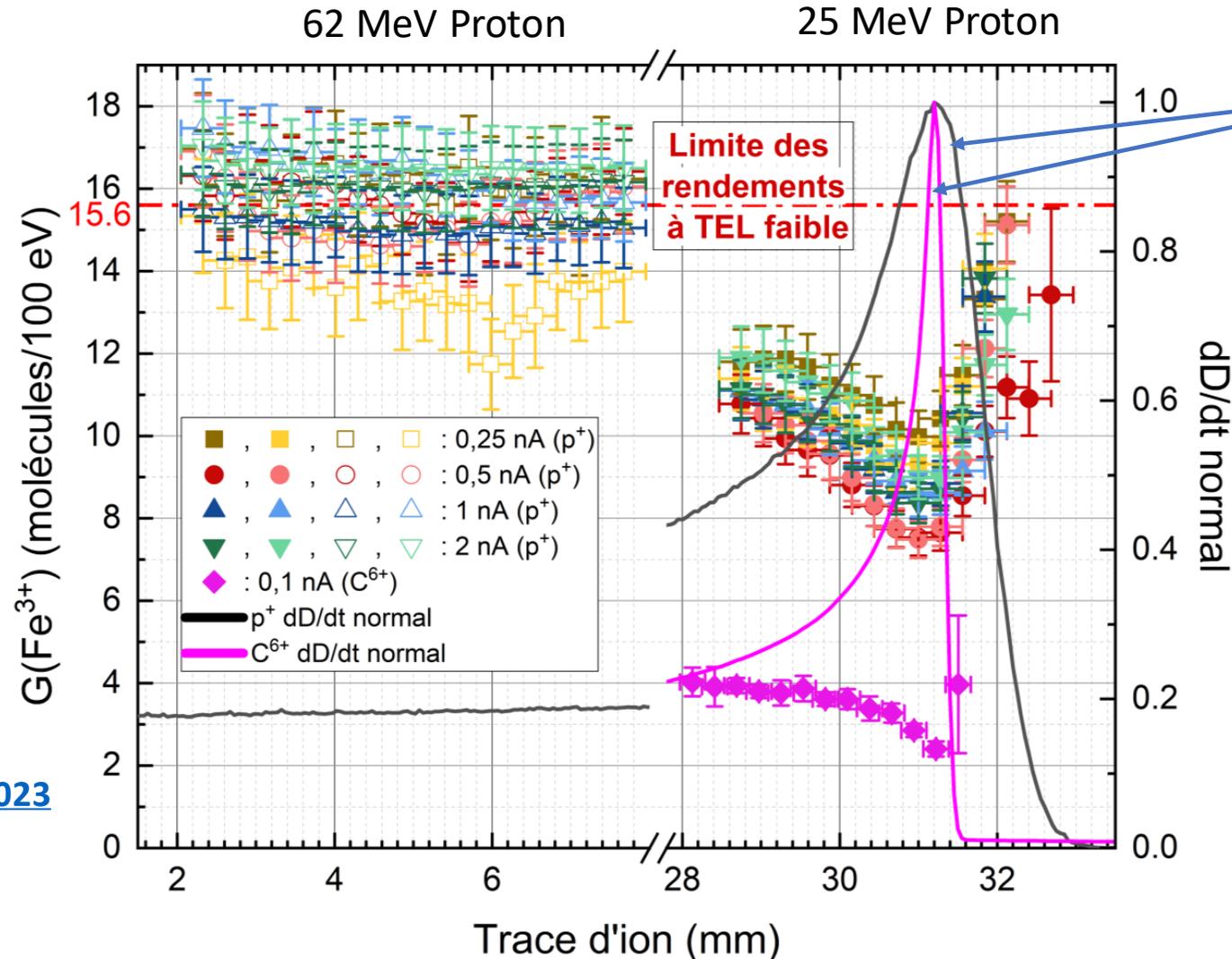
Domage cellulaire au-delà du Pic de Bragg mesuré par Foci de γ -H2AX suite à une irradiation de protons de 1Gy de cellules CHO de type sauvage

[Horendeck et al., 2021](#)

- Utiliser les techniques gamma-H2AX pour évaluer les dommages à l'ADN: autres techniques exploitables (cytométrie ?) → demandes par des éventuelles collaborations

Écart entre simulation et expériences: Analyse des Disparités

- Les données expérimentales ne sont pas en accord avec les simulations Geant4



Dosimétrie de Fricke

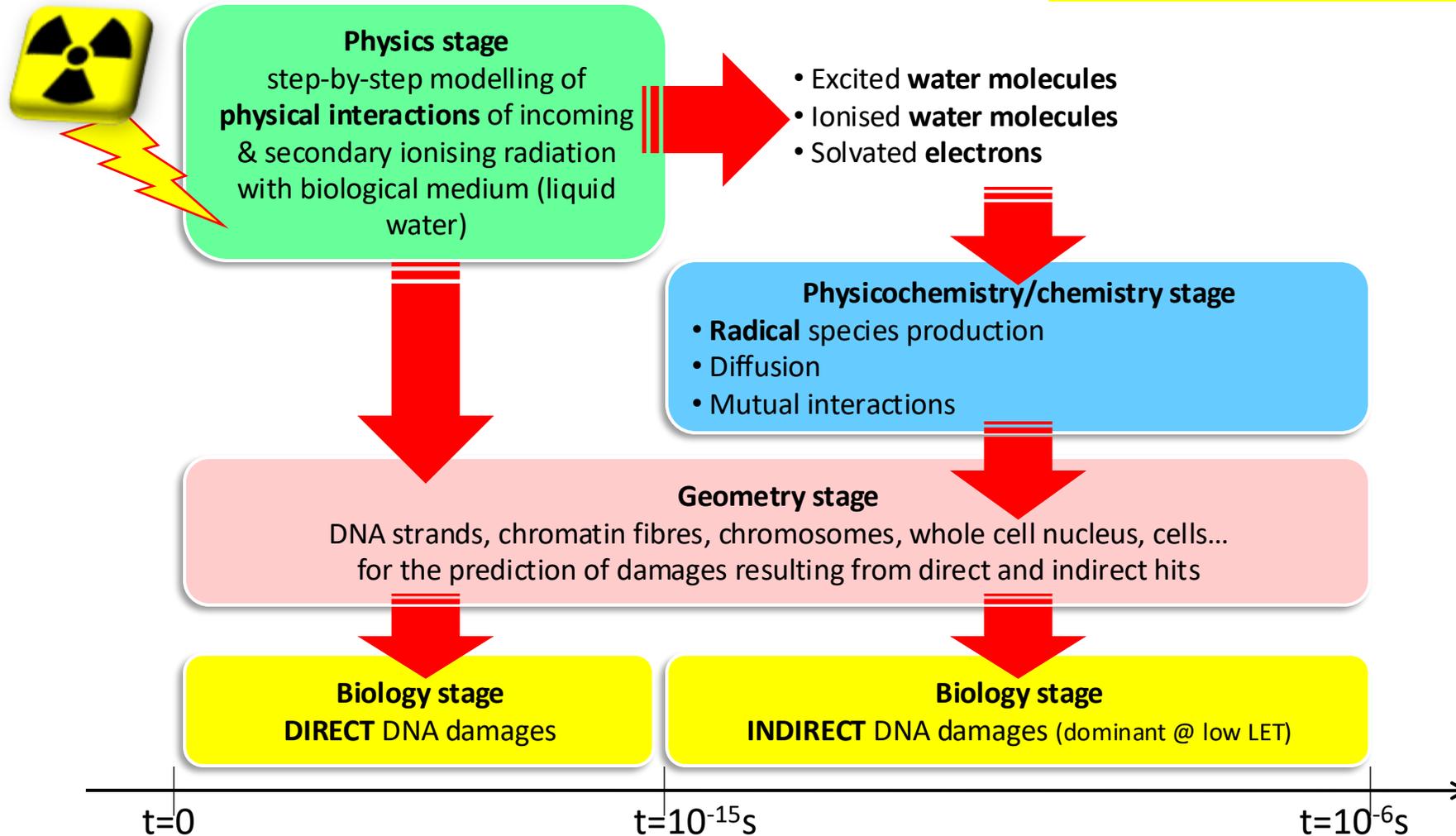
Julien Audouin, 2023

Des données physico-chimiques pour ...

- Alimenter les tables de données (taux de productions radicalaires, sections efficaces) des simulations Monte Carlo (effets directs et indirects).
- Étudier l'impact à l'échelle macroscopique à CYRCé pour différentes biomolécules.
- Contribuer à la compréhension des mécanismes induisant des dégâts à l'ADN à travers une modélisation détaillée (physique, chimie, modèle de cassure simple-brin, cassure double brin, survie cellulaire...).

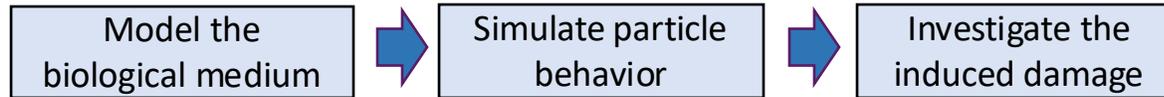
Optimiser la modélisation en radiobiologie

Geant4-DNA



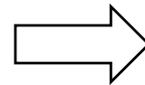
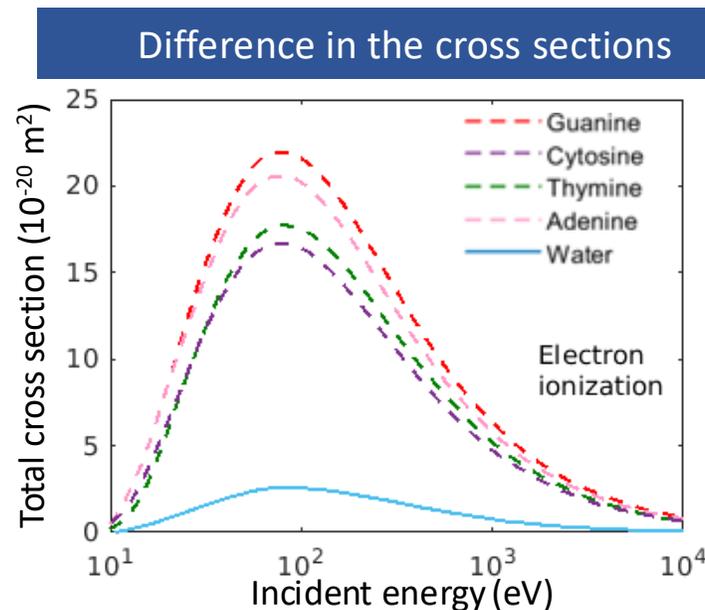
Prise en compte de sections efficaces de biomolécules

- Monte Carlo simulations
 - Predict ionizing particle tracks in the biological medium
 - Based on physics models and interaction cross sections

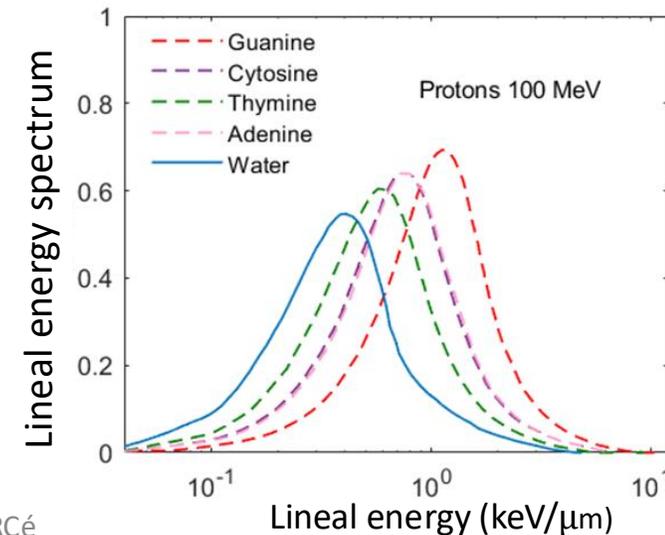


Electron track in water - Geant4-DNA

- Total Cross Sections and Single Differential Cross Sections are only used
- Water cross sections are used

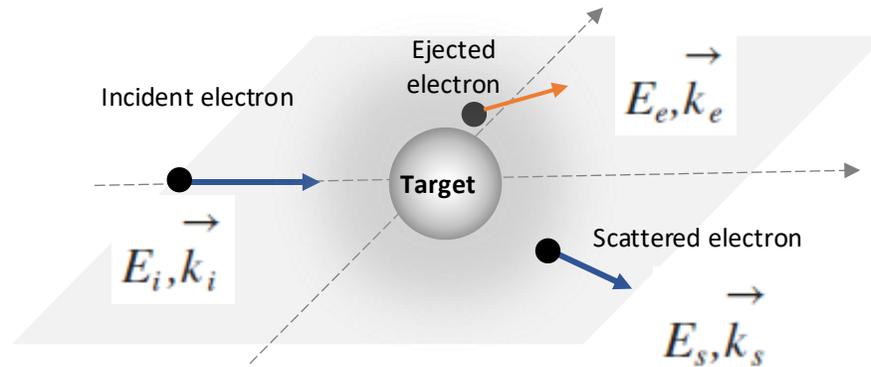


Difference in track structure calculations



Prendre en compte la cinématique des processus physiques: sections efficaces doublement et triplement différentielles

Ionisation d'électrons



- Energy conservation law: $E_i = E_s + E_e + IE$

- Momentum conservation law: $\vec{k} = \vec{k}_i - \vec{k}_s = \vec{k}_e + \vec{q}_r$

- Triple differential cross section: $\sigma^{(3)}(\Omega_f, \Omega_e, E_e) = \frac{2}{(2\pi)^5} \frac{k_f k_e}{k_i} |f_{B1}|^2$

$$\sigma^{(3)}(\Omega_f, \Omega_e, E_e) = \frac{d^3\sigma}{dE_e d\Omega_e d\Omega_f} = \frac{2}{(2\pi)^5} \frac{k_f k_e}{k_i} |\langle \Psi_f | V | \Psi_i \rangle|^2$$

De la fonction d'onde à la section efficace

To calculate :

$$TDCS: \left[\frac{d^3\sigma}{d\Omega_s d\Omega_e dE_e} \right]$$

Ψ *Projectile electron*
 Ψ *Ejected electron*
 Ψ *Bound electron*
Interaction potential V

-  **AUSSIAN 09***
 - Molecular orbital wave function
 - **Multicenter** functions

- **FBA**: First Born Approximation

CW: Coulomb Wave

e_i & e_s : *Plane wave function*
 e_e : *Coulomb wave function*

DW: Distorted Wave

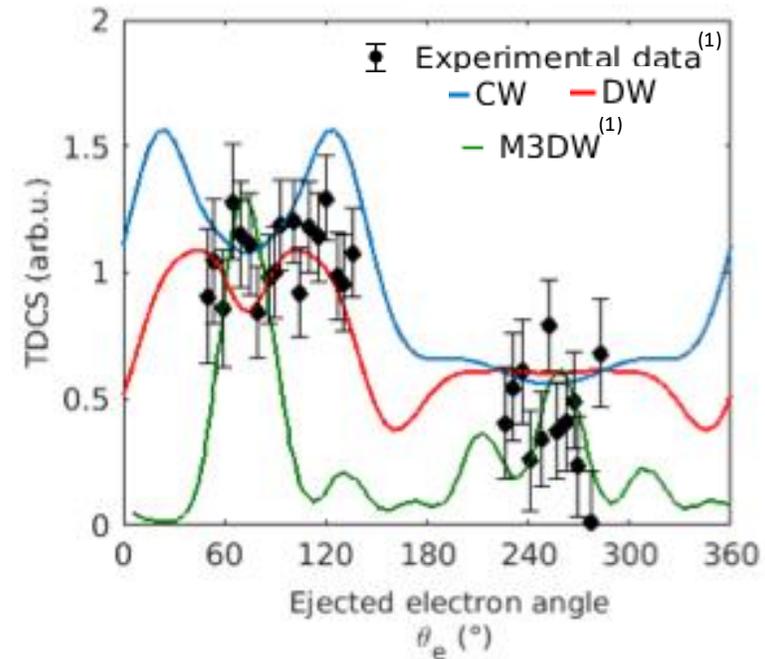
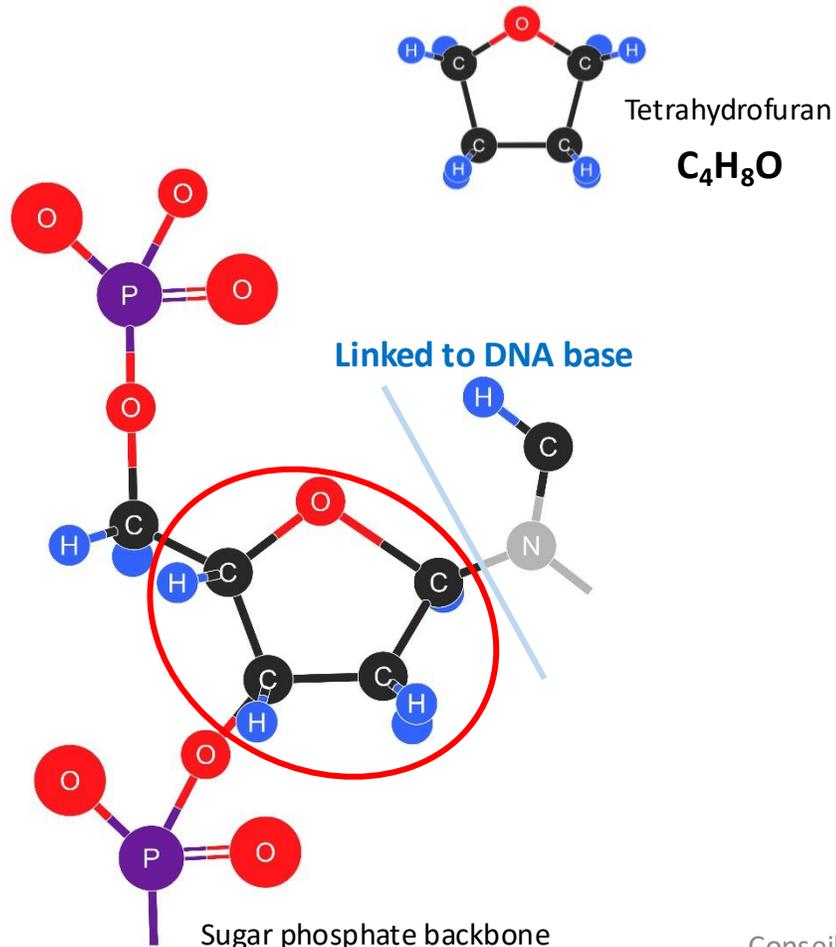
e_i & e_s : *Plane wave function*
 e_e : *Distorted wave function*

- ✓ User provides **geometry file** for Gaussian 09 & runs Gaussian 09
- ✓ Code reads Gaussian 09 output
 - Gives single center wave functions of the molecular orbitals
 - Asks user for **kinematic parameters & geometry**
 - Gives the calculated TDCS in function of the ejected electron angle

Exemple de biomolécule

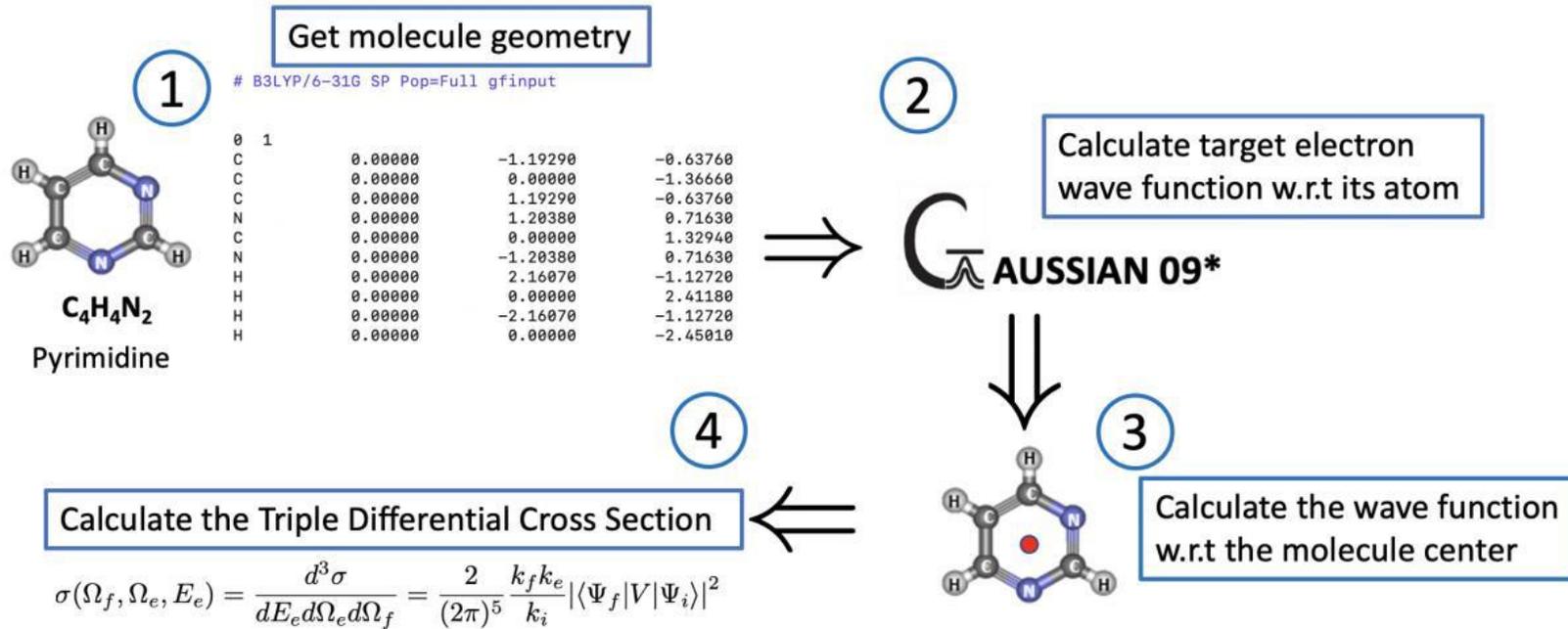
Tetrahydrofuran:

- Structural analog of a repetitive unit of the sugar phosphate backbone



$$E_i = 250 \text{ eV}, E_e = 20 \text{ eV}, \theta_s = -5^\circ$$

Les différentes étapes pour le calcul des sections efficaces



- Sections efficaces calculées et intégrées dans Geant4-DNA (Grille de calcul de l'PHC et du mésocentre de l'Unistra)



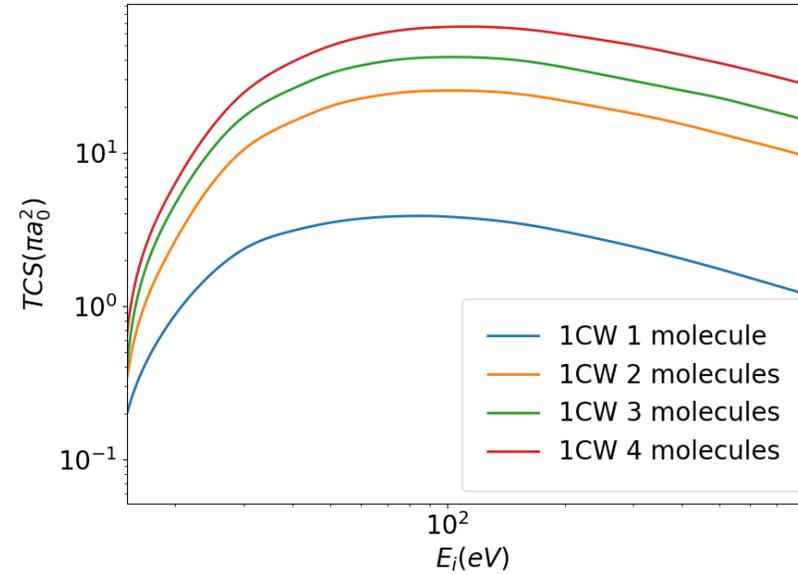
Impact radiobiologique : Etude sur les agrégats d'eau

[The Cambridge Cluster Database](#)

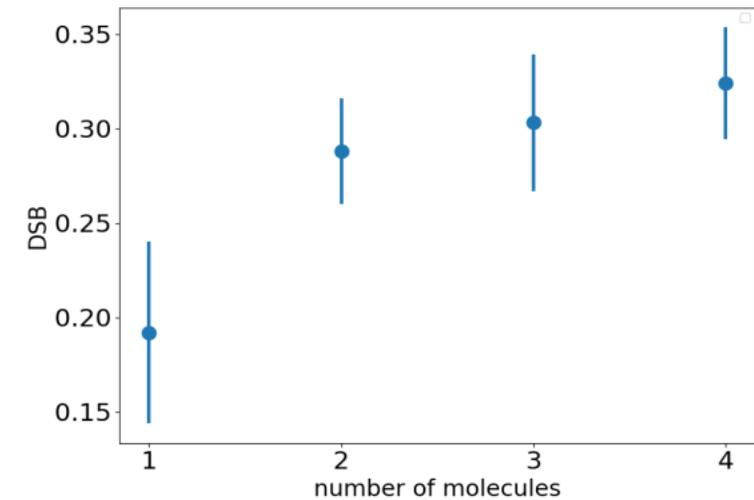
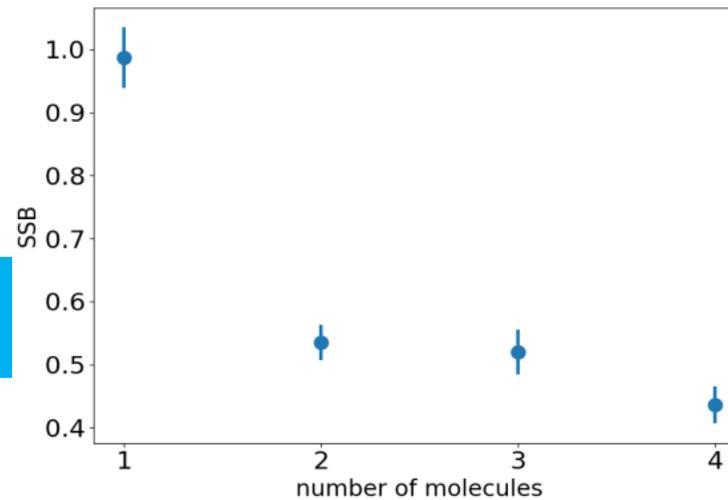
[Download all structures](#)

TIP5P¹ (H₂O)_N Clusters²

N	Energy	Structure	Coordinates
2	-28.3878 kJ/mol		xyz-file
3	-62.7276 kJ/mol		xyz-file
4	-118.9554 kJ/mol		xyz-file
5	-159.5019 kJ/mol		xyz-file
6	-197.9372 kJ/mol		xyz-file
7	-242.0671 kJ/mol		xyz-file
8	-303.1984 kJ/mol		xyz-file



[Z. Alfaytarouni et al., 2024](#)



L'eau est modélisé non pas comme une seule molécule H₂O mais plusieurs molécules

Dans l'hypothèse d'une ligne de particules Alpha

La radiothérapie Alpha: Intérêt scientifique « Balistique »

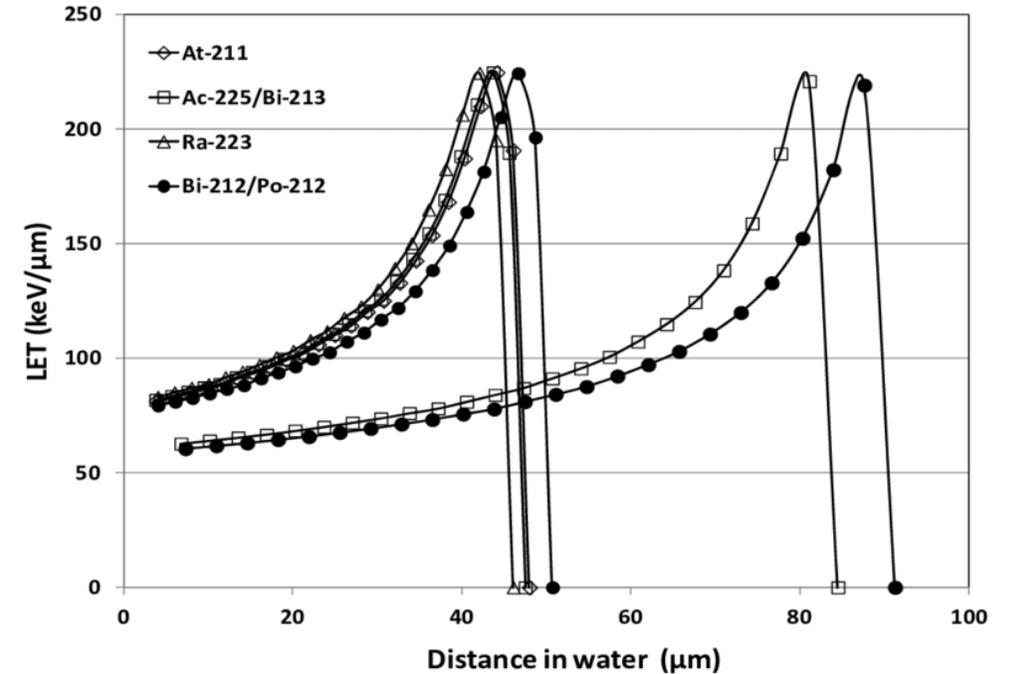
- Les particules alpha, caractérisées par un transfert linéique d'énergie (TLE) élevé, permettent de déposer une dose supérieure sur une courte distance, comparativement aux protons.

- Données NIST:

- Proton (20 MeV) : 4.26 mm
- Alpha (20 MeV): 0.37 mm

=> Irradiation localisée: dépôt important dans le tissu tumoral tout en préservant le tissu sain.

[H.Song 2012](#)

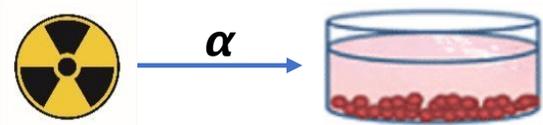


Emetteurs Alpha pour labelliser des anticorps utilisés pour la radiothérapie interne des cancers métastatiques:

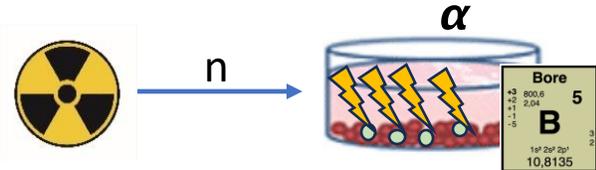
^{225}Ac (5.829 MeV)/ ^{213}Bi (8.375 MeV), ^{211}At (5.867 MeV), ^{212}Bi (6.08 MeV)/ ^{212}Po (8.78 MeV), ^{223}Ra (5.716 MeV)

Ligne Alpha @ CYRCé: 3 modes d'irradiation

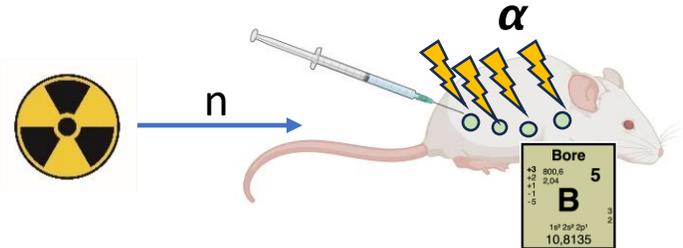
1. In-vitro-externe : Irradiation de culture cellulaire par un faisceau externe de particules Alpha.



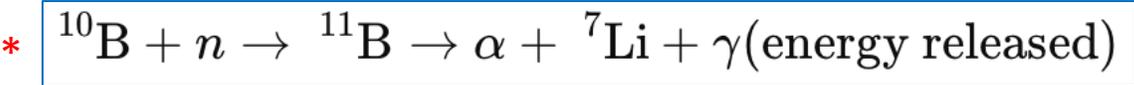
2. In-vitro-interne : Implantation de Bore dans le portoir des cellules et placement dans un champ neutronique → Induction de BNCT* (Boron Neutron Capture Therapy).



3. In-vivo-interne : Injection d'un émetteur de Bore¹ et placement dans un champ neutronique → BNCT (Boron Neutron Capture Therapy).

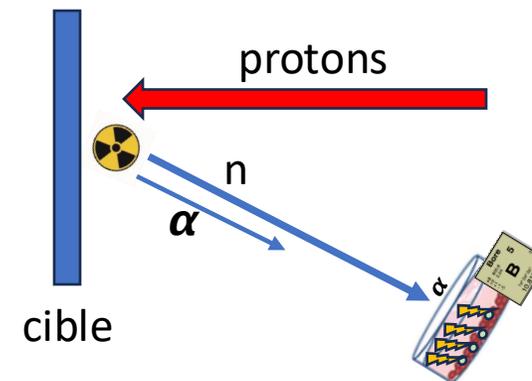
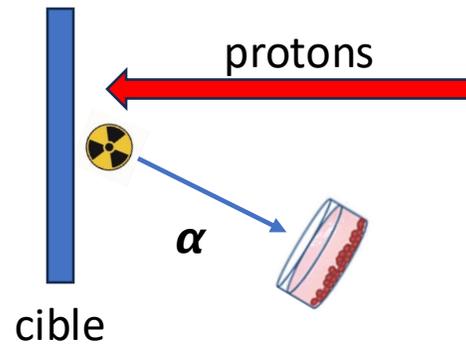


1 - boron phenylalanine, sodium borocaptate



Ligne Alpha @ CYRCé: 3 modes d'irradiation

- Le champ neutronique est également produit par une Réaction Nucléaire $p+Li$ (ou autre).



- Ces mesures nécessitent l'évaluation du champ neutronique.

Ligne Alpha : Avantages et inconvénients des modes d'irradiation

Mode	Avantage	Inconvénients/défis
In-vitro-externe	Pas de processus biologiques complexes (vs In-vivo)	Faible parcours des particules Alpha
In-vitro-interne	Pas de processus biologiques complexes (vs In-vivo)	Besoin d'un haut flux neutronique
In-vivo-interne	Processus biologiques complexes	Besoin d'un bon marqueur et de haut flux neutronique

Complexité :

- Maîtrise du flux et de l'énergie des particules
- Mécanisme de réparation

- Suivi de l'évolution tumorale et de la survie cellulaire
 - Microscopie et anatomopathologie
 - Cytométrie en flux pour le comptage de cassures simple-brin et double-brins
 - Imagerie TEP/CT pour les études in-vivo

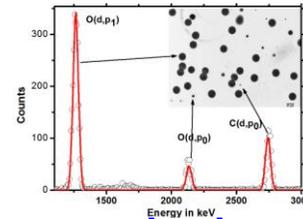
- Bases de données de taux de production de radicaux libres ainsi que de sections efficaces permettant d'améliorer la compréhension des mécanismes physico-chimiques et radiobiologiques (modèle de survie cellulaire) grâce surtout à la capacité de valider (même partiellement) ces différentes données par des mesures expérimentales.
- Tables d'efficacité biologique relative (EBR) pour différents types de cellules (protons et éventuellement Alpha et neutrons)
- Ces différentes bases de données alimenteront les simulations Monte Carlo et seront accessibles par la communauté scientifique

Projets connexes

Productions de neutrons secondaires ${}^6\text{Li} (p, n) {}^7\text{Be}$

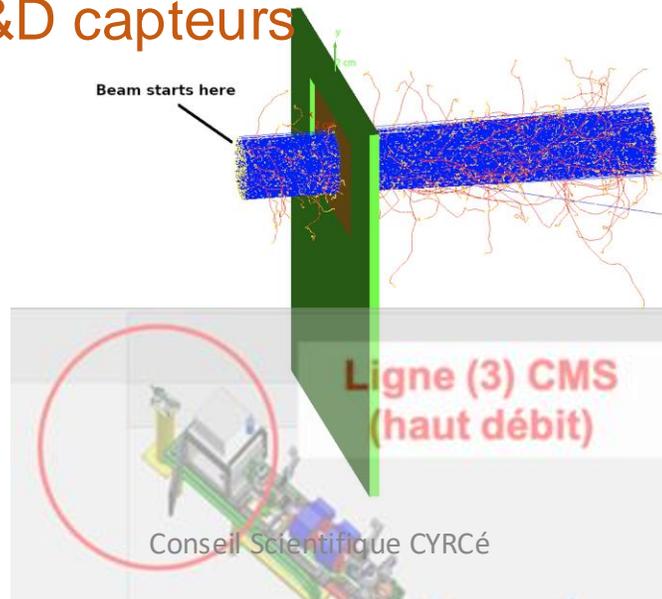
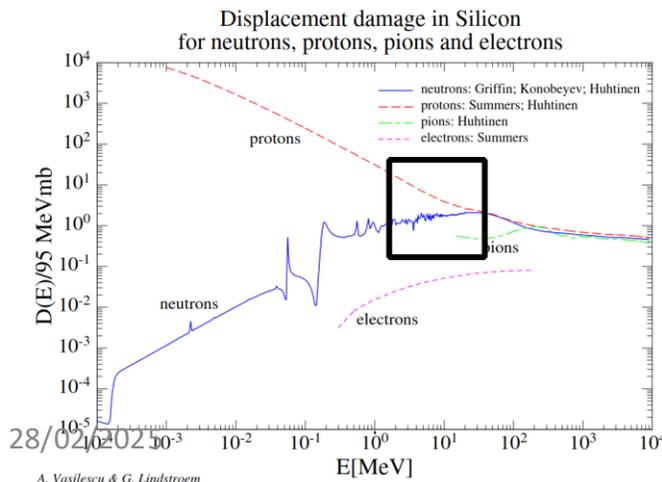
○ Mesures et détection (DNE, DeSIs)

- LaBr_3 et CeBr_3
- Mesures Gamma et neutrons
- **DSTN** (DéTECTeurs Solides de Traces Nucléaires)

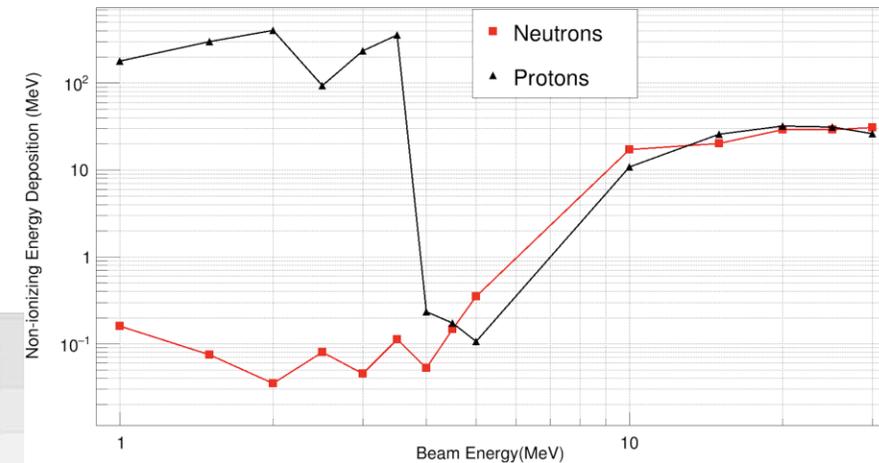


○ Amélioration de la précision de mesure du hardness factor (tolérance aux radiations)

- Protons, neutrons
- Toutes les équipes HEP : R&D capteurs



MIMOSIS NIEL for Protons and Electrons



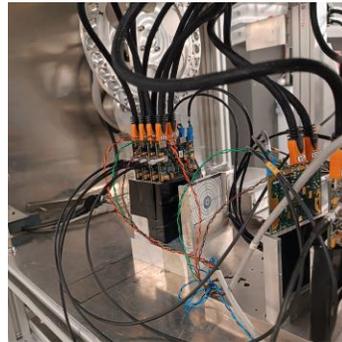
Manips à faire dans la casemate

Surveillance du faisceau: Profil et débit

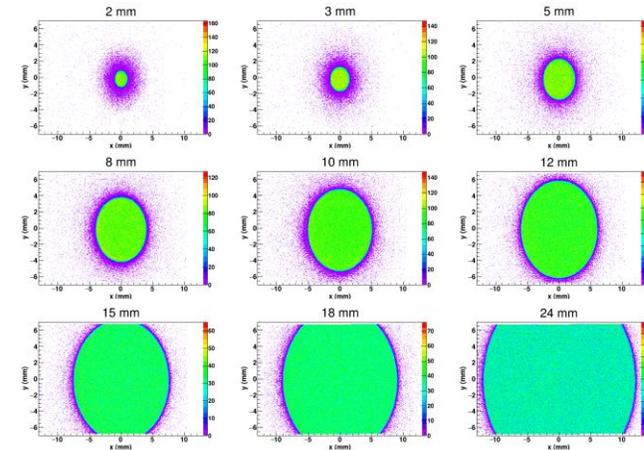
- Monitoring du faisceau
 - Projet MATRIX
 - Capteurs MIMOSIS
 - Flux en temps réel et profil du faisceau
 - Important pour un contrôle de dépôt de dose en temps réel



31 mm
MIMOSIS



Télescope

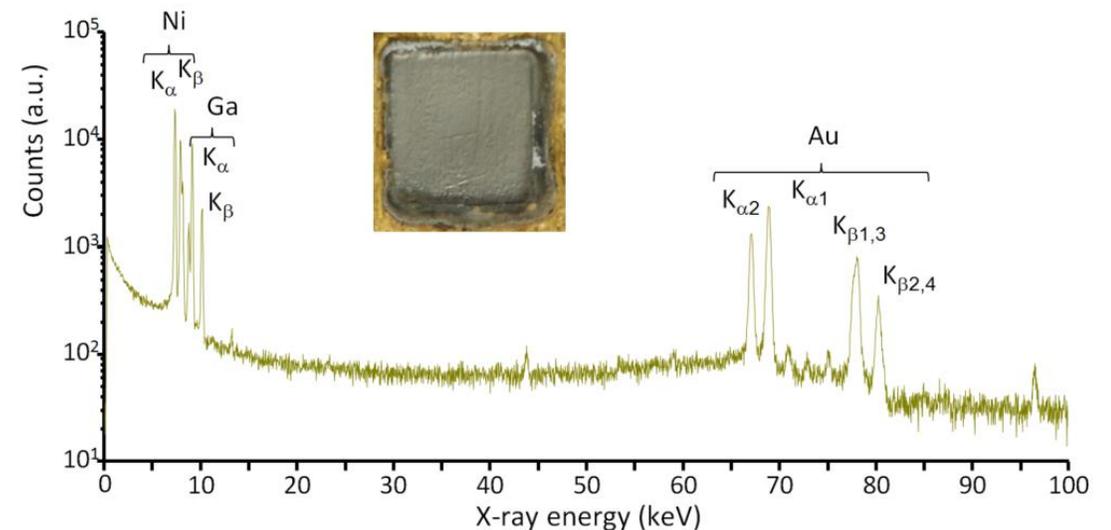
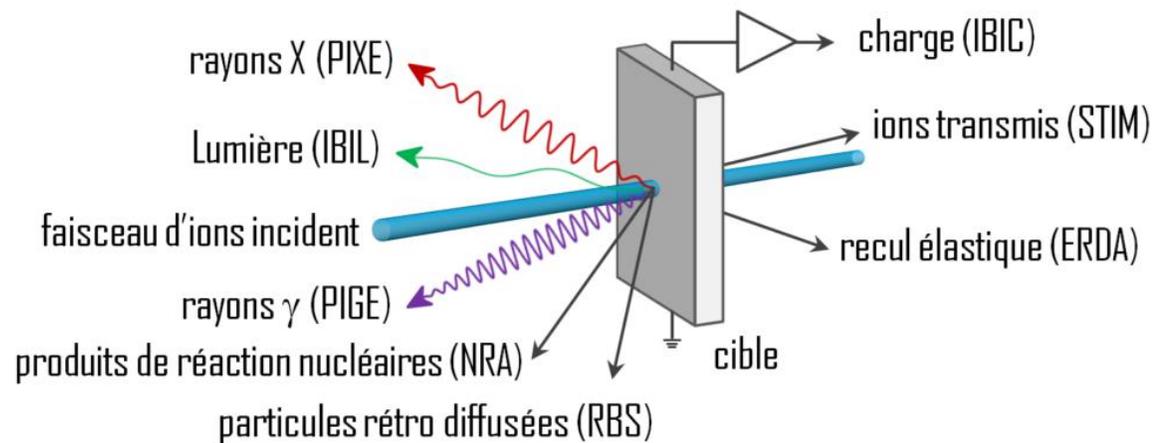


Profil du faisceau

- Mettre à disposition de la communauté un banc de test pour la caractérisation de télescope (collaboration avec C4PI).

Analyse élémentaire : PIXE, PIGE et RBS

- Par rapport à d'autres plateformes (AIFIRA), énergie plus élevée => une analyse de couche plus profonde. Application en archéologie
 - Application en archéologie et en patrimoine
 - Prise de contact avec la société [épitopos](#)
 - Prise à refaire avec UMR 7044 ([Archimède](#) : Archéologie et histoire ancienne : Méditerranée - Europe)

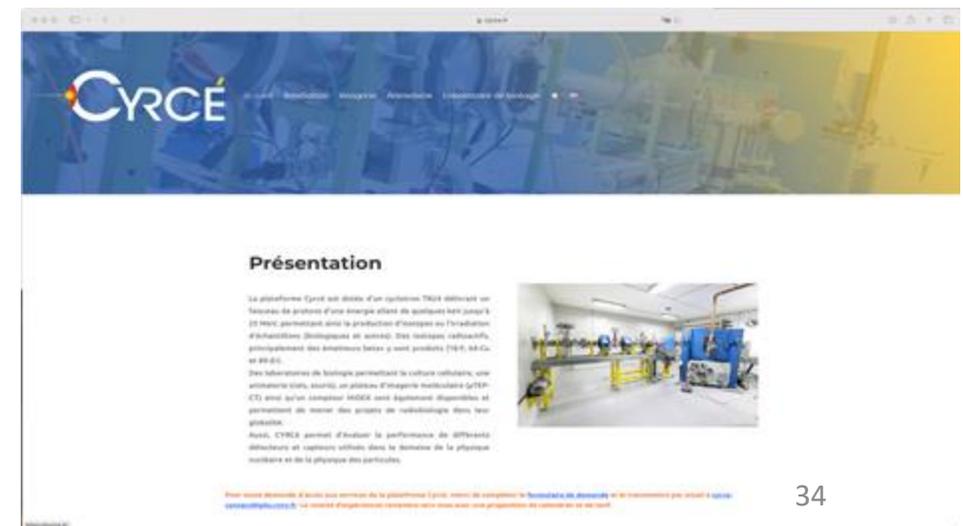


[Arronax](#) (protons 70 MeV)

Pilotage, stratégie et perspectives

Modalité accès plateforme

- Tout projet sollicitant la plateforme (Animalerie, Imagerie, Radiochimie, Cyclotron) doit être soumis à la plateforme afin de permettre une bonne coordination entre les différents projets
- Les demandes se feront à partir du site web de la plateforme
- Accès gratuit pour les équipes de l'IPHC sans financement (ANR, INCA, ...)
- Demande d'une prévision budgétaire pour tout projet sollicitant CYRCé
- Possibilité de collaboration dans une perspective d'une montée en compétences.



Comités

- Comité des utilisateurs :
 - Représentant.e des groupes locales
 - Vocation à s'ouvrir à des groupes externes
 - Disponible pour des expertises en cas de demandes externes nécessitant de ressources importantes.
- Comité de l'expériences :
 - Planification des demandes une fois par trimestre.
 - Arbitrage si nécessaire en particulier si demande > offre
- Comité d'experts à mettre en place:
 - Réunion Annuel
 - Conseil et orientation

Groupes de travail @ IPHC

○ Détection et simulation :

- DNE : Mesures de neutrons
- DeSIs, PICSEL et C4PI : Surveillance de faisceau + localisation en temps réel grâce aux capteurs CMOS

○ Radiochimie et Radiobiologie

- Projet ANR ProtoVec (Laurent Daeffler, groupe IMR)
- Mesures de rendement radiolytiques (Quentin Raffy)
- Production de marqueurs (DSA: Loïc Charbonnière et Aline Nonat))
- Calcul de sections efficaces à l'échelle cellulaire (DRS: Z. EL BITAR thèses L. Mouawad 2017, Z. Al Faytarouni 2024)

○ Accélérateurs :

- CYRCé : personnel CYRCé + stage M2 2025.
- Equipe accélérateurs @ IPHC

Stratégie et perspectives

- Partenaire à chercher : radiochimie, imagerie, radiobiologie, R&D détection et métrologie, ..., archéologie.
- Mise en place d'un comité d'experts avec réunion annuelle
- Participation à des manifestations socio-économiques : RMSE (Relations avec le Monte Socio-Economique) => étude de marché dans le monde social, médical et industriel
- Consolider des collaborations existantes:
 - AERIAL (Dans le cadre d'un LabCom avec l'IPHC)...des recherches intéressantes à faire sur le Rhodotron (électrons jusqu'à 10 MeV).
 - ICANS (Institut de CANcérologie de Strasbourg): Imagerie et radiobiologie.
- Établir de nouvelles collaborations: IRSN, CEA, INSERM...

Formation et Enseignement

Formation et Enseignement

- Enseignement dans le parcours chimie du médical
- Encadrement de stages: M1, M2 (1 cette année sur la ligne Alpha).
- Organisation de visites pour des étudiants L3TNRP (Techniques Nucléaires et RadioProtection) mais aussi en M1 Physique.
- Enseignement dans le parcours chimie du médical
- Offres d'enseignements à développer: sous quelle forme? Cours de l'école doctorale? Modules dans des parcours de formations?

Publications (2022-)

Hypoxia-driven heterogeneous expression of $\alpha 5$ integrin in glioblastoma stem cells is linked to HIF-2 α .

M. Messé; C. Bernhard; S. Foppolo; L. Thomas; P. Marchand; C. Herold-Mende; A. Idbah; H. Kessler; N. Etienne-Selloum; C. Ochoa et al.
Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, **2024**-12. DOI: 10.1016/j.bbadis.2024.167471

Hetero-Diels–Alder and CuAAC Click Reactions for Fluorine-18 Labeling of Peptides: Automation and Comparative Study of the Two Methods.

T. Maujean ; S.R. Ramanoudjame ; S.Riché ; C. Le Guen; F. Boisson; S. Muller; D. Bonnet; M. Gulea; P. Marchand
Molecules, **2024**, 29(13), 3198. DOI: 10.3390/molecules29133198

Catalyst-free thia-Diels-Alder click reaction for the labeling of peptides for imaging applications.

T. Maujean; P. Marchand; P. Wagner; S. Riché; F. Boisson; N. Girard; J. Karpenko; D. Bonnet; M. Gulea
Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, **2023** :1-4. DOI: 10.1080/10426507.2023.2165659

Treatment of HCC with Claudin-1 specific antibodies suppresses carcinogenic signaling and reprograms the tumor microenvironment.

N. Roehlen, M. Muller, Z. Nehme, E. Crouchet, F. Jühling, F. Del Zompo, S. Cherradi S, FHT. Duong, N. Almeida, A. Saviano et al.
J. Hepatol. **2023** ; 78(2) :343-355. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.10.011

Hetero-Diels-Alder click reaction of dithioesters for a catalyst-free indirect [^{18}F]-radiolabelling of peptides.

T. Maujean, P. Marchand, P. Wagner, S. Riché, F. Boisson, N. Girard, D. Bonnet, M. Gulea
Chem. Commun. **2022** ; 58 :11151-11154. DOI: 10.1039/d2cc04148k

Development of a transportable neutron imager for localization of radioactive sources.

A.M. Altıngün, Z. El Bitar, Q. Gendre, V. Buridon, V. Schoepff, F. Carrel, G. Amoyal, A. Kanj, M. Pellicioli and J. Schuler. **2025** JINST 20 C01036 DOI 10.1088/1748-0221/20/01/C01036

Measurement of the Response Function of a Custom Plastic Scintillator Using Monoenergetic Neutron and Proton Sources.

A. Kanj; C. Lynde; F. Carrell; M. B. Mosbah; J. Venara; Z. El Bitar. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 71, no. 9, pp. 2133-2139, **Sept. 2024**, doi: 10.1109/TNS.2024.3426276.

Merci pour votre attention