

Structuration de la recherche autour des radiothérapies innovantes en Rhône-Alpes et Auvergne

(Conseil Scientifique IN2P3 du 25-26 juin 2015)

L'activité de recherche autour de l'hadronthérapie en Rhône –Alpes et Auvergne a démarré en lien étroit avec le lancement du projet ETOILE de traitement et de recherche sur cette thérapie innovante à la fin des années 90. De 2002 à 2013, deux contrats CPER ont permis de constituer un programme pluridisciplinaire regroupant les aspects clinique, radiobiologique, physique, imagerie et accélérateurs, et orienté par les besoins médicaux. Ce Programme Régional de Recherche en Hadronthérapie (PRRH) a regroupé une soixantaine de chercheurs, avec, sur la période 2007-2013, environ 140 articles publiés, 26 thèses soutenues, et publication d'un rapport d'activité annuel¹ (Alphonse et al. 2013). Ce groupe de recherche a acquis une certaine visibilité internationale, en étant membre fondateur du réseau européen ENLIGHT, et en contribuant activement à plusieurs projets coordonnés par ce réseau (ULICE, ENVISION, ENTERTVISION...).

En 2011-2012, le PRRH et le GCS ETOILE ont été le moteur du projet d'infrastructure nationale France Hadron, les chercheurs du PRRH constituant le nœud Rhône-Alpes – Auvergne, et assurant la coordination de trois workpackages de recherche sur quatre (Recherche médicale, Radiobiologie et Instrumentation).

En parallèle, le LabEx PRIMES (Physique, Radiobiologie, Imagerie Médicale et Simulations) a permis de regrouper la partie non médicale du PRRH. La composante radiothérapies innovantes inclut hadronthérapie, radiothérapie photonique (rayonnement synchrotron/micro-fasiceaux et la radiothérapie par modulation d'intensité ou IMRT), la thérapie par activation de particules (activation par adjonction d'éléments lourds et/ou de nanoparticules). Trois workpackages sur cinq sont tout ou partie dédiés à cette thématique : WP1 : développements instrumentaux pour les radiothérapies innovantes, WP3 : outils et méthodes pour la radiobiologie, et WP5 : simulation, modélisation. Le LabEx regroupe 16 partenaires, 206 chercheurs et ingénieurs permanents (109 ETP). Trois laboratoires IN2P3 sont impliqués sur la thématique des radiothérapies : l'IPNL, le LPC-Clermont et le LPSC, et travaillent en étroite collaboration avec des équipes de radiobiologistes (LRCM-Lyon, CEA-LAN, GIN-INSERM U836) et d'imagerie et modélisation (CREATIS, LIRIS), ainsi que des cliniciens (CHU de Lyon, Clermont, Grenoble, Centre Léon Bérard).

Les trois laboratoires IN2P3 impliqués dans cette thématique ont entrepris un véritable effort de structuration de la recherche pour les applications en santé :

- **LPC-Clermont** : En 2012-2013 a été initiée la structuration d'un pôle Physique pour la Santé et l'Environnement au sein du laboratoire. En 2015, un projet de fusion du LPC avec 3 autres laboratoires a été présenté aux autorités de tutelle et accepté. Parmi ces trois laboratoires, deux concernent la thématique Santé : le laboratoire sur la Réparation du Génome Mitochondriale (RGM) et une partie du laboratoire sur les Biomatériaux (C-Biosenss). Un certain nombre de synergies et de complémentarités entre les activités scientifiques des trois partenaires ont permis de fédérer le Pôle Santé du LPC, qui se décompose maintenant en quatre thèmes principaux : Chaque thème regroupe

¹ Par exemple: *2012 Activity Report of the Regional Research Programme on Hadrontherapy for the ETOILE Center*, Available at: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00840163>

des activités communes à plusieurs partenaires mais également les activités propres à un groupe. Ces thèmes sont :

- Etude et réalisation de Biomatériaux,
- Thérapie des cancers par rayonnements,
- Radiobiologie et intégrité des Génomes,
- Nanoparticules et Thérapies.

Ces quatre axes font appel à des activités génériques qui apparaissent de manière transversale; en particulier les activités de simulation et d'instrumentation. Ils ont vocation à acquérir le statut de projet du laboratoire. Le pôle Santé du LPC représente 38 personnes (14 ETP), dont 32 (11 ETP) sont directement liées aux activités de radiothérapies innovantes.

IPN Lyon : Une partie des équipes de recherche au sein d'un axe Sciences des Radiations est impliquée dans le GDR MI2B.

D'un côté le groupe IPM-Bio effectue des études amont au moyen de collisions entre protons et molécules d'intérêt biologique à basse énergie, sur le dispositif DIAM.

D'un autre côté, le groupe CAS-PHABIO est impliqué dans les applications médicales (radiobiologie et imagerie pour l'hadronthérapie). Le projet de contractualisation 2016-2020 prévoit l'intégration au sein de ce groupe de l'équipe de radiobiologistes du LRCM-Hopital Lyon-Sud. Cette intégration a été discutée au sein du Conseil de Laboratoire. Ce grand groupe, dont le nom pressenti est Physique, Radiobiologie, Simulation, Modélisation et Expérimentation (PRISME) fait partie des équipes de recherche de France Hadron et du LabEx PRIMES. Il comportera de l'ordre de 17 personnes dont 7 permanents et impliquera avec l'apport des BIATSS du LRCM un total de 22 personnes impliqués à temps plein dans cette activité. Ses activités s'effectuent sur accélérateurs, dont la plateforme locale Radiograaff. Un enjeu crucial pour le maintien et le développement de cette activité expérimentale en radiobiologie (ainsi que celles autour de l'Aval du Cycle Electronucléaire) est le renouvellement de l'accélérateur Van De Graaff 4 MV de l'Institut (projet IBEX présenté en annexe).

LPSC Grenoble : Les récentes journées de prospective du laboratoire ont permis de mettre en avant la constitution d'un groupe de recherche an applications pour la Santé, qui regroupera les projets en cours du groupe DAME sur le monitoring faisceau pour les radiothérapies (IMRT, synchrotron, voire protonthérapie), et les activités nouvelles sur l'utilisation de nanoparticules en radiobiologie, sur l'AB-NCT (Accelerator-Based Neutron Capture Therapy), et sur la mise au point d'un moniteur diamant pour l'étiquetage temporel des faisceaux d'hadronthérapie. Ces activités, qui impliquent une quinzaine de personnes, seront examinées lors d'un prochain conseil scientifique de laboratoire.

Les équipes régionales disposent d'un environnement expérimental permettant d'effectuer des irradiations selon différentes modalités : photons gamma de haute énergie (plateforme PAVIRMA à Clermont, CERVO à Lyon Sud, CHU de Grenoble), rayonnement synchrotron avec possibilité de micro-faisceaux sur la ligne ID17 de l'ESRF, protons de moyenne énergie (3 MeV) sur Radiograaff à l'IPNL, neutrons à l'ILL et au LPSC, en projet sur PAVIRMA. Dans un futur proche, la plateforme OPENMED du CERN représente une opportunité pour les études sur ions rapides sur une installation régionale

et dans un cadre international. Notons enfin qu'un projet de centre de traitement par protonthérapie voit le jour à Lyon (CLB et HCL).

Ce rapport présente un focus sur les activités de pôle régional autour des radiothérapies innovantes, telles qu'elles sont représentées au sein du nœud FARAH de France Hadron et du LabEx PRIMES.

Sommaire :

Introduction	p. 1
A – Collaboration CLaRyS sur le contrôle en ligne de l'hadronthérapie	p. 4
B – Outils et méthodes pour la radiobiologie	p. 13
C – Projet CERN – OPENMED	p. 17
Annexe 1 : Endorsement letter for CERN-OPENMED (en anglais)	p. 20
Annexe 2 : Compte-rendu du meeting CERN Medical Applications, Divonne, Février 2014	p. 22
Annexe 3 : Projet IBEX d'accélérateur d'ions légers (protons, alphas) pour des irradiations cellulaires (en anglais).	P. 26
Annexe 4 : Publications 2012-2015 des WP1 (instrumentation radiothérapies innovantes) et WP3 (Radiobiologie) du LabEx PRIMES (Lyon – Clermont – Grenoble)	p. 31

A - Collaboration CLaRyS : Contrôle en Ligne de l'hadronthérapie par Rayonnements Secondaires

1. Introduction

L'hadronthérapie présente l'avantage, par rapport à la radiothérapie photonique, d'une grande précision balistique associée au maximum de dépôt d'énergie en fin de parcours des ions dans la matière, ce qui permet d'épargner les tissus sains situés en aval du volume traité, et dans une certaine mesure ceux situés en amont. De plus, pour les ions tels que les ions carbone, l'efficacité biologique associée au dépôt de dose en fin de parcours permet de traiter efficacement les tumeurs radiorésistantes.

Malgré cette précision balistique et cette efficacité thérapeutique, qui rendent l'hadronthérapie adaptée pour les tumeurs résistantes situées près d'organes à risque, les praticiens appliquent des marges sur le volume à traiter. Ces marges sont dues en partie à la déformation des tissus traversés au cours du temps (inter- et intra-fractions), mais aussi aux incertitudes sur le parcours calculé pour le plan de traitement. Celui-ci est déduit d'une conversion de l'atténuation des photons X d'un scan CT en pouvoir d'arrêt pour les ions. Les marges appliquées au-delà du volume tumoral dans le volume de traitement planifié sont de l'ordre du centimètre pour une profondeur de tumeur d'une dizaine de centimètres (Paganetti, 2012). Un des enjeux majeurs pour permettre d'améliorer l'assurance qualité des traitements, et donc d'améliorer la confiance à la fois du praticien et du patient dans cette thérapie innovante, est de contrôler en temps réel le parcours des ions (Knopf and Lomax, 2013).

Les rayonnements incidents étant entièrement absorbés dans le patient lors du traitement, la mesure en ligne et in vivo du parcours des ions doit résulter de la détection de rayonnements secondaires. La principale piste actuellement explorée est celle des rayonnements induits par les réactions nucléaires.

La collaboration nationale CLaRyS regroupe des laboratoires de Rhône-Alpes et Auvergne (IPN-Lyon, LPC-Clermont, LPSC-Grenoble, CREATIS-Lyon, LIRIS-Lyon), le CPPM-Marseille et le centre clinique CAL-Nice. L'objectif de cette collaboration est la mise en œuvre de l'imagerie en ligne pour un contrôle en conditions cliniques. Les différentes modalités d'imagerie sont la tomographie par émission de positons (TEP), l'imagerie monophotonique par gamma prompts (PGI pour Prompt Gamma Imaging), l'imagerie de vertex d'interaction de protons secondaires (IVI) et la radiographie protons. Une évaluation de la dose déposée à partir de la mesure intégrée gamma prompts sera, après une phase d'évaluation en cours, intégrée dans le processus de routine clinique. Le programme scientifique comprend la mise au point des imageurs et des détecteurs faisceau, le traitement de l'information pour la reconstruction utilisant des algorithmes adaptés aux modalités d'imagerie spécifiques, la mise au point d'algorithmes d'évaluation quantitative pour l'aide à la décision pour le praticien, à partir de l'imagerie mesurée et prédite par la simulation et la modélisation 4D.

2. Etat de l'art, acquis scientifiques par la Collaboration

Un effort particulièrement important en Europe a été mené au cours des cinq dernières années sur les différentes modalités d'imagerie TEP, PGI et IVI. Les laboratoires de la collaboration CLaRyS ont été impliqués dans les programmes FP7 collaboratif ENVISION (<http://envision.web.cern.ch/ENVISION/>) et de formation Marie-Curie ENTERVISION de 2010 à 2015. Ces travaux ont été soutenus au niveau national par le GDR MI2B, et plus localement par un programme ANR (Gamhadron, de 2009 à 2014), le CPER rhônalpin pour la recherche en hadronthérapie jusqu'à 2014. Le Labex PRIMES (WP1) sur les sites Lyon-Clermont – Grenoble et l'infrastructure nationale France Hadron (WP4) soutiennent ces activités depuis 2012. Ces différents projets et programmes ont permis aux équipes du consortium d'occuper une place de premier plan international sur cette thématique très concurrentielle.

De son côté le LPSC a développé un moniteur de flux de radiothérapie IMRT basé sur une chambre à ionisation pixellisée de grande transparence. Une adaptation de ce moniteur en protonthérapie est envisageable. Par ailleurs des développements sont en cours sur l'utilisation de détecteurs diamant mono- et poly-cristallins pour des applications de monitoring faisceau (projet CLARA Oncostarter MoniDiam, collaboration LPSC, IPNL, CHU Grenoble).

Imagerie TEP en ligne :

La seule modalité d'imagerie en ligne employée en condition clinique est la TEP au GSI, utilisée pour le contrôle de près de 500 patients de 1998 à 2008 (Enghardt et al., 2004) et implémentée sur une gantry protons à Kashiwa (Nishio et al., 2006). L'imagerie des désintégrations beta+ repose sur la radioactivité induite par activation au cours du traitement. Cependant, par rapport à un imageur TEP classique, l'imagerie par autoactivation présente un certain nombre de contraintes et de limitations : i) la quantité de signal disponible est beaucoup plus faible qu'en imagerie, ii) la durée de vie des émetteurs beta+ formés varie de quelques secondes (19 s pour ^{10}C) à quelques minutes (20 minutes pour ^{11}C) ce qui rend l'information disponible à l'échelle de la durée d'une fraction, voire au-delà, iii) le métabolisme disperse rapidement une partie des noyaux émetteurs, iv) un imageur TEP en ligne doit être compatible avec le système de délivrance de faisceau et de positionnement du patient ; le système à deux têtes utilisé au GSI souffrait d'artefacts de reconstruction en raison de son angle solide limité. L'équipe du LPC-Clermont travaille sur la mise au point d'un imageur en ligne de grande acceptance, basé sur deux têtes de détection de grande surface de scintillateurs LYSO lus par des tubes photomultiplicateurs, et une électronique de lecture numérique résolue en temps, ce qui permet l'acquisition pendant le fractionnement du faisceau. L'ensemble des éléments du détecteur ont été fabriqués, et des mesures avec un nombre réduit de canaux ont été réalisées sur des faisceaux cliniques. Un système d'acquisition sur le standard μTCA , de grande capacité de transfert de données (liens Gbit par seconde en entrée et en sortie), est développé par le CPPM-Marseille (Abellan et al., 2014). Cette acquisition a été développée en commun pour les imageurs TEP et gamma prompts du consortium. La reconstruction est en cours d'étude avec plusieurs stratégies : méthodes analytique, itérative MLEM.

Imagerie gamma prompts :

Les équipes de l'IPNL et du CREATIS ont réalisé les premières mesures de mise en évidence de la corrélation entre les profils d'émission gamma-prompts et le parcours d'ions carbone, au moyen de la technique de temps de vol, nécessaire pour identifier les rayonnements gamma du bruit de fond induit par les neutrons (Testa et al., 2008). Ces mesures ont donné lieu au dépôt d'un brevet par le CNRS avec extension PCT. Dans le cadre d'ENVISION et de l'ANR Gamhadron, deux systèmes de détection PGI ont été développés : une caméra multi-collimatée à temps de vol (Krimmer et al., 2015), et une caméra Compton à temps de vol (Krimmer et al., n.d.). Ces développements ont été précédés d'un travail de simulation afin d'optimiser leur design (Roellinghoff et al., 2011) (M. Pinto et al., 2014a) (Richard et al., 2012) qui a conduit au dépôt d'un brevet en commun avec IBA. En effet, la problématique de la détection des gamma-prompts présente plusieurs aspects originaux par rapport à l'imagerie monophotonique TEMP classique : le rayonnement est poly-énergétique, avec un spectre qui s'étale de 1 à 10 MeV environ (domaine pour lequel l'absorption est difficile), le taux de comptage instantané est élevé, et bruité par un bruit de fond induit par les neutrons et les particules chargées. Les solutions retenues nécessitent donc des concepts nouveaux.

La caméra collimatée consiste en un assemblage de blocs de scintillateurs BGO lus par des photomultiplicateurs. Le collimateur est constitué de plaques de tungstène de 17 cm de longueur, et de 1,5 mm d'épaisseur, espacées sur une largeur totale du collimateur de 30 cm.

La caméra Compton utilise le même détecteur absorbeur que la caméra collimatée, et un empilement de détecteurs silicium à pistes double face, de 2 mm d'épaisseur chacun. L'électronique de lecture intégrée de ces détecteurs a été développée à l'IPNL, avec comme contraintes un faible bruit de fond, un fort taux de comptage (10^5 Hz par voie de lecture), et une grande dynamique (trois décades en amplitude) (Dahoumane et al., 2012).

Un hodoscope faisceau à fibres scintillantes lues par des tubes photomultiplicateurs matriciels a été conçu pour l'étiquetage spatial et temporel des particules du faisceau incident ; une électronique de lecture intégrée dédiée a été mise au point (Deng et al., 2013).

Tout l'investissement pour l'achat des détecteurs, leur électronique, leur système d'acquisition et leur mécanique de support a été réalisé. Ils sont actuellement en phase d'assemblage et de tests en laboratoire.

La construction des imageurs a été accompagnée d'un travail plus amont de mesures de rendements absolus de l'émission gamma sous impact de protons et d'ions carbone (M Pinto et al., 2014), et de modélisation de ces rendements (G Dedes, 2014). Il est apparu que les modèles utilisés dans GEANT4

surestiment les rendements gamma, que ce soit pour les ions carbone ou les protons incidents. L'ajustement de paramètres laissés libres dans le modèle QMD permet d'obtenir un accord satisfaisant pour l'émission gamma.

Des mesures effectuées au GANIL sur des cibles comportant des hétérogénéités, associées à des simulations GEANT4, ont montré que les profils gamma-prompts reproduisent les variations du parcours ainsi que les augmentations/diminutions des rendements sur les sites des hétérogénéités, avec une résolution spatiale millimétrique (M. Pinto et al., 2014b).

Les simulations Monte Carlo ont également permis d'évaluer la précision sur la mesure du parcours des ions du faisceau dans des cibles homogènes en fonction de la statistique (Roellinghoff et al., 2014) avec une caméra collimatée. Une précision millimétrique est attendue pour un seul spot faisceau de protons avec le prototype de détecteur développé par le consortium.

Pour la caméra Compton, les simulations montrent que les conditions d'utilisation pour le monitoring de l'hadronthérapie dépendent très fortement de la structure temporelle du faisceau. Des intensités réduites seront nécessaires pour minimiser le bruit constitué de coïncidences fortuites entre le diffuseur et l'absorbeur. En parallèle, une étude sur l'application de ce détecteur en imagerie médicale TEMP, pour des isotopes à haute énergie gamma, est actuellement en cours dans le cadre d'une thèse co-encadrée par l'IPNL et CREATIS.

La problématique de la reconstruction en imagerie Compton a été abordée en amont, avec plusieurs stratégies : méthodes analytique, itérative MLEM, ou simple reconstruction ligne-cône dans le cas où la direction du faisceau incident est mesurée (Lojacono et al., 2013; Maxim et al., 2009) (Maxim, 2014).

Dans le cadre du projet Physique-Cancer GammaDosi (2013-2015), la collaboration IPNL-CREATIS-CAL étudie la faisabilité de mesurer l'énergie totale déposée dans le patient à l'aide d'un monitoring gamma-prompt à temps de vol. Le dispositif est allégé par rapport aux dispositifs PGI car le détecteur n'est pas sensible à la position, et effectue une mesure intégrée du rendement en provenance du patient (le temps de vol permet à lui-seul d'identifier les photons issus du patient). Des mesures effectuées récemment à Nice, au GANIL et au HIT-Heidelberg montrent que l'information des rendements intégrés contient également une information sur la composition chimique des tissus traversés. Ces résultats ont été présentés à la conférence internationale ANIMMA 2015 mais ne sont pas encore publiés.

Imagerie d'interaction de vertex protons :

Dans le cas de la carbone-thérapie, les particules secondaires chargées légères, telles que les protons, sont susceptibles de ressortir du patient, car, pour une même vitesse que l'ion carbone incident lors d'une collision nucléaire, leur parcours est beaucoup plus grand. L'IVI permet, par reconstruction des traces des protons secondaires dans un trajectomètre, d'imager les vertex de création le long de la trajectoire du faisceau primaire. Le groupe de l'IPNL a réalisé les premières simulations montrant le potentiel de cette modalité d'imagerie pour la mesure du parcours des ions carbone (Henriquet et al., 2012). La statistique disponible rend cette méthode très attractive dans le cas de l'hadronthérapie carbone. En effet, une précision millimétrique peut là aussi être atteinte à l'échelle d'un spot faisceau unique dans une cible homogène, ce qui n'est pas le cas pour les gamma-prompts avec un faisceau d'ions carbone.

Des mesures, réalisées en collaboration entre l'IPNL, l'IPHC et le HIT-Heidelberg à l'aide de trajectomètres silicium CMOS pixellisés de petite taille, ont permis d'obtenir la première confrontation entre profils simulés et mesurés, pour des cibles homogènes et hétérogènes.

Radiographie protons

Bien que cette technique d'imagerie ne soit pas à proprement parler une imagerie de contrôle en ligne, les équipes CREATIS, IPNL, CPPM et CAL-Nice contribuent actuellement sur des simulations et des tests pour évaluer le potentiel de cette méthode pour l'amélioration de la précision en planification de traitement, et en contrôle du positionnement du patient. En effet, les méthodes de détection et de reconstruction sont très similaires à celles de l'IVI, et font intervenir des procédures de reconstruction de trajectoire impliquant les algorithmes de rétroprojection filtrée et de maximisation du parcours le plus probable dans le patient (Rit et al., 2013). Une étude récente, en cours de publication, a permis d'évaluer le gain en précision sur un plan de traitement de la PCT par rapport à l'imagerie X-CT pour une même dose délivrée lors d'un examen. L'approche instrumentale est basée sur les travaux menés actuellement au CAL, reposant sur l'utilisation d'un modulateur de parcours du proton et de mesures de débit de dose avec des

détecteurs 2D du commerce.

Monitoring du flux de particules

Le groupe DAME du LPSC a développé le détecteur TraDeRa pour le contrôle en ligne de l'IMRT (Delorme et al., 2014; Weber et al., 2013). Ce détecteur pixellisé a la capacité de vérifier le positionnement des lames de collimation de l'IMRT en temps réel, et donc de détecter d'éventuelles erreurs sur la conformation transversale du faisceau. L'optimisation en cours de ce détecteur permettra d'améliorer ses performances avec une mesure du flux sur une grande dynamique, ce qui, dans le cas des photons, permet de vérifier la dose délivrée au patient. Ceci peut impliquer la mise en œuvre d'un second détecteur en aval du patient. Une étude en cours consiste à effectuer la dosimétrie lors des traitements par rayonnement synchrotron à l'ESRF.

Un hodoscope faisceau à fibres scintillantes lues par des tubes photomultiplicateurs matriciels a été conçu à l'IPNL pour l'étiquetage spatial et temporel des particules du faisceau incident ; une électronique de lecture intégrée dédiée a été mise au point (Deng et al., 2012). Une alternative aux fibres scintillantes, dont la lecture nécessite des photomultiplicateurs pour lesquels les taux de comptages sont intrinsèquement limités, serait d'utiliser des détecteurs diamant de grande surface. Des études sont actuellement en cours au LPSC sur des diamants monocristallins (projet ANR Monodiam) et polycristallins (projet CLARA MoniDiam). La réponse de ces détecteurs sur faisceaux de protons et ions carbone est à l'étude dans le cadre d'expériences soutenues par France Hadron.

Imagerie pour le contrôle du positionnement du patient

Le traitement de tumeurs mobiles telles que les tumeurs pulmonaires pose un problème encore plus crucial dans le cas de l'hadronthérapie, où la localisation précise du volume à traiter permettra d'optimiser le différentiel de dose entre le volume à traiter et les tissus sains. Les méthodes d'imagerie portale sont actuellement utilisées par les médecins médicaux du CREATIS-CLB, avec des développements en lien avec le centre MedAustron en Autriche. Un travail sur la modélisation biomécanique de la déformation d'organes pour la dosimétrie, l'imagerie 4D et le contrôle en ligne en hadronthérapie a été effectué au sein d'une collaboration LIRIS-IPNL. Une extension du formalisme introduit dans le cadre de la mécanique des milieux continus a été proposée pour d'autres grandeurs physiques, comme la densité de matière, le dépôt de dose, l'imagerie de diagnostic. Cette solution a été mise en œuvre en utilisant un maillage tétraédrique déformé par des modèles biomécaniques. Elle a été appliquée et testée pour des calculs de dose 4D et d'imagerie TEP de diagnostic à partir d'images de patients et en utilisant la simulation Geant 4 (Manescu et al., 2013). Cette approche permettra, à partir d'observables externes, de prédire en temps réel le positionnement et la forme des organes mobiles, et ainsi de permettre des traitements adaptés par gating (le faisceau n'est actif que si la tumeur est en alignée), voire par tracking (le faisceau suit la tumeur).

Evaluation clinique quantitative des déviations du positionnement : approche machine learning

En routine clinique, les déviations du parcours des ions dues à un mouvement ou une déformation des organes du patient doivent être identifiées en temps réel par des algorithmes de reconnaissance. Une approche *Machine Learning* a été étudiée à partir d'une planification de traitement Monte-Carlo (logiciel GATE) sur laquelle des déviations systématiques ont été appliquées (collaboration CREATIS-IPNL). La sensibilité et la spécificité ont été étudiées selon les critères d'évaluation de ces déviations (Gueth et al., 2013).

3. Enjeux et verrous scientifiques pluridisciplinaires

Sur le plan expérimental, les enjeux principaux de ce programme collaboratif sont la mise en service et l'évaluation des performances en conditions cliniques des imageurs en cours de développement : pour l'hadronthérapie, imageurs gamma-prompts et TEP, avec l'hodoscope faisceau permettant l'étiquetage temporel, et profileur faisceau pour l'IMRT.

En hadronthérapie, la structure temporelle du faisceau doit être prise en compte : les intensités instantanées sont très variables selon le type d'accélérateur (synchrotron ou cyclotron) et selon le type d'ions accélérés (les flux de protons sont deux à trois ordres de grandeurs plus élevés que pour les ions carbone). De même, la problématique du contrôle du parcours est très différente selon le mode de délivrance du faisceau : en mode dit passif, l'ensemble de la tumeur est irradiée par un faisceau modulé en énergie et collimaté à façon, alors qu'en délivrance active, la tumeur est peinte par un ensemble de spots

d'énergie, de position et d'intensité données. Ainsi, pour chaque type de traitement le système de contrôle en ligne devra être optimisé, ce qui peut impliquer une contrainte sur l'intensité du faisceau dans un mode contrôle au début du traitement.

La reconstruction de l'image devra tendre vers un compromis entre le temps réel (le praticien a besoin d'une vérification de l'adéquation entre le parcours du faisceau planifié et mesuré au plus tôt, idéalement à l'échelle du premier spot) et la qualité de l'image reconstruite pour avoir une précision optimale. Ceci implique un effort combiné sur les solutions matérielles (analyse des données en ligne sur les FPGA des cartes d'acquisition des détecteurs) et sur les algorithmes employés. Dans le cas de la reconstruction Compton, la prise en compte de la position du faisceau incident ne permet pas encore à l'heure actuelle une amélioration sensible de la qualité de l'image reconstruite par une méthode itérative MLEM.

Suite au travail exploratoire mené par Gueth et al (Gueth et al., 2013), la définition et l'évaluation des critères de sensibilité et spécificité, pour la mise en évidence de déviations par rapport à un système de planification de traitement, doivent être obtenues à partir de simulations et de mesures sur fantômes anthropomorphiques.

Le couplage entre modélisation 4D bio-mécanique et le tracking des mouvements externes doit être poursuivi par leur association à l'imagerie 4D par TEP, PGI et IVI afin d'évaluer chaque modalité dans le cas de tumeurs mobiles.

Enfin, chacune de ces modalités d'imagerie, incluant aussi la radiographie protons, peut être utilisée de façon complémentaire avec une autre. La collaboration se propose d'étudier un système multimodal alliant deux ou plus de ces imageries (TEP-PGI en protonthérapie, IVI-TEP-PGI en carbonothérapie).

4. Objectifs et axes de recherche

Le projet CLaRyS, qui a été validé et financé en 2015 par la mission interdisciplinaire du CNRS, a pour objectif la mise en place d'un réseau collaboratif alliant physiciens, imageurs, informaticiens et physiciens médicaux. Ce réseau permettra d'orienter les travaux et les choix à effectuer entre les différentes modalités d'imagerie et développements logiciels associés, et à aider les équipes dans les choix de plateformes expérimentales, voire cliniques, adaptées aux différentes modalités de délivrance de faisceaux.

Sur le plan des réalisations scientifiques, la première livrable est la mise en service et les tests des différents imageurs : en laboratoire (à l'aide de source radioactives ponctuelles et mono-énergétiques en 2015) et sur faisceau : le centre Antoine Lacassagne à Nice sera privilégié pour les études sur protons, car il proposera en 2016 une ligne de faisceau instrumentée à disposition des équipes de chercheurs pour ces applications de recherche finalisée autour du patient (projet Protobeamline soutenu par France Hadron). Cependant certaines mesures devront être réalisées sur d'autres équipements, comme les cyclotrons C230 d'IBA (Orsay, Essen, Dresde...) qui ont une structure de faisceau différente.

La collaboration bénéficie ou a soumis plusieurs projets complémentaires :

- financement d'une thèse par le LabEx PRIMES (co-encadrement IPNL-CREATIS de 2015 à 2018) pour la mise en œuvre instrumentale des caméras gamma-prompt,
- demande de financement par les Régions Rhône-Alpes et Auvergne pour deux thèses et de l'équipement, l'une sur l'imagerie TEP en ligne, l'autre sur le moniteur faisceau pour étiquetage temporel : mise en œuvre de l'hodoscope à fibres scintillantes avec le système d'acquisition μ TCA, et études amont sur un moniteur diamant polycristallin.
- Les laboratoires IPNL, CREATIS et CPPM, sous la bannière administrative du partenaire CNRS/IN2P3, sont membres du consortium du projet européen GalN, en cours d'évaluation pour l'appel d'offre PHC-11. Ce projet a pour objectif le transfert clinique des imageurs gamma-prompts élaborés dans le projet ENVISION. Il est coordonné par l'université de Dresde (HZDR et Oncoray), et comprend l'industriel IBA, avec en tout 5 industriels, 6 partenaires académiques et 4 partenaires cliniques. Le CNRS coordonne les WP3 sur les détecteurs de seconde génération à temps de vol, et le WP4 sur les détecteurs de 3^e génération incluant les caméras Compton, les détecteurs multi-modaux TEP-gamma et le moniteur faisceau rapide pour étiquetage temporel.

Les travaux sur l'IVI seront menés en collaboration avec l'équipe de F. Sauli *et al.* de la fondation TERA au CERN, avec laquelle les équipes du consortium ont déjà collaboré dans le cadre d'Envision. En effet, ce

groupe a mis au point un imageur protons de grande taille, le Proton Range Telescope PRR30(Bucciantonio et al., n.d.)(Bucciantonio et al., 2013), mieux adapté à une application clinique que les trajectographes CMOS utilisés lors des campagnes exploratoires, grâce à sa très grande acceptance.

Les mesures utilisant les différentes modalités seront effectuées selon une procédure standardisée, alliant l'inclusion d'une planification de traitement dans GEANT4/GATE sur un fantôme anthropomorphique fixe (puis mobile), et son irradiation dans un centre clinique (proton et carbone) afin de permettre une intercomparaison.

La reconstruction de l'image Compton par MLEM tient compte de l'énergie déposée par chaque photon et de l'absorption incomplète, afin d'évaluer l'influence de l'information spectrale sur la précision de la détection de la fin du parcours. La prise en compte de l'information spatiale de l'hodoscope doit être incluse dans les algorithmes MLEM. Ce travail est en cours en 2015.

Le projet GammaDosi de mesure intégrée gamma-prompts dans le patient se terminant fin 2015, il s'achèvera par la valorisation clinique du dispositif mis au point : la carte d'acquisition générique doit être testée au CAL-Nice en juin 2015, et les différentes campagnes de mesure sous faisceau de protons et d'ions carbone ont permis de collecter des rendements gamma absolus pour diverses cibles élémentaires en fonction de l'énergie. Ceci permettra d'obtenir une information quantitative tenant compte de la composition chimique des matériaux traversés.

Pour la radiographie protons, la collaboration CAL/IPNL/CREATIS propose d'intégrer un modulateur de parcours des protons à des détecteurs 2D commerciaux d'imagerie par rayons X pour effectuer des radiographies 2D et des tomographies 3D proton. Des études d'optimisation Monte Carlo sont prévues pour la conception du système d'imagerie (dimensionnement de la roue, matériaux, vitesse de rotation...). Des méthodes d'analyses de données, de reconstruction tomographique et de traitement d'image seront développées et optimisées pour l'imagerie proton.

La solution alternative à l'hodoscope à fibres scintillantes pour l'étiquetage spatio-temporel des faisceaux d'ions, au moyen d'un moniteur diamant supposé plus rapide, est en cours d'étude au LPSC en collaboration avec l'IPNL. La réalisation d'un moniteur de grande taille, capable de compter à 100 MHz avec une résolution temporelle de 1 ns ou mieux, et une résolution spatiale de 1 mm, nécessitera un grand nombre de voies de lecture, et donc une électronique de lecture frontale intégrée dédiée au signaux des détecteurs diamant.

Une évolution envisagée du détecteur TraDeRa est le monitoring des faisceaux de protonthérapie, dans le cadre de la collaboration sur le projet Protobeamline.

5. Différentes disciplines impliquées et leurs contributions respectives

Ce projet allie :

- des physiciens nucléaires pour la mise au point de détecteurs gamma, de particules chargées (trajectométrie, comptage, spectrométrie, temps de vol...), les simulations Monte Carlo, la modélisation physique,
- des électroniciens pour la micro-électronique, l'acquisition à haut débit, qui sont présents dans les laboratoires IN2P3 (CPPM, LPC, IPNL),
- des informaticiens pour la modélisation bio-mécanique,
- des informaticiens de l'imagerie médicale, pour les aspects reconstruction, simulations,
- des physiciens médicaux, pour l'application de l'imagerie en conditions cliniques (adaptation des plans de traitement).

6. Liste de chercheurs et ingénieurs impliqués

IPNL (total 7,85 FTE):

- Denis Dauvergne, DR CNRS, 70%
- Etienne Testa, MCF HDR, 65%
- Ilaria Rinaldi, CR CNRS, 50%
- Yannick Zoccarato, IR CNRS, 15%
- Xiushan Chen, IE CNRS, 100%
- Mokrane Dahoumane, IR CNRS, 30%

- Luigi Caponetto, IR CNRS, 25%
 - Bruno Carlus, IR CNRS, 15%
 - Noël Giraud, IR CNRS, 15%
- (non permanents : 1 chercheur CDD 100%, 1 IR 100%, 2 thèses)

LPC-Clermont (total 3,25 FTE):

- Gérard Montarou, DR CNRS, 50%
- Franck Martin, Pr, 100%
- Podlyski Fabrice, MCF, x%
- Lambert Daniel, IR CNRS, x%
- Christophe Insa, IR CNRS, x%
- Magali Magne, IE CNRS, x%

(non permanents : 1 thèse)

CPPM-Marseille (1,3 FTE):

- Christian Morel, Professeur, 15%
- Jean-Pierre Cachemiche, IR CNRS, 15%

(non permanents : 1 IE 100%)

LPSC Grenoble (situation en juin 2015 sur le seul projet MoniDoiam):

- Jean-Yves Hostachy, DR CNRS, 25%
- Johann Collot, Pr, 20%

(non permanents : 1 post-doc 100%)

LIRIS-Lyon :

- Behzad Shariat, Professeur, Hamid Ladjal, MCF, Joseph Azencot, IR, (non permanents: 1 thèse)

CREATIS-Lyon :

- David Sarrut, DR CNRS, Jean Michel Létang, MCF HDR, Nicolas Freud, MCF HDR, Simon Rit, CR CNRS, Voichita Maxim, MCF (non permanents: 3 thèses)

CAL-Nice :

- Joel Héroult, Physicien médical, Adela Carnicer, physicienne médicale, Gaelle Angellier, physicienne médicale (non permanent : 1 thèse)

L'ensemble du projet regroupe plus d'une trentaine de chercheurs.

7. Références

- Abellan, C., Cachemiche, J.-P., Dauvergne, D., Morel, C., Réthoré, F., Zoccarato, Y., 2014. A micro-TCA Data Acquisition System and its application for Hadrontherapy Monitoring using a Compton Camera, in: Radiation Oncology. Presented at the ICTR-PHE Conference, Geneva, pp. S1–S2.
- Bucciantonio, M., Amaldi, U., Kieffer, R., Sauli, F., Watts, D., 2013. Development of a fast proton range radiography system for quality assurance in hadrontherapy. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. Accel. Spectrometers Detect. Assoc. Equip. 732, 564–567. doi:10.1016/j.nima.2013.05.110
- Dahoumane, M., Dauvergne, D., Krimmer, J., Mathez, H., Ray, C., Testa, E., Walenta, A.H., Zoccarato, Y., 2012. A Low Noise and High Dynamic Charge Sensitive Amplifier-Shaper associated with Silicon Strip Detector for Compton Camera in hadrontherapy. Presented at the 2012 IEEE NSS - MIC Conference, Anaheim.
- Dedes, G., Pinto, M., Dauvergne, D., Freud, N., Krimmer, J., Létang, J. M., Ray, C., Testa, E., 2014. Assessment and improvements of Geant4 hadronic models in the context of prompt-gamma hadrontherapy monitoring. Phys. Med. Biol. 59, 1747–1772. doi:10.1088/0031-9155/59/7/1747
- Delorme, R., Arnoud, Y., Rossetto, O., Gallin-Martel, M.-L., Boyer, B., Pelissier, A., Gallin-Martel, L., Guillaudin, O., Weber, L., fonteille, I., Giraud, J.-Y., 2014. Development of a Transparent Photon Detector for the Online Monitoring of IMRT Beams, in: Radiotherapy and Oncology. Presented at the International Conference on Translational Research in Radio-Oncology and Physics for Health in Europe, Feb 2014, Geneva, Switzerland, pp. S27–S28.
- Deng, S., Dauvergne, D., Lu, G.-N., Mathez, H., Zoccarato, Y., 2013. Very fast front end ASIC associated with multi-anode PMTs for a scintillating-fibre beam hodoscope. J. Instrum. 8, C01047–C01047. doi:10.1088/1748-0221/8/01/C01047

- Deng, S., Mathez, H., Dauvergne, D., Zoccarato, Y., Lu, G.-N., 2012. Front-end multi-channel PMT-associated readout chip for hodoscope application. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. Accel. Spectrometers Detect. Assoc. Equip.* 695, 390–393. doi:10.1016/j.nima.2011.11.042
- Enghardt, W., Parodi, K., Crespo, P., Fiedler, F., Pawelke, J., Pönisch, F., 2004. Dose quantification from in-beam positron emission tomography. *Radiother. Oncol.* 73, S96–S98. doi:10.1016/S0167-8140(04)80024-0
- <http://envision.web.cern.ch/ENVISION/>
- Gueth, P., Dauvergne, D., Freud, N., Létang, J.M., Ray, C., Testa, E., Sarrut, D., 2013. Machine learning-based patient specific prompt-gamma dose monitoring in proton therapy. *Phys. Med. Biol.* 58, 4563–4577. doi:10.1088/0031-9155/58/13/4563
- Henriquet, P., Testa, E., Chevallier, M., Dauvergne, D., Dedes, G., Freud, N., Krimmer, J., Létang, J.M., Ray, C., Richard, M.-H., Sauli, F., 2012. Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study. *Phys. Med. Biol.* 57, 4655–4669. doi:10.1088/0031-9155/57/14/4655
- Knopf, A.-C., Lomax, A., 2013. In vivo proton range verification: a review. *Phys. Med. Biol.* 58, R131–160. doi:10.1088/0031-9155/58/15/R131
- Krimmer, J., Chevallier, M., Constanzo, J., Dauvergne, D., Rydt, M.D., Dedes, G., Freud, N., Henriquet, P., Tessa, C.L., Létang, J.M., Pleskač, R., Pinto, M., Ray, C., Reithinger, V., Richard, M.H., Rinaldi, I., Roellinghoff, F., Schuy, C., Testa, E., Testa, M., 2015. Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations. *J. Instrum.* 10, P01011–P01011. doi:10.1088/1748-0221/10/01/P01011
- Krimmer, J., Ley, J.-L., Abellan, C., Cachemiche, J.-P., Caponetto, L., Chen, X., Dahoumane, M., Dauvergne, D., Freud, N., Joly, B., Lambert, D., Lestand, L., Létang, J.M., Magne, M., Mathez, H., Maxim, V., Montarou, G., Morel, C., Pinto, M., Ray, C., Reithinger, V., Testa, E., Zoccarato, Y., n.d. Development of a Compton camera for medical applications based on silicon strip and scintillation detectors. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. Accel. Spectrometers Detect. Assoc. Equip.* doi:10.1016/j.nima.2014.11.042
- Lojacono, X., Richard, M.-H., Ley, J.-L., Testa, E., Ray, C., Freud, N., Letang, J.M., Dauvergne, D., Maxim, V., Prost, R., 2013. Low Statistics Reconstruction of the Compton Camera Point Spread Function in 3D Prompt- γ Imaging of Ion Beam Therapy. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 60, 3355–3363. doi:10.1109/TNS.2013.2275200
- Manescu, P., Ladjal, H., Azencot, J., Beuve, M., Testa, E., Shariat, B., 2013. Four-dimensional radiotherapeutic dose calculation using biomechanical respiratory motion description. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* doi:10.1007/s11548-013-0935-2
- Maxim, V., 2014. Filtered Backprojection Reconstruction and Redundancy in Compton Camera Imaging. *IEEE Trans. Image Process.* 23, 332–341. doi:10.1109/TIP.2013.2288143
- Maxim, V., Frandęş, M., Prost, R., 2009. Analytical inversion of the Compton transform using the full set of available projections. *Inverse Probl.* 25, 095001. doi:10.1088/0266-5611/25/9/095001
- Nishio, T., Ogino, T., Nomura, K., Uchida, H., 2006. Dose-volume delivery guided proton therapy using beam on-line PET system. *Med. Phys.* 33, 4190. doi:10.1118/1.2361079
- Paganetti, H., 2012. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Phys. Med. Biol.* 57, R99–R117. doi:10.1088/0031-9155/57/11/R99
- Pinto, M., Bajard, M., Brons, S., Chevallier, M., Dauvergne, D., De Rydt, M., Dedes, G., Freud, N., Krimmer, J., La Tessa, C., Létang, J.M., Parodi, K., Plescak, R., Prieels, D., Ray, C., Rinaldi, I., Roellinghoff, F., Schardt, D., Testa, E., Testa, M., 2014. Absolute prompt-gamma yield measurements for ion beam therapy monitoring. *Phys Med Biol* 60, 565–594.
- Pinto, M., Dauvergne, D., Freud, N., Krimmer, J., Letang, J.M., Ray, C., Roellinghoff, F., Testa, E., 2014a. Design optimisation of a TOF-based collimated camera prototype for online hadrontherapy monitoring. *Phys. Med. Biol.* 59, 7653–7674. doi:10.1088/0031-9155/59/24/7653
- Pinto, M., De Rydt, M., Dauvergne, D., Dedes, G., Freud, N., Krimmer, J., Létang, J.M., Ray, C., Testa, E., Testa, M., 2014b. Monitoring of hadron therapy: correlation between density variations in the target and the prompt-gamma profile. *Medical Physics* 42, (2015) 2342, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4917225>
- Richard, M.-H., Dahoumane, M., Dauvergne, D., De Rydt, M., Dedes, G., Freud, N., Krimmer, J., Letang, J.M., Lojacono, X., Maxim, V., Montarou, G., Ray, C., Roellinghoff, F., Testa, E., Walenta, A.H.,

2012. Design Study of the Absorber Detector of a Compton Camera for On-Line Control in Ion Beam Therapy. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 59, 1850–1855. doi:10.1109/TNS.2012.2206053
- Rit, S., Dedes, G., Freud, N., Sarrut, D., Létang, J.M., 2013. Filtered backprojection proton CT reconstruction along most likely paths. *Med. Phys.* 40, 031103. doi:10.1118/1.4789589
- Roellinghoff, F., Benilov, A., Dauvergne, D., Dedes, G., Freud, N., Janssens, G., Krimmer, J., Létang, J.M., Pinto, M., Prieels, D., Ray, C., Smeets, J., Stichelbaut, F., Testa, E., 2014. Real-time proton beam range monitoring by means of prompt-gamma detection with a collimated camera. *Phys. Med. Biol.* 59, 1327–1338.
- Roellinghoff, F., Richard, M.-H., Chevallier, M., Constanzo, J., Dauvergne, D., Freud, N., Henriquet, P., Le Foulher, F., Létang, J.M., Montarou, G., Ray, C., Testa, E., Testa, M., Walenta, A.H., 2011. Design of a Compton camera for 3D prompt-gamma imaging during ion beam therapy. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. Accel. Spectrometers Detect. Assoc. Equip.* 648, S20–S23. doi:16/j.nima.2011.01.069
- Testa, E., Bajard, M., Chevallier, M., Dauvergne, D., Le Foulher, F., Freud, N., Létang, J.-M., Poizat, J.-C., Ray, C., Testa, M., 2008. Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt γ -ray measurements. *Appl. Phys. Lett.* 93, 093506. doi:10.1063/1.2975841
- Weber, L., Arnoud, Y., Delorme, R., Guillaudin, O., Boyer, B., Gallin-Martel, L., Pelissier, A., Rosetto, O., Gallin-Martel, M.-L., Lei, C., Reboulet, G., Sihanath, R., Docquieres, N., Giraud, J.-Y., 2013. Development of a transparent photon detector for the online monitoring of IMRT beams. *Phys. Medica Eur. J. Med. Phys.* 29, e42–e43. doi:10.1016/j.ejmp.2013.08.132

B - Outils, modélisation et données pour la radiobiologie des radiothérapies innovantes

Introduction sur l'hadronthérapie, la PAT-Z et la MRT

Les innovations technologiques nécessaires pour traiter des tumeurs radio résistantes dépendent de la combinaison entre un meilleur ciblage et une augmentation de l'effet toxique sur la tumeur. Parmi les radiothérapies innovantes, l'hadronthérapie par ions carbone est entrée en clinique au Japon, en Allemagne et en Italie, et les techniques PAT-Z (Radiation therapy by photoactivation of high-Z-elements) et MRT (microbeam radiation therapy) sont actuellement en phase préclinique.

Un faisceau d'ion carbone dépose abruptement un maximum d'énergie en fin de parcours (= Pic de Bragg) ce qui permet de traiter des tumeurs profondes tout en délivrant des doses d'énergie minimales aux tissus environnants. De plus, à dose physique équivalente, les ions carbone induisent des lésions intracellulaires bien plus sévères que les photons tels que des dommages complexes à l'ADN difficiles à réparer par les cellules cancéreuses et conduisant ainsi à leur mort. Les ions carbone ont également la particularité de détruire de façon accrue les tumeurs hypoxiques, et de montrer un effet suppresseur de l'angiogenèse et de la migration cellulaire (métastases). Une efficacité biologique relative (RBE) plus importante et un meilleur ciblage permettent un traitement hypo-fractionné et une meilleure survie comme cela a été démontré dans des études cliniques préliminaires.

La technique PAT-Z est basée sur l'accroissement local de la dose de radiation délivrée à la tumeur, après interaction avec des éléments absorbants tels que des sels de platine, d'or ou des nanoparticules de gadolinium, de fer, d'or... préalablement administrés.

Parallèlement, la technique MRT utilise un ensemble de faisceaux X très fins qui délivre des doses de plusieurs octagray en une fraction de seconde, détruisant la tumeur tout en épargnant les tissus sains. C'est une alternative prometteuse à la radio chirurgie en neuro-oncologie.

Deux modèles sont actuellement incorporés dans les systèmes de planification des traitements (TPS) pour la thérapie carbone : le modèle d'effet local (LEM pour Local Effect Model) en Allemagne et le modèle de cinétique dosimétrique (MKM pour Microdosimetric Kinetic Model) au Japon. Jusqu'à présent aucun modèle n'a été développé pour les techniques PAT-Z et MRT.

Le WorkPackage « outils, modélisation et données pour la radiobiologie » du LabEx PRIMES

Les objectifs du workpackage « outils, modélisation et données pour la radiobiologie » sont d'élucider, de quantifier et de prédire les événements cellulaires engendrés par les ions carbone de haute énergie, par les techniques PAT-Z et MRT et ce à différents niveaux (de la femtoseconde à plusieurs mois, et de la molécule aux tissus) afin d'optimiser le transfert de ces radiothérapies innovantes vers des applications cliniques. Parallèlement aux expérimentations dans les systèmes vivants, la radiobiologie inclut le développement de

plateformes d'irradiation, de méthodologies et de simulations pour l'analyse, l'acquisition et la prédiction de données.

Instrumentation et plateformes d'irradiation

L'ensemble des plates-formes d'irradiation est constitué de la ligne ID17 de l'ESRF à Grenoble, des générateurs de rayons X des plates-formes CERVO du LRCM de Lyon et PAVIRMA du LPC Clermont Ferrand et la plate-forme Radiograaff d'irradiation par protons de 3,5 MeV à l'IPNL. À ces lignes sont associés des laboratoires permettant la manipulation d'échantillons biologiques pré et post irradiation. Certaines de ces plateformes sont en évolution. On peut noter l'extension de la plate-forme Radiograaff aux irradiations avec des hélions via le projet IBEX (c.f. annexe) et d'extension de PAVIRMA par une source de neutrons rapides (2.5 MeV). A ces développements instrumentaux s'ajoutent des travaux méthodologiques pour l'analyse des données biologiques, comme l'analyse d'images de microscopie confocale et de fluorescence, en collaboration avec les équipes d'imagerie du LabEx.

Modélisation et simulation

Les travaux de modélisation sont réalisés à plusieurs échelles. À l'échelle atomique pour décrire les processus physiques initiaux grâce à des modèles quantiques et des simulations Monte-Carlo, A l'échelle moléculaire pour décrire la production de radicaux libres, leurs interactions et les mécanismes d'endommagement de molécules telles que l'ADN, grâce à des approches quantiques *ab-initio* ou semi-classiques. À l'échelle cellulaire et subcellulaire pour prédire le taux de mort cellulaire via des modèles de nano- et micro- dosimétrie (Nanox, MKM). À l'échelle des tissus pour prédire par exemple le contrôle tumoral (modèle TCP) après ces traitements par radiothérapies innovantes.

Données biologiques

L'acquisition de données biologiques vise à enrichir les modèles, les paramétrer et évaluer leurs prédictions. Elle vise à comprendre les mécanismes fondamentaux impliqués dans l'action des radiothérapies innovantes, de les comparer et de chercher d'éventuelles spécificités. Il s'agit aussi de rechercher des marqueurs de radiorésistance tumorale pour mieux orienter le patient et optimiser les traitements. Une recherche de corrélation multi-dimensionnelle entre ces observables et les paramètres des modèles est à l'étude.

Perspectives

Ces perspectives sont nombreuses et ne peuvent être détaillées en quelques lignes. Se limitant aux perspectives impliquant directement les physiciens et en restant général, on peut souligner la dynamique créée autour des nanoparticules tant d'un point de vue modélisation qu'expérimental. Cette dynamique va s'étendre à d'autres équipes régionales mais hors-labEx et vise à appréhender les différents aspects, depuis la fabrication, la compréhension des mécanismes physiques, chimiques et biologique, la quantification et prédictions des effets jusqu'à la recherche pré-clinique. On note aussi la volonté de continuer le développement des modèles de dose biologique, mais aussi de l'intégration de leurs prédictions dans des plateformes intégratives (G4, Gate, Topas, MCHIT...) pour réaliser des calculs à l'échelle du patient et établir des liens avec l'imagerie de contrôle des traitements.

Un autre volet vise à mettre à profit richesse multidisciplinaire du LabEx et de chercher à combiner physique, biologie et informatique pour développer des outils d'acquisition et d'analyse de données radiobiologiques, notamment celles basées sur la microscopie.

Illustrations de quelques résultats obtenus par les équipes du LabEx:

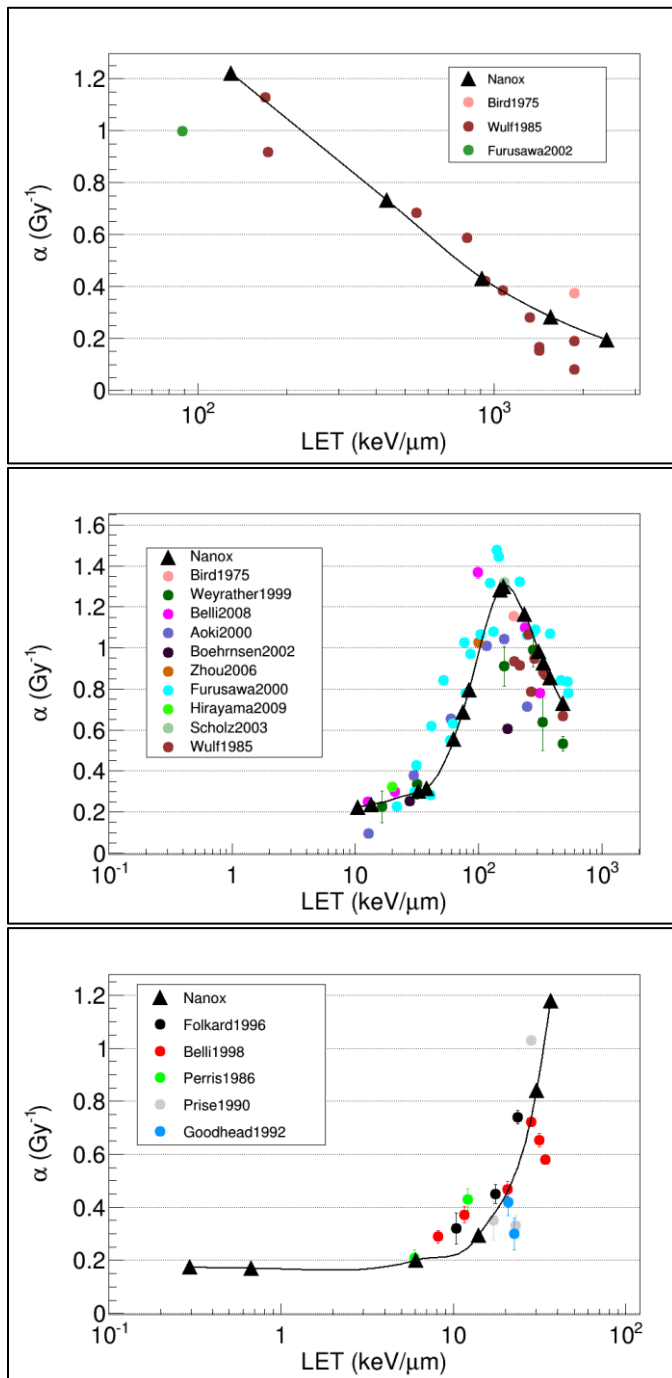


Figure 1 : Prédications par le modèle Nanox de la pente des courbes de survie de la lignée V79 aux irradiations, de haut en bas, par des protons, des ions carbone et argon.

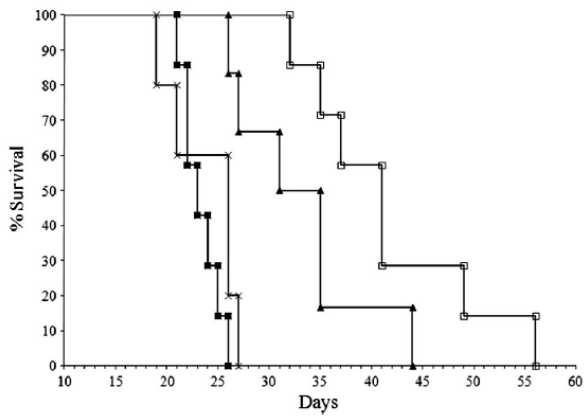


Figure 2: Kaplan-Meier survival curves for F98 glioma-bearing rats after X-ray treatments with gold nanoparticles; (x) untreated, (■) AuNPs alone, (▲) X-irradiation alone (15 Gy), (□) 15 nm AuNPs (250 µg/5 µL) in combination with X-irradiation.

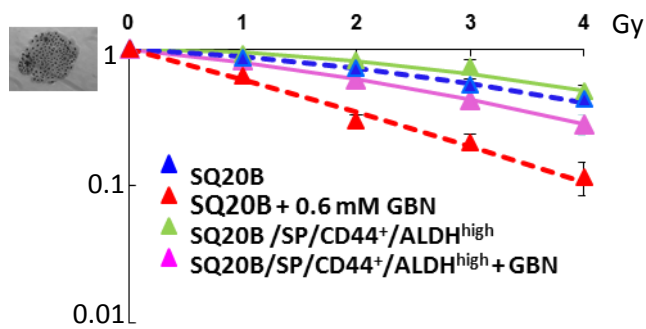


Figure 3: Survival curves in HNSCC cancer cells and their stem-cell sub-population with and without Gadolinium-based nanoparticles

Publications relatives à ce WP : 2012-2015 (Voir annexe 3)

C - Le projet OPENMED du CERN : un atout pour la recherche régionale et nationale

1. CERN Medical Applications :

Par volonté du Conseil du CERN le groupe CERN Medical Applications a été constitué il y a deux ans, sous la direction de Steve Myers ; ses activités sont divisées en sept Initiatives :

- Radio-Isotopes (imagerie et éventuellement traitement) ;
- Détecteurs pour le contrôle faisceau et l'imagerie médicale (diagnostics et dosimétrie pour le contrôle de l'irradiation) ;
- BioLEIR Biomedical Facility : création d'une plateforme au CERN qui fournit des faisceaux d'ions de différentes espèces et énergies aux utilisateurs extérieurs en radiobiologie et développements détecteurs, afin de permettre une comparaison expérience – simulation itérative ;
- Large Scale Computing and data (simulations, planification de traitement, télémédecine, etc...)
- Simulations pour les Applications Médicales
- Design d'un accélérateur médical innovant (hadronthérapie) : coordination d'une collaboration internationale pour la conception d'un nouvel accélérateur compact, au coût optimisé, utilisant les technologies les plus avancées.
- "Autres" applications; thérapies ablatives...

L'ensemble de ces initiatives a été doté d'un budget par le CERN (2 MCHF/an), et a également bénéficié de donations. En 2014, immédiatement après la conférence ICTR-PHE, s'est tenu un premier workshop autour des CERN-Initiatives, regroupant 70 à 80 personnalités internationales, dont des représentants de France Hadron et de l'IN2P3 (J. Balosso, G. Montarou, D. Dauvergne). Un compte-rendu rédigé par G. Montarou à l'issue de ce workshop est joint en annexe 2.

Depuis, le CERN-Medical Applications (CMA) s'est doté d'un International Strategy Committee (ISC), regroupant 25 personnes, en très grande majorité issues du secteur clinique. Il est présidé par Michael Baumann, directeur médical du centre de protonthérapie de Dresde. Le représentant français est Alejandro Mazal de l'ICPO. L'ISC s'est réuni à deux reprises depuis fin 2014. Il a notamment fait état de la priorité sur le projet OPENMED, comme en témoigne la lettre de soutien rédigé par l'ISC et jointe en annexe 3, dont plusieurs organisations soutiennent officiellement le contenu (ESTRO, en France : France Hadron, le LabEx PRIMES).

Un steering committee, composé des scientifiques impliqués du CERN, siège régulièrement (réunions bi-mensuelles).

Le prochain objectif pour la fin 2015 est la mise en place d'un International Collaboration Board.

2. OPENMED – BioLEIR

Le projet BioLEIR – désormais appelé OPENMED - a été initié il y a plus de cinq ans. Il consiste à adapter l'anneau LEIR, qui n'est utilisé que pour l'injection des noyaux lourds du LHC, c'est-à-dire environ un mois par an.

Un certain nombre de transformations et adaptations sont nécessaires pour que, tout en maintenant le rôle d'injection d'ions lourds dans le PS, tout le panel d'ions d'intérêt pour les tests d'instrumentation biomédicale puisse être délivré par cette plateforme. Ces modifications ont déjà fait l'objet d'études, voire de choix technologiques :

- mise en place d'une nouvelle source et d'un nouvel injecteur. Cette source sera vraisemblablement une source Supernanogan de Pantechnik qui est le standard industriel des accélérateurs en hadronthérapie. Cette source devrait être en mesure d'accélérer tous les ions du proton au néon (excepté le Be et le F). Le groupe s'oriente vers la définition d'un nouveau LINAC injecteur (en remplacement du LINAC3 actuel) ;

- remplacement de certaines alimentations d'éléments magnétiques du LEIR, afin d'étendre la gamme d'ions transportés pour les ions carbone à 20 MeV/u jusqu'à 440 MeV/u ($B\rho=6,7\text{ Tm}$) ;

- Mise en place d'une nouvelle extraction, basée sur une excitation résonnante multi-tours RF-*knock-out* (Abler 2013).

- Conception des lignes de transfert vers les terminaux d'irradiation. Ces lignes seront installées dans le Hall Sud qui jouxte le hall LEIR (voir figure 1). Une ligne verticale sera dédiée aux irradiations cellulaires, limitée à 75 MeV/u. Une ligne horizontale pourra conduire les ions de plus haute énergie pour les applications de type physique médicale. Une première étude du design et de l'optique a été menée (Abler 2014), ces études doivent être poursuivies.

- design des terminaux d'irradiation, du laboratoire de biologie. À l'heure actuelle, il est prévu de procéder exclusivement à des irradiations cellulaires, bien que la communauté de biologistes souhaite effectuer également des irradiations sur petits animaux dans le futur.

- design de l'instrumentation pour le contrôle et diagnostic faisceau et l'imagerie.

- considérations de radioprotection. Il est nécessaire d'effectuer des études de radioprotection pour déterminer l'impact des faisceaux légers sur les aires voisines. De même, le faisceau vertical (de bas en haut) peut nécessiter la mise en place d'un poutrage de protection au-dessus du hall.

L'objectif que s'est fixé l'ISC est la rédaction d'un Conceptual Design Report pour fin 2016. D'ici là, le CMA est officiellement preneur de toute offre de coopération/collaboration sur les thèmes énoncés ci-dessus, qui constitueront les workpackages de cette étude pour OPENMED.

Très tôt les équipes IN2P3 de Clermont, Lyon et Grenoble ont manifesté un intérêt pour le projet de plateforme BioLEIR du CERN, désormais OPENMED, pour permettre des irradiations avec des faisceaux d'ions légers d'intérêt pour les applications biomédicales. Les études pour équiper cette facilité s'intensifient, OPENMED étant la priorité n°1 du projet Medical Applications du CERN. L'implication de nos laboratoires régionaux dès la mise en œuvre de cette installation présente deux intérêts majeurs:

- la participation active à une collaboration internationale de recherche dans le domaine de l'hadronthérapie, indépendante de toute prise d'intérêt commerciale ; la confrontation avec d'autres équipes européennes permettra de dégager les priorités et les enjeux majeurs de cette recherche. La France dispose d'une infrastructure scientifique nationale privilégiée avec France Hadron et le GDR MI2B, et des LabEx/EquipEx locaux, et a donc des atouts pour jouer un rôle significatif dans cette collaboration ;

- l'accès, après examen par un comité d'expérience, à un site d'expérimentation permettant des irradiations cellulaires, des mesures de grandeurs physiques (par exemple les rayonnements secondaires pour l'imagerie), et la mise au point de dispositifs de contrôle de traitements, avec tous les ions légers (proton au néon), d'énergie de 80 à 400 MeV/u ; cet accès durable la quasi-totalité du temps (10 à 11 mois par an) est nécessaire pour des expériences longues sur des équipements peu mobiles ou répétitives (irradiations biologiques).

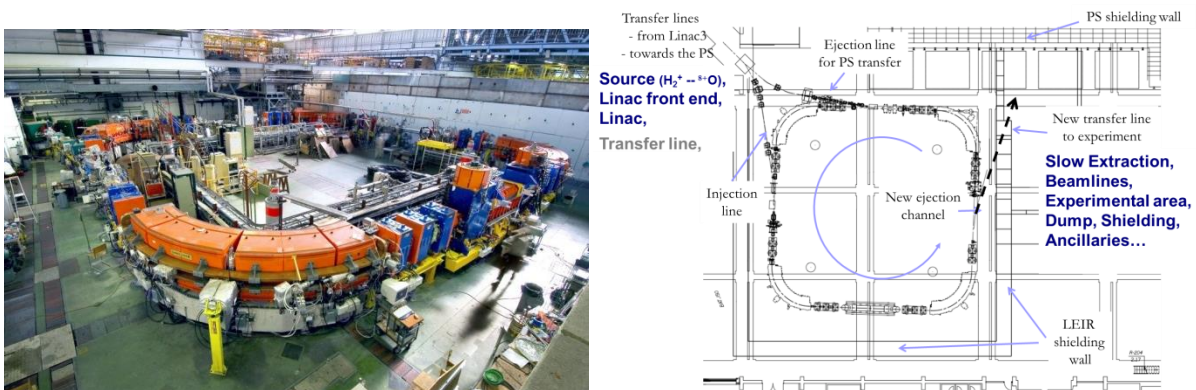


Figure 1 : Photographie du LEIR ; schéma avec les modifications prévues sur l'anneau (D'après G. Roy)

Références :

(Abler 2013) : D. Abler, A. Garonna, C. Carli, M. Dosanjh and K. Peach. 'Feasibility study for a biomedical experimental facility based on LEIR at CERN'. In: J. Radiat. Res. (Tokyo) 54 (suppl 1 2013), pp. i162–i167. doi: 10.1093/jrr/rrt056.

(Abler 2014): D. Abler, A. Garonna, C. Carli and K. Peach. 'Study of beam transport lines for a biomedical research facility at CERN based on LEIR'. In: International Particle Accelerator Conference 2014. IPAC. Dresden, Germany: CERN, 06/2014.

Annexe 1: Endorsement letter for OPENMED

From: the International Strategy Committee for CERN Medical Applications

The International Strategy Committee (ISC) for CERN Medical Applications was established in autumn 2014. The ISC is composed of world leaders in radiation oncology, medical physics, and imaging. It will ensure the constant focus of CERN activities on the actual needs of the medical community at large, assess the viability of CERN technologies, projects, and research platforms for medical applications, and contribute new ideas for future developments.

To: the CERN Council

We wish to express our strong support to the establishment of the CERN OPENMED facility, which intends to provide suitable ion beams for a multitude of interdisciplinary studies, including radiation biology, nuclear physics models for medicine, detectors and instrumentation for dosimetry, diagnostic, and imaging. OPENMED will complement the few existing or planned beam lines for this kind of multidisciplinary research, providing ample beam time without the constraints of a clinical setting. We envisage a pan-European collaborative network of centres that will allocate beam time to researchers in an effective and concerted way.

The cost of establishing a facility entirely dedicated to medical applications R&D with ion beams will be significantly less at CERN than in a place that lacks the accelerator chain, the expertise to maintain it, and the general infrastructure needed to host the research community. The project entails modifications of the existing LEIR accelerator, which is currently being used for one month a year to inject heavy ions into the LHC: OPENMED will run without perturbing the scheduled LEIR operation for the LHC, with a beam time availability far in excess of any other research or clinical facility worldwide.

We believe in the necessity of this project for the progress of medical physics, biomedical research, and innovative detectors and beam instrumentation. We also unanimously agree on its urgency for studies which will lead to a more safe, optimal, and cost-effective treatment of cancer with radiation. In fact, although particle therapy has grown into a mainstream clinical modality, it is imperative to develop state-of-the-art instrumentation and methods to bring its safety and performance to the level of the most advanced photon therapy techniques. When it comes to ions other than protons, research at OPENMED will provide crucial information to determine the optimal choice of ion species and dose for different tumours; essential inputs for the design of a new compact, cost-effective accelerator for cancer therapy.

The Laboratory and the large CERN user community have successfully implemented a deeply collaborative work model, as demonstrated by the LHC experiments. We are convinced that emulating

this model for multidisciplinary ventures will be highly beneficial, and will enhance the exchange of knowledge between physics and medicine. Experiments at OPENMED will be carried out as international collaborations, capitalising on CERN's culture of scientific openness, and attracting experts from a variety of fields. In our vision, OPENMED will become a hub for interdisciplinary exchange, offering R&D opportunities for a wide portfolio of particle physics technologies to be translated into medical applications: detectors, simulation, accelerators, data handling, and data analytics. These activities would complement other work elsewhere, and contribute to boost the societal impact of particle physics research.

Many of us have been involved in shaping the OPENMED project since it was first proposed by international experts in physics, biology, and medicine at the Physics for Health conference in 2010, through the dedicated brainstorming in 2012, and finally as members of the ISC. The relevance of the project for the medical community is undisputable, and the ISC will help steer the future research at OPENMED towards the most urgent needs of medicine, radiobiology, and physics technologies for medical applications. In our opinion, CERN is uniquely positioned to host beam lines for medical, biomedical, and physics applications research, not only in terms of available beam time and infrastructure, but also thanks to its one-of-a-kind collaborative culture.

In summary, the ISC, in its capacity as advisory body for CERN Medical Applications, and having collected input from the relevant medical communities, wishes to express its full support to the establishment of OPENMED, for the benefit of the knowledge and technology transfer from physics to medicine and biology.

Annexe 2 : Compte-Rendu Divonne 2014 par G. Montarou

21/02/2014

GM

Compte rendu de la réunion de Brainstorming organisée par le CERN sur la réalisation d'une « Biomedical Facility » au CERN

Suite à la conférence ICTR-PHE du 10 au 14 Février dernier, organisé par le CERN à Genève, un séminaire de deux jours a été organisé par Steve Myers le week-end suivant ce congrès à Divonne.

La participation à ce séminaire s'est faite par invitation uniquement et avait pour but de réfléchir et informer sur l'institution officielle d'un programme sur les applications médicales au CERN. Les participants étaient d'origines diverses et couvrait une gamme étendue de spécialités, en regroupant des cliniciens, biologistes, physiciens, ingénieurs.

Pour la France était présent, Jacques Balosso (France Hadron), Denis Dauvergne (IPNL) qui avait été sollicité pour présenter la session sur « DETECTORS FOR IN-BEAM MONITORING AND IMAGING », Alejandro Mazal qui était le modérateur de cette session et moi-même au titre du GDR MI2B

En effet, depuis le début de cette année le DG du CERN a nommé S. Myers, le précédent Directeur des accélérateurs à prendre une nouvelle fonction à partir du 1er Janvier 2014 et il a la charge de démarrer les applications médicales au CERN. Le budget alloué pour ce programme est de 3 MCHF/an sur 5 ans.

Le programme de ce séminaire est en annexe. Je ne sais pas si les présentations seront accessibles. Le programme des applications envisagées est très large et ambitieux.

Très synthétiquement, ce projet s'articule autour de 3 axes majeurs :

- L'utilisation du LEIR comme accélérateur d'ions pour alimenter des lignes permettant de réaliser des expériences de radiobiologie ou des tests de prototype de détecteur
- La mise en place d'un groupe d'étude pour la faisabilité d'un accélérateur pour la thérapie par particule, notamment en ion léger, du plus bas coût possible et très compact.
- L'utilisation du faisceau primaire de protons d'ISOLDE pour produire des isotopes radioactifs pour des applications médicales. Ces isotopes seront en premier lieu destinés à des hôpitaux et des centres de recherche en Suisse, mais dans un deuxième temps, la collaboration s'étendra à d'autres laboratoires en Europe et ailleurs dans le monde. La construction de ce projet a en fait commencé le 4 septembre 2013

Les 7 sessions du séminaire ont permis de faire le bilan dans chacun des domaines et de préciser les attentes pour l'avenir de la communauté. Les débats étaient ouverts et ont été ensuite résumés en quelques minutes par chaque modérateur des 7 sessions en fin de séminaire.

La dernière partie a permis de discuter sur la forme et la structuration de ce projet au CERN. Je pense qu'il s'agit de la partie qui nécessite le plus rapidement la transmission d'informations au moyen de ce compte Rendu.

Steve Myers a rappelé que le rôle du CERN dans ce domaine n'était pas nouveau, faisant l'historique du projet PIMMS qui est née au CERN en 1996 et qui ensuite par l'intermédiaire de la fondation TERA (U. Amaldi) a servi de base à la conception des centres CNAO dans un premier temps puis MedAustron actuellement.

Le CERN souhaite faciliter, de par son expérience, faciliter la création d'un consortium qui intégrerait l'ensemble des centres de thérapie par particule en Europe.

Il a précisé que donc officiellement le CERN avait budgétisé un programme sur les applications médicales de 2014 à 2018 avec un budget de 3MCHF par an, sous sa direction.

Le CERN de par ses capacités technologiques de R&D peut contribuer à l'amélioration de la thérapie par particule mais également de l'imagerie dans différents domaines ;

- Accélérateurs
- Détecteurs
- Calcul
- Technologie (Aimant Supra conducteur)

Par conséquent le CERN souhaite instaurer une collaboration ouverte et large autour de projets concernant :

- L'étude d'un nouveau concept d'accélérateur compact à bas coût
- L'étude et les tests de détecteurs pour les applications médicales
- L'étude de système de diagnostic et de dosimétrie pour le contrôle des irradiations
- L'étude pour la réalisation de nouveaux radio-isotopes pour l'imagerie et la thérapie
- L'utilisation de calcul de masse dans le domaine médical (modèle radiobiologique, plan de traitement..)

Le CERN n'envisage pas d'inclure dans ses locaux aucuns essais précliniques. Il semble même avoir un refus d'inclure la possibilité de faire des tests sur des petits animaux malgré les recommandations des biologistes présents dans l'assistance.

Concrètement le CERN va créer une structure interne, sans doute une division « Application médicale » qui participera au nom du CERN à une plus large collaboration (« entity » a été le mot employé par S Myers).

Le but de cette « Entité » sera de :

- développer une stratégie globale pour mener à bien ces programmes,
- exercer notamment auprès de la commission européenne un lobbying pour obtenir des fonds,
- coordonner les demandes et les attributions de ces fonds

Cette entité sera constituée

- D'instituts de recherches médicales,
- De représentant d'organisations nationales
- De représentant de pays participants,
- « european (world) institute »,
- « European (world) network »

Cette entité serait composée :

- D'un steering board
- Coordination board
- Advisory board

Ce qui n'a pas été explicité est si l'installation serait une plateforme ouverte ou constituée comme une collaboration du type ATLAS...

En fin de séminaire, Jacque Balosso a exprimé au nom de France Hadron, le soutien de cette initiative

CERN MEDICAL APPLICATIONS WORKSHOP

Saturday February 15

- 9.00 **INTRODUCTION: Steve Myers, CERN**
- 9.15 **1. CLINICAL RESULTS AND PERSPECTIVES**
 Convenor M. **Baumann**, Dresden, Germany
 Rapporteurs:
 Proton therapy (25 min) R. **Mohan**, MD Anderson, US
 Light ion therapy (25 min): H. **Tsuji**, NIRS, Japan
 Discussion (20 min)
- 10.25 **2. ACCELERATORS**
 Convenor: S. **Rossi**, CNAO, Italy
 Rapporteur (25 min) K. **Noda**, NIRS, Japan
- 10.50 **Coffee**
- 11.15 **2. ACCELERATORS**
 Discussion (35 min)
- 11.50 **3. DOSE DELIVERY AND GANTRIES**
 Convenor: T. Bortfeld Harvard/Boston (tbc)
 Rapporteur (25 min) T. **Furukawa/Y. Iwata**, NIRS
 Discussion (35 min)
- 12.50 **Lunch**
- 14.15 **4. BIOMEDICAL FACILITY AT CERN**
 Convenor: A. **Brahme**, KI, Sweden
 Rapporteur (25 min) B. **Jones**, Oxford, UK
 Discussion (30 min)
- 15.10 **5. RADIOISOTOPES PRODUCTION AND USE**
 Convenor: J. **Prior**, Lausanne Univ. Hospital, CH
 Rapporteur (25 min) U. **Koester**, ILL, France
 Discussion (25 min)
- 16.00 **Tea**

16.30 **6. DETECTORS FOR IN-BEAM MONITORING AND IMAGING:**
Convenor: A. **Mazal**, Institute Curie, France
Rapporteur (25 min) D. Dauvergne (tbc)
Discussion (25 min)

17.30 **7. HADRON BEAM DOSIMETRY**
Convenor: C. Bert (tbc),
Rapporteur (25 min) N. **Bassler**, Aarhus, Denmark
Discussion (25 min)

18.30 **END**

Dinner at 19.30

Sunday February 16

8.45 **8. LARGE SCALE COMPUTING AND SIMULATIONS**
Convenor: B. **Jones**, CERN
Rapporteur (25 min) R. **Jeraj**, Wisconsin, USA
Discussion (25 min)

9.35 **PERSPECTIVES FROM THE EIGHT CONVENORS** (7 minutes each)
Discussion (40 min)

11.15 **Coffee**

11.45 **COLLABORATION STRUCTURE AND FUNDING SOURCES**
Convenor: M. **Gago** (tbc)
Rapporteur (15 min) M. **Nordberg**, CERN
Discussion (30 min)

12.30 **END OF THE WORKSHOP**

Annexe 3 : Ibex and Radiobiology

Scientific context

Studying the impact of medium- energy ions, like protons and helium ions, on biological systems is important for many aspects of hadrontherapy. The most obvious is directly related to protontherapy since the RBE of protons is increased to value larger than 1 in the Bragg peak (fig. 1), when proton energy is lower than 7 MeV (see fig. 2). Similarly, the motivation for helium ions is related to the increasing interest in hadrontherapy with helium. Beside, this couple of ions play an indirect role. They stand among the major nuclear fragments in carbon therapy. Moreover the fast neutrons, which are produced in any hadrontherapy, do not deposit their energy directly, but eject low- and medium- energy ions, and in particular protons and helium ions [Pignol et al. 2001]. These ions are therefore responsible for the high neutron toxicity [CIPR 103, 2007]. More generally, the RBE of medium-energy helium is very high, as compared to the other light ions (see fig. 3). Beam of helium ions could constitute an interesting tool to study in general the biological effects induced by ions.

Issue, hypothesis and objective(s) of the investigations

Based on the existent facility located at the Nuclear Physics Institute of Lyon, including building, beam lines, organization..., the objective is to set-up a platform of irradiation with a beam of low- to medium- energy protons and helium ions. This platform will be open, allowing teams to test detectors (thin electronic devices, track-detectors, scintillators...) and perform radiobiology experiments with cells plated in monolayers or grown in small 3D clusters. With regard to experiments using high-energy ions and degraders to reduce the ion energy, the beam will be mono-energetic, which is crucial since RBE strongly varies with energy in this domain (see fig. 1-3). In particular, models included in hadrontherapy TPS rely on data with mono-energetic ions. The cost of access to beam time will be quite lower (150 to 300 €/h against 1200 €/h) and the availability important since the facilities will be fully dedicated to research and related education, with technical and scientific supports. Planning and access conditions (radioprotection) will be also simpler.

Description of the project

The platform consists of three modules: a source of accelerated ions, a beam line to shape the ion beam and control dosimetry and a radiobiology room to prepare cells. The source of accelerated ions requires the most important upgrade.

Radiobiology room: This room has recently been set up (see fig. 4) and will be opened very soon to external teams. It is equipped with standard devices (see appendix) to prepare cell samples before irradiation and perform further analyses. The over-pressure is controlled by an airlock.

Beam line: The beamline has recently been setup (see fig. 5) to irradiate biological cells, films, detectors... with a broad beam of mono-energetic protons. The irradiation fluence is controlled with an accuracy better than 5% and the dose is uniform over a disk of 2 cm diameter with variation lower than 3%. The nominal dose rate is 2 Gy/min but it can be decreased or increased to 10Gy/min without any loss of dosimetry accuracy. The end of the line is equipped with an automatic sample holder and a chamber controlled in temperature. This beamline needs to be adapted for experiments with helium ions.

Source of accelerated ions: Presently, the ion beam is produced by a Van de Graaff 4 MV. The highest energy that can be reached is 3.75 MeV for protons and 7.5 MeV helium ions. This energy is sufficient to

undertake radiobiology experiments with a good control of the proton energy in cells. However, the energy is too low to perform experiments with helium ions controlled in energy. Moreover, the present accelerator is old and its breakdowns impact experiments, reducing available beam time. In the context of the IBEX project (see appendix) to set up an opened facilities for analysis and irradiation dedicated to multidisciplinary researches, the IPNL wishes to replace the Van de Graaff accelerator to a 6 MV Pelletron, using the same building. A support from France Hadron to one third of the whole project cost, i.e. 1.5 M€, is requested to create a strong lever effect in fund raising.

Expected results

An open facility fully dedicated to research and education in various multidisciplinary domains with in particular a beam line fully dedicated to experiments in radiobiology, dosimetry, test of detectors... with high-LET protons and helium ions. The beam line will be equipped with instruments to control and broaden the beam, ensuring then a uniform irradiation dose over the samples and a fixed energy. In the same building an over-pressure room to prepare biological samples before irradiation and perform first treatments after. A technical and scientific support to help external teams.

Technical features

As expressed above, the first option for the realization of this project is based on a 6 MV Pelletron. This ion accelerator would be equipped with an ECR ion source from Pantechnik and delivering gaseous and metallic ion beams (mainly atomic ions: H, He, C, O, W). This accelerator could thus provide in particular 6 MeV protons and 12 MeV He. The range of these ions would be respectively 500 μm and 150 μm in water. Therefore, it would be possible to perform radiobiology experiments within track-segment protocol and with a good control of the energy in the cell, the fluence and the uniformity of the dose distribution over the biological sample. We will consider the same method to shape the beam and monitor the dose as used in the present beam line (see Constanzo et al. 2014). The system will be optimized to get at least the nominal conditions that are presently available with Radiograaff, i.e. Fluence controlled better than +/- 5%, uniformity better than +/- 3%, dose rate with nominal value of 2Gy/min with the possibility to decrease or to increase to 10Gy/min at least.

Table and figures

Table 1: Mean number of protons impacting a 10 μm -cell with an energy lower than 3 and 6 MeV. These values are averaged over a SOBB of 1 Gray in protontherapy and are higher in the distal part of the SOBP. Are also given the range of 3 and 6 MeV- protons in water.

Ion/Energie	H[3MeV]	H[6MeV]
Range [μm]	150	500
$\langle n_{\text{ion}}/\text{cell} \rangle$	6	24

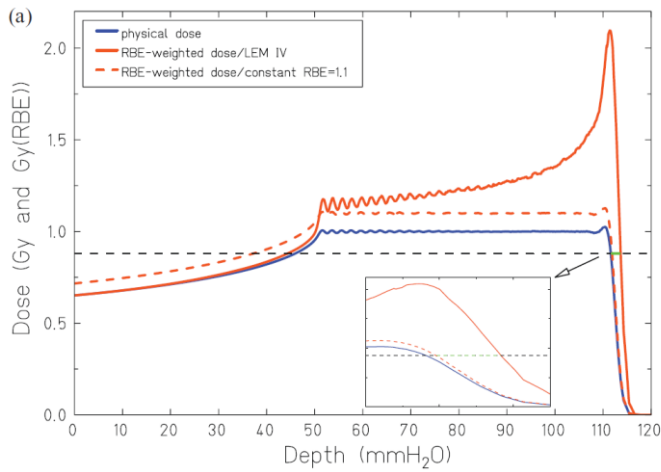
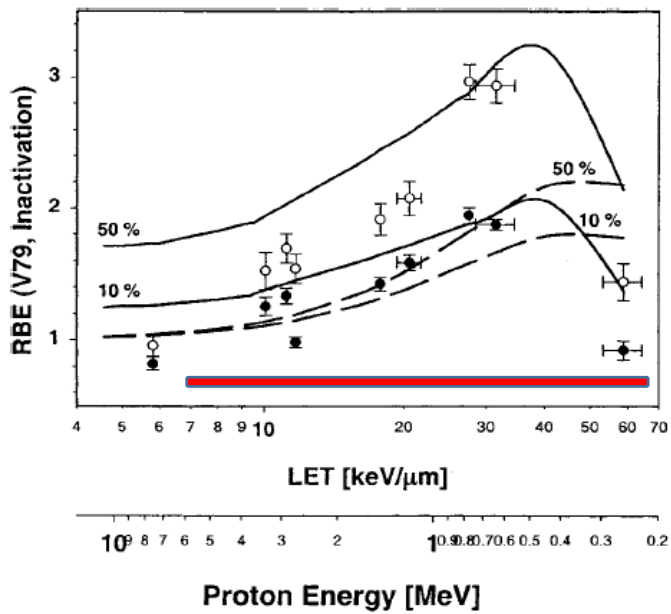


Figure 1: RBE and biological dose estimated by LEM IV for a treatment with protontherapy [Grün 2013].



Figures 2: RBE estimated at various values of cell survival to proton irradiation of V79 cell line [Scholtz. 2003]. The red line corresponds to the domain of the platform.

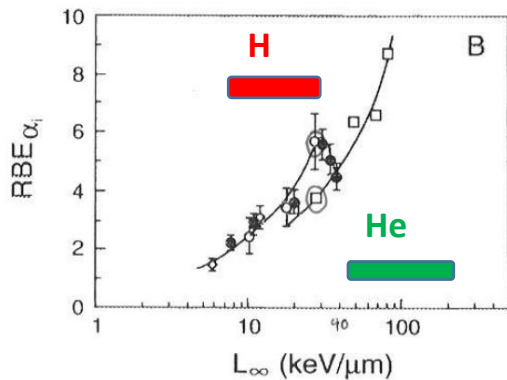


Figure 2: $RBE_{\alpha_{ion}} = \alpha_{ion} / \alpha$ estimated for protons and Helium-ion irradiation of V79 cell line expressed as a function of the LET [Belli, 1998]. The red (resp. green) line corresponds to the LET domain of the platform for protons (resp. helium ions).

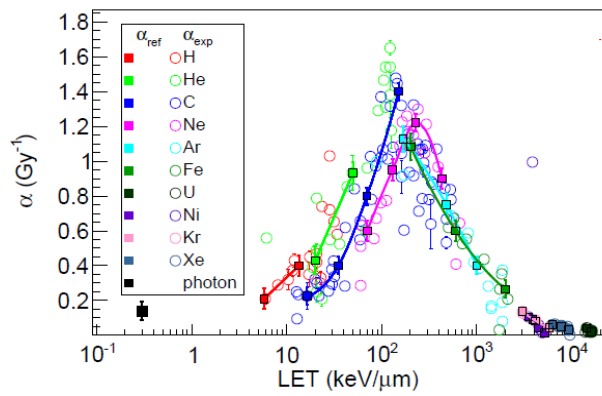


Figure 3: Slope at the origin of the curves of V79 cell survival to irradiation with various ions, expressed as the function of the LET (from pide database <https://www.gsi.de/bio-pide>).



Figure 4: Panoramic view (180°) of the room for biologic- sample preparation.



Figure 5: End of line of radiograaff platform.

References

[Pignol 2001] Monte Carlo simulation of fast neutron spectra: mean lineal energy estimation with an effectiveness function and correlation to RBE. Pignol J, Slabbert J, Binns P. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jan 1;49(1):251-60.

[CIPR 103, 2007] The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 103, Ann. ICRP 37 (2-4), 2007

[Belli 1998] RBE-LET relationships for cell inactivation and mutation induced by low energy protons in V79 cells: further results at the LNL facility, Belli, M. *et al.*, *International Journal of Radiation Biology* **74**, 501-509 (1998).

[Scholz 2003] Effects of ion radiation on cells and tissues, Scholz M. , *Adv Polymer Science.* 2003;162:95–155.

[Grün 2013] Physical and biological factors determining the effective proton range, Grün, Rebecca and Friedrich, Thomas and Krämer, Michael and Zink, Klemens and Durante, Marco and Engenhardt-Cabillic, Rita and Scholz, Michael, *Medical Physics*, 40, 111716 (2013),

Annexe 4: Publications 2012-2015 du LabEx PRIMES

WP-1: Instrumentation pour les radiothérapies innovantes

ARTICLES

1. **Dahoumane M. et al.** (2012). A Low Noise and High Dynamic Charge Sensitive Amplifier-Shaper associated with Silicon Strip Detector for Compton Camera in hadrontherapy. EPJ Web of Conferences, p. 1445 - 1451
2. **Deng S et al.** (2012). Front-end multi-channel PMT-associated readout chip for hodoscope application. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 695, pp.390-393
3. **Henriquet P et al.** (2012). Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study. Physics in Medicine and Biology, 57, pp.4665-4669
4. **Lestand L et al.** (2012). In-beam quality assurance using induced β^+ activity in hadrontherapy: a preliminary physical requirements study using Geant4. Physics in Medicine and Biology, 57, pp6497
5. **Pleskac R et al.** (2012). The FIRST experiment at GSI. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 678, pp.130-138
6. **Richard M-H et al.** (2012). Design Study of the Absorber Detector of a Compton Camera for On-Line Control in Ion Beam Therapy. IEEE Transactions on Nuclear Science, 59 (5), pp.1850-1855
7. **Combs SE et al.** (2013). Towards clinical evidence in particle therapy: ENLIGHT, PARTNER, ULICE and beyond. Journal of Radiation Research, 54 (Suppl 1), pp.i6-i12
8. **Deng S et al.** (2013). Very fast front end ASIC associated with multi-anode PMTs for a scintillating-fibre beam hodoscope. Journal of Instrumentation, 8, pp.C01047
9. **Dudouet J et al.** (2013). Comparison of two analysis methods for nuclear reaction measurements of $^{12}\text{C} + ^{12}\text{C}$ interactions at 95 MeV/u for hadrontherapy. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 715, pp98-104
10. **Dudouet J et al.** (2013). Double differential fragmentation cross-section measurements of 95 MeV/u ^{12}C on thin targets for hadrontherapy. Physical Review C, 88, pp024606
11. **Lojacono X et al.** (2013). Low Statistics Reconstruction of the Compton Camera Point Spread Function in 3D Prompt- γ Imaging of Ion Beam Therapy. IEEE Transactions on Nuclear Science, 60(5) pp3355-3363
12. **Patin S et al.** (2013). Epidemiological Study of the Incidence of Cancers Eligible for Proton or Carbon Ions Therapy: Methodology and Results of Recruitment Estimation. Journal of Cancer Epidemiology, 2013, pp.107646
13. **Robert C et al.** (2013). Distributions of secondary particles in proton and carbon-ion therapy: a comparison between GATE/Geant4 and FLUKA Monte Carlo codes. Physics in Medicine and Biology, 58, pp.2879
14. **Gueth P et al.** (2013). Machine learning-based patient specific prompt-gamma dose monitoring in proton therapy. Physics in Medicine and Biology, 58 (13), pp.4563

15. **Dedes G et al.** (2014). Assessment and improvements of Geant4 hadronic models in the context of prompt-gamma hadrontherapy monitoring. *Physics in Medicine and Biology*, 59 (7), pp.1747-1772
16. **Pinto M et al.** (2014). Design optimisation of a TOF-based collimated camera prototype for online hadrontherapy monitoring. *Physics in Medicine and Biology*, 59, 7653-7674
17. **Roellinghoff F et al.** (2014). Real-time proton beam range monitoring by means of prompt-gamma detection with a collimated camera. *Physics in Medicine and Biology*, 59 (5), pp.1327-1338
18. **Obeid L et al.** (2014). Absolute perfusion measurements and associated iodinated contrast agent time course in brain metastasis: a study for contrast-enhanced radiotherapy. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34, 638-645
19. **Krimmer J et al.** (2014). Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. *NIMA Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, *in press*
20. **Krimmer J et al.** (2015). Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations. *Journal of Instrumentation*, 10 pP01011
21. **Pinto M et al.** (2015). Absolute prompt-gamma yield measurements for ion beam therapy monitoring. *Physics in Medicine and Biology*, 60(2) pp565

BOOKS CHAPTERS

22. **Reithinger V** (2014). Instrumentation pour le suivi en ligne des traitements par hadronthérapie. *Instrumentation et Interdisciplinarité, Capteurs Chimiques et Physiques*, pp.169-175

CONGRESS COMMUNICATIONS

23. **Dahoumane M et al.** (2012). A Low Noise and High Dynamic Charge Sensitive Amplifier-Shaper associated with Silicon Strip Detector for Compton Camera in hadrontherapy. *IEEE NSS/MIC/RTSD Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, pp1445-1451, Anaheim, United States
24. **Dedes G et al.** (2012). Electron density resolution determination and systematic uncertainties in proton computed tomography (pCT). *2012 Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference & Workshop on Room-Temperature Semiconductor X-Ray and Gamma-Ray Detectors*, ppM18-58, Anaheim, United States
25. **De Rydt M et al.** (2012). Real-time monitoring of the bragg peak during ion therapy: recent developments of the beam detection system. *ICTR-PHE 2012*, 102 (Supplement 1), pp.S60-S61, Genève, Switzerland
26. **De Rydt M et al.** (2012). Real-Time Monitoring During Ion Therapy: Development and Evaluation of a Beam Hodoscope and Its Dedicated Electronics. *Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference & Workshop on Room-Temperature Semiconductor X-Ray and Gamma-Ray Detectors (IEEE NSS/MIC/RTSD)*, Anaheim, United States

27. **Dedes G et al.** (2012). Real-time prompt gamma ray monitoring for proton and carbon therapy: monte carlo nuclear models evaluation and improvements. ICTR-PHE 2012, Genève, Switzerland
28. **Dedes G et al.** (2012). Monte Carlo Nuclear Models Evaluation and Improvements for Real-Time Prompt Gamma-Ray Monitoring in Proton and Carbon Therapy. Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference \& Workshop on Room-Temperature Semiconductor X-Ray and Gamma-Ray Detectors (IEEE NSS/MIC/RTSD), Anaheim, United States
29. **Deng S et al.** (2012). Very fast front end ASIC associated with multi anode PMT for a scintillating-fibre beam hodoscope. TWEPP 2012 Topical Workshop on Electronics for Particle Physics, p. 2013 JINST 8 C01047, Oxford, United Kingdom
30. **Gueth P et al.** (2012). Gate simulation of a complete proton treatment combined with prompt-gamma monitoring. Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference \& Workshop on Room-Temperature Semiconductor X-Ray and Gamma-Ray Detectors (IEEE NSS/MIC/RTSD), Anaheim, United States
31. **Krimmer J et al.** (2012). Progress in using prompt gammas for ion range monitoring during hadron-therapy. ICTR-PHE 2012, 101 (Sup1) S72, Genève, Switzerland
32. **Maxim V** (2012). Reconstruction tomographique pour l'imagerie SPECT avec une caméra Compton. XIème Colloque Franco-Roumain de Mathématiques Appliquées, pp.74, Bucarest, Romania
33. **Roellinghoff F et al.** (2012). Real-time proton beam range monitoring by means of prompt gamma detection with a collimated camera. ICTR-PHE, 102 (Supplement 1), pp.S122-121, Genève, Switzerland
34. **Testa E et al.** (2012). Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study. ICTR-PHE, Genève, Switzerland
35. **Testa E et al.** (2012). Online monitoring of the dose during ion therapy by means of prompt secondary radiations. 8th International Symposium on Swift Heavy Ions in Matter, Kyoto, Japan
36. **Testa E et al.** (2012). Spatial correlations between images derived from dynamic FDG-PET. ICTR-PHE, Genève, Switzerland
37. **Testa E et al.** (2012). Real-time monitoring of the bragg peak during ion therapy: a feasibility study of interaction vertex imaging. ICTR-PHE, Genève, Switzerland
38. **Dauvergne D** (2012). Online control of the dose during ion therapy by means of prompt radiations. 4th Workshop of the DFM/ISEC, Coimbra, Portugal
39. **Testa E et al.** (2012). Real-time monitoring of the ion range by means of prompt-secondary radiation. Nouvelles méthodologies en imagerie du vivant, Lyon, France
40. **Testa E et al.** (2012). Real-time Online Monitoring of the Ion Range by means of Prompt Secondary Radiations. 2012 Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference & Workshop on Room-Temperature Semiconductor X-Ray and Gamma-Ray Detectors, Anaheim, United States
41. **Dauvergne D and Testa E** (2013). Status Review of Ion Therapy Monitoring by Prompt Secondary Radiation. IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference & Workshop on Room-Temperature semiconductor X-rays and Gamma-rays detectors, Séoul, South Korea
42. **Dauvergne D** (2013). Review of ENVISION. workshop ENLIGHT, Wiener-Neustadt, Germany

43. **Dedes G et al.** (2013). Spatial resolution and electron density study for proton computed tomography (pCT), using a curved proton track reconstruction algorithm. 52nd Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group, Essen, Germany
44. **Enghardt W et al.** (2013). Monitoring the Bragg peak during ion therapy by means of prompt radiation. The ENVISION program. 52nd Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group, Essen, Germany
45. **Gueth P et al.** (2013). Machine-learning-based patient specific prompt-gamma dose monitoring in protontherapy. 52nd Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group, Essen, Germany
46. **Hilaire E et al.** (2013). Tomographic reconstruction for Compton imaging in proton beam therapy. Workshop "The future of radiation oncology : Imaging, Dosimetry, Biology & Therapy", Berder Island, France
47. **Montarou G et al.** (2013). Positron Emitters Measurements for the On-Line Control of the Dose Delivery in Hadrontherapy. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
48. **Moreau J-M et al.** (2013). Regional hadrontherapy research program in Lyon: Present and perspectives. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
49. **Patin S et al.** (2013). EpiHadron: Epidemiological study of the incidence of cancers eligible for hadrontherapy. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
50. **Pauna N et al.** (2013). Positron emitters assessment for the on-line control of the dose delivery in hadrontherapy. First International Conference on Hadrontherapy in Romania (ICRSH), Predeal, Romania
51. **Balosso J et al.** (2013). Carbon Hadrontherapy in Lyon: Current and Future Organization of Research. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
52. **Dauvergne D et al.** (2013). Nuclear reaction driven quality assurance in hadrontherapy. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
53. **Dauvergne D** (2013). Physics for Ion Therapy. conference CIPSA 2013, Constantine, Algeria
54. **Krimmer J et al.** (2013). Real-Time Online Monitoring of the Ion Range by Means of Prompt Secondary Radiations. ANIMMA 2013, pp1-8, Marseille, France
55. **Pinto M et al.** (2013). Design optimization of a TOF-based collimated camera prototype for online hadrontherapy monitoring. Geant4 conference 2013, Bordeaux, France
56. **Pinto M et al.** (2013). Online particle therapy monitoring using prompt-gamma radiation: collimated camera design with TOF. 52nd Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group, Essen, Germany
57. **Pinto M et al.** (2013). Online particle therapy prompt-gamma monitoring with a collimated camera: heterogeneous phantom study. 52nd Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group, Essen, Germany
58. **Reithinger V et al.** (2013). Proton Interaction Vertex Imaging With Silicon-Pixel CMOS Telescope For Carbon Therapy Quality Control. 52nd Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group, Essen, Germany
59. **Reithinger V et al.** (2013). Instrumentation pour le suivi en ligne des traitements par hadronthérapie. 6ème Colloque Interdisciplinaire en Instrumentation C2I 2013, Lyon, France
60. **Reithinger V et al.** (2013). Proton Interaction Vertex Imaging With Silicon-Pixel CMOS Telescope For Carbon Therapy Quality control. The future of radiation oncology: Imaging, Dosimetry, Biology & Therapy" Workshop, Berder, France

61. **Testa E et al.** (2013). Nanodosimetry as a tool to optimize ion beam therapy. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
62. **Weber L et al.** (2013). Development of a transparent photon detector for the online monitoring of IMRT beams. 52ème Journées Scientifiques - Société Française de Physique Médicale, Nice, France
63. **Roellinghoff F et al.** (2013). Optimization and comparison of two types of collimated camera for proton beam range monitoring. 52nd Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group, Essen, Germany
64. **Abellan C et al.** (2014). A μ TCA Data Acquisition System and its application for Hadrontherapy Monitoring using a Compton Camera. ICTR-PHE 2014, Genève, Switzerland
65. **Arbor N et al.** (2014). Comparaison par simulation Monte-Carlo de l'imagerie X et de l'imagerie proton pour le calcul de dose en protonthérapie. 9ème journée scientifique du CLARA, Lyon, France
66. **Arbor N et al.** (2014). In-silico comparison of X-ray and proton computed tomography for proton therapy dose simulation with a full Monte Carlo treatment planning. IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference, Seattle, United States
67. **Balosso J et al.** (2014). France HADRON: national infrastructure for hadrontherapy research including ETOILE, ARCHADE and protontherapy centers. ICTR-PHE 2014, Genève, Switzerland
68. **Dauvergne D** (2014). Detectors for online monitoring of ion therapy and imaging. CERN workshop on Biomedical applications, Divonne les Bains, France
69. **Delorme R et al.** (2014). Development of a transparent photon detector for the online monitoring of IMRT beams. ICTR-PHE 2014, Genève, Switzerland
70. **Lestand L et al.** (2014). Trigger optimization for in-beam PET dedicated to particle therapy range verification. ICTR-PHE 2014, Genève, Switzerland
71. **Reithinger V et al.** (2014). Assurance qualité en ligne des traitements par hadronthérapie carbone par imagerie de particules promptes chargées. 9ème journée scientifique du CLARA,
72. **Rescigno R et al.** (2014). Proton Interaction Vertex Imaging for carbon therapy quality control. ICTR-PHE 2014, Genève, Switzerland
73. **Rescigno R et al.** (2014). Simulation toolkit with CMOS detector in the framework of hadrontherapy. International Nuclear Physics Conference 2013, 66, p 10013, Firenze, Italy
74. **Dahoumane M et al.** (2014). A Low Noise and High Dynamic Range CMOS Integrated Electronics associated with Double Sided Silicon Strip Detectors for a Compton Camera gamma-ray Detecting System. NSS-MIC, Seattle, United States
75. **Dauvergne D et al.** (2014). Prompt gamma imaging for proton and carbon therapy. Joint ESTRO-AAPM symposium 56th Annual Meeting AAPM, Austin, United States
76. **Dauvergne D et al.** (2014). Prompt-gamma monitoring of proton- and carbon-therapy. Combined development of Time-of-Flight collimated- and Compton-cameras. 2nd Symposium on Positron Emission Tomography, Krakow, Poland
77. **Dauvergne D** (2014). Ion-range measurements using Time-of-Flight prompt gamma measurements. Workshop on Range Assessment and Dose Verification in Particle Therapy, Dresden, Germany
78. **Krimmer J et al.** (2014). Real-time monitoring of the ion range during hadrontherapy: An update on the beam tagging hodoscope. ICTR-PHE 2014, Genève, Switzerland

79. **Krimmer J et al.** (2014). Detection of Prompt Secondary Radiation for Ion Range Monitoring. Precision, Speed and Flexibility: New radiation detection methods for ion beam radiotherapy, DKFZ Heidelberg 2014, Heidelberg, Germany
80. **Létang JM et al.** (2014). Online control of the beam range during Hadrontherapy: a review. 9ème journée du CLARA, Lyon, France
81. **Ley J-L et al.** (2014). Development of a Time-Of-Flight Compton Camera for Online Control of Ion therapy. ICTR-PHE 2014, Genève, Switzerland
82. **Pinto M et al.** (2014). Research and development of a TOF-based multi-slit collimated camera for online hadrontherapy monitoring. ICTR-PHE 2014, pp.S76, Genève, Switzerland
83. **Testa E et al.** (2014). Interaction vertex imaging for carbon ion therapy monitoring : measured and simulated vertex. Workshop on Range Assessment and Dose Verification in Particle Therapy, Dresden 2014

OTHERS

1. **Alphonse G et al.** (2013). 2012 Activity Report of the Regional Research Programme on Hadrontherapy for the ETOILE Center.

WP3: Radiobiologie

Publications including PRIMES acknowledgment

ARTICLES

1. **Alphonse G et al.** (2013). p53-independent early and late apoptosis is mediated by ceramide after exposure of tumor cells to photon or carbon ion irradiation. *BMC Cancer*, 13, pp.151
2. **Bertrand G et al.** (2013). Targeting Head and Neck Cancer Stem Cells to Overcome Resistance to Photon and Carbon Ion Radiation. *Stem Cell Reviews and Reports*, 10(1) pp114-126
3. **Bobyk L et al.** (2013). Photoactivation of gold nanoparticles for glioma treatment. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 9 (7), pp.1089-1097
4. **Ceron-Carrasco JP et al.** (2013). Impact of DNA Environment on the Intrastrand Cross-Link Lesions: Hydrogen Atom Release as the Last Step of Formation of G[8-5m]T. *The Journal of Physical Chemistry B*, 117 (51), pp 16397-16404
5. **Dumont E et al.** (2013). Benzophenone and DNA: Evidences for a Double Insertion Mode and its Spectral Signature. *The journal of physical chemistry letters*, 4 (23), pp.4119-4124
6. **Dupont C et al.** (2013). Addressing the competitive formation of tandem DNA lesions by a nucleobase peroxy Q1 radical: a DFT-D screening. *org. Biomol. Chem.*, 11, pp.3038-3045
7. **Ferrandon S et al.** (2013). Telomere profiling : toward glioblastoma personalized medicine. *Molecular Neurobiology*, 47 (1), pp.64-76
8. **Patel C et al.** (2013). What Singles Out the G[8-5]C Intrastrand DNA Cross-Link? Mechanistic and Structural Insights from Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Simulations. *Biochemistry*, 52 (2), pp.425-431
9. **Patel C et al.** (2013). Structure, Dynamics, and Interactions of a C4'-Oxidized Abasic Site in DNA: A Concomitant Strand Scission Reverses Affinities. *Biochemistry*, 52 (45), pp 8115-8125
10. **Rima W et al.** (2013). Internalization pathways into cancer cells of gadolinium-based radiosensitizing nanoparticles. *Biomaterials*, 34 pp181-195

11. **Chanrion M-A et al.** (2014). The influence of the local effect model parameters on the prediction of the tumor control probability for prostate cancer. *Physics in Medicine and Biology*, 59, pp.3019-40
12. **Constanzo J et al.** (2014). Radiograaff, a proton irradiation facility for radiobiological studies at a 4 MV Van de Graaff accelerator. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B*, 334, pp52-58
13. **Garrec J et al.** (2014). Are Dinucleoside Monophosphates Relevant Models for the Study of DNA Intrastrand Cross-Link Lesions? The Example of G [8–5m] T. *Chem. Res. Toxicol.*, 27 (7), pp 1133–1141
14. **Gruber R et al.** (2014). Stability of the Guanine Endoperoxide Intermediate: A Computational Challenge for Density Functional Theory. *The Journal of Physical Chemistry A*, 118 (49), pp 11612–11619
15. **Le Duc et al.** (2014). Advantages of gadolinium based nanoparticles ultrasmall nanoparticles vs molecular gadolinium chelates for radiotherapy guided by MRI for glioma treatment. *Cancer Nanotechnology*, 5(1), pp1-14
16. **Ravanat J-L et al.** (2014). Radiation-mediated formation of complex damage to DNA: a chemical aspect overview. *British Journal of Radiology*, 87, pp.20130715
17. **Sancey L et al.** (2014). The use of theranostic gadolinium-based nanoprobe to improve radiotherapy efficacy. *The British journal of radiology*, 87 (1041), pp.0134
18. **Sancey L et al.** (2014). Laser spectrometry for multi-elemental imaging of biological tissues. *Scientific Reports*, 4, pp.6065
19. **Dumont E et al.** (2015). Insights into the Structure of Intrastrand Cross-Links DNA lesions-containing oligonucleotides: G [8-5m] T and G [8-5] C from Molecular Dynamics Simulations.. *Biochemistry*, 54(5):1259-67
20. **Ferrandon S et al.** (2015). Cellular and molecular portrait of eleven human glioblastoma cell lines under photon and carbon ion irradiation. *Cancer Letters*,
21. **Miladi I et al.** (2015). Combining ultrasmall gadolinium-based nanoparticles with photon irradiation overcomes radioresistance of head and neck squamous cell carcinoma. *Nanomedicine*, 11(1) pp247-157

CONGRESS COMMUNICATIONS

22. **Constanzo J et al.** (2012). RADIOGRAAFF, a proton irradiation facility for radiobiological studies at a 4mv van de graaff accelerator. 39th European Radiation Research (ERR2012), Vietri sul Mare, Italie
23. **Ravanat J-L** (2012). Radiation induced formation of complex DNA lesions. 12th International Workshop on Radiation Damage to DNA, Prague, Czech Republic
24. **Ravanat J-L** (2012). Radiation induced formation of complex DNA lesions. 58th Annual Meeting Radiation Research Society, Porto-Rico, Puerto Rico
25. **Ravanat J-L** (2012). Recent aspects of radiation-induced DNA lesions. Gordon Research Conference on Radiation Chemistry: radiation driven processes in physics, chemistry, biology, and industry, Proctor Academy Andover, United States
26. **Aloy M-T et al.** (2013). Gadolinium-based nanoparticles sensitize head and neck carcinoma stem and nonstem cells to low and high LET radiation. American Association for Cancer Research - Annual meeting 2013, Washington DC, United States

27. **Aloy M-T et al.** (2013). Challenges of combining gadolinium-based nanoparticles with low- and high-LET radiation IN THE treatment of head and neck squamous cell carcinoma. 40th annual meeting of the European Radiation Research Society (ERR-2013), Dublin, Ireland
28. **Alphonse G et al.** (2013). Targeting the main causes of recurrence in head and neck squamous cell carcinoma to overcome resistance to carbon ion radiation. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
29. **Beuve M** (2013). Hadrontherapy : from tumor control modeling to quantum ab-initio. Theory Days on Advances in Biomolecule Irradiation, Toulouse, France
30. **Chanrion M-A et al.** (2013). Assessment of the influence of the the Local Effect Model input parameters on tumor control probability for prostate carbon ion therapy treatment plans. 52nd Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group, Essen, Germany
31. **Gilormini M et al.** (2013). ABT-737, a BH3 mimetic, leads to radiosensitization of head and neck squamous cell carcinoma via induction of intramitochondrial oxidative stress. 40th annual meeting of the European Radiation Research Society (ERR-2013), Dublin, Ireland
32. **Rodriguez-Lafrasse C** (2013). Les nanoparticules radiosensibilisantes : rêve d'hier, réalité de demain? 11ème Colloque International de Radiobiologie Fondamentale et Appliquée (CIRFA 2013), La Grande Motte, France
33. **Sancey L et al.** (2013). Evaluation of ultrasmall gadolinium-based nanoparticles for theranostic applications. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
34. **Testa E et al.** (2013). Nanodosimetry as a tool to optimize ion beam therapy. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
35. **Aloy M-T et al.** (2014). Gadolinium-Based Nanoparticles as a powerful radiosensitizing strategy in head and neck carcinoma stem- and non-stem cells. 9ème journée scientifique du CLARA, Lyon, France
36. **Beuve** (2014). Modeling of Tumor Control Probability for Hadrontherapy. HADRONTHERAPY : a new frontier for cancer treatment, Pavia, Italie
37. **Beuve** (2014). The track-structure : incidence on biologic effect. ITN SPRITE Training Event. Basics of Particle-Matter Interaction and Damage Processes and Radiation Protection Issues, Caen, France
38. **Dauvergne D et al.** (2014). Radiograaff: a medium energy proton irradiation platform for radiobiological studies. Presentation and first results. ICTR-PHE 2014, Genève, Switzerland
39. **Rodriguez-Lafrasse C et al.** (2014). Gadolinium based nanoparticles for radiosensitization of head and neck squamous cell carcinoma. ICTR-PHE 2014, ppS82, Genève, Switzerland
40. **Kotb S et al.** (2015). Theranostic gadolinium-based nanoprobess to improve radiotherapy. Forum de la recherche en cancérologie (CLARA), Lyon, France
41. **Lux F et al.** (2014). Ultrasmall gadolinium based nanoparticles for multimodal imaging. EMIM 2014, Antwerpen, Belgium

OTHERS

42. **Rey O and Montarou G** (2014). Evaluation de l'effet Auger dans le mecanismeradio-sensibilisant des nanoparticules d'or a l'aide du logiciel de calcul Monte-Carlo LQD. Rapport Interne PCCF RI 14-08

Others publications on the LabEx thematics, showing the excellence of PRIMES research groups

ARTICLES

1. **Anderson D et al.** (2012). Evaluation of dose-volume metrics for microbeam radiation therapy dose distributions in head phantoms of various sizes using Monte Carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 57(10) pp3223
2. **Benachour H et al.** (2012). Multifunctional peptide-conjugated hybrid silica nanoparticles for photodynamic therapy and MRI. *Theranostics*, 2 (9), pp.889-904
3. **Benachour H et al.** (2012). Real-time monitoring of photocytotoxicity in nanoparticles-based photodynamic therapy: a model-based approach. *PLoS ONE*, 7(11) ppe48617
4. **Bobyk L et al.** (2012). Intracerebral delivery of Carboplatin in combination with either 6 MV Photons or monoenergetic synchrotron X-rays are equally efficacious for treatment of the F98 rat glioma.. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 31 (1), pp.78
5. **Cadet J et al.** (2012). Oxidatively generated complex DNA damage: Tandem and clustered lesions. *Cancer Letters*, 327, pp.5-15
6. **Ceberg C et al.** (2012). Photon activation therapy of RG2 glioma carrying Fischer rats using stable thallium and monochromatic synchrotron radiation. *Physics in Medicine and Biology*, 57 (24), pp.8377-8391
7. **Chargari C et al.** (2012). Facteurs de radiorésistance des cellules souches cancéreuses et perspectives de radiosensibilisation : l'exemple du glioblastome. *Bulletin du Cancer*, 99 (12), pp.1153-1160
8. **Deman P et al.** (2012). Monochromatic minibeam radiotherapy: from healthy tissue-sparing effect studies toward first experimental glioma bearing rats therapy. *International Journal of Radiation Oncology - Biology - Physics*, 82 (4), pp.e693-e700
9. **Hanot M et al.** (2012). Glutathione depletion and carbon ion radiation potentiate clustered DNA lesions, cell death and prevent chromosomal changes in cancer cells progeny.. *PlosOne*, 7 (11), pp.e44367
10. **Huo T et al.** (2012). Preparation, biodistribution and neurotoxicity of liposomal cisplatin following convection enhanced delivery in normal and F98 glioma bearing rats. *PLoS ONE*, 7 (11), pp.e48752
11. **Leclerc L et al.** (2012). Size of submicrometric and nanometric particles affect cellular uptake and biological activity of macrophages in vitro. *Inhalation Toxicology*, 24 (9), pp.580-588
12. **Miladi I et al.** (2012). Biodistribution of ultrasmall gadolinium-based nanoparticles as theranostic agent : Application to brain tumors. *Journal of Biomaterials Applications*, 28 (385), pp.IF 2.6
13. **Monchamont C et al.** (2012). Targeting a cornerstone of radiation resistance : Cancer stem cell. *Cancer Letters*, 322 (2), pp.139-147
14. **Motto-Ros V et al.** (2012). Mapping of native inorganic elements and injected nanoparticles in a biological organ with laser-induced plasma. *Applied Physics Letters*, 101(22) pp223702
15. **Alric C et al.** (2013). The biodistribution of gold nanoparticles designed for renal clearance. *Nanoscale*, 5, pp.5930-5939
16. **Aspord C et al.** (2013). Paramagnetic nanoparticles to track and quantify in vivo immune human therapeutic cells. *Nanoscale*, 5 (23), pp.11409-11415
17. **Bianchi A et al.** (2013). Contrast enhanced lung MRI in mice using ultra-short echo time radial imaging and intratracheally administrated Gd-DOTA-based nanoparticles. *Magnetic Resonance in Medicine*, 70 (5), pp.1419-1426

18. **Bianchi A et al.** (2013). Quantitative biodistribution and pharmacokinetics of multimodal gadolinium-based nanoparticles for lungs using ultrashort TE MRI. , 27 (4) pp303-316
19. **Bouchet A et al.** (2013). Synchrotron microbeam radiation therapy induces hypoxia in intracerebral gliosarcoma but not in the normal brain. *Radiotherapy and Oncology*, 108 (1), pp.143-148
20. **Bulin A-L et al.** (2013). X-ray-Induced singlet oxygen activation with nanoscintillator-coupled porphyrins. *Journal of Physical Chemistry C*, 117 (41), pp.21583-21589
21. **Combs SE et al.** (2013). Towards clinical evidence in particle therapy: ENLIGHT, PARTNER, ULICE and beyond. *Journal of Radiation Research*, 54 (Suppl 1), pp.i6-i12
22. **Kepekian V et al.** (2013). Impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on Hsp27 protein expression in serum of patients with peritoneal carcinomatosis.. *Cell Stress Chaperones*, 18(5)pp623-630
23. **Khan Z et al.** (2013). Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain.. *BMC Medicine*, 11 (1), pp.99
24. **Mignot A et al.** (2013). a top-down synthesis route to ultrasmall multifunctional Gd-based nanoparticles for theranostic applications. *Chemistry - A European Journal*, 19 (19), pp.6122-6136
25. **Morlieras J et al.** (2013). Development of gadolinium based nanoparticles having an affinity towards melanin. *Nanoscale*, 5 (4), pp.1603-1615
26. **Morlieras J et al.** (2013). Functionalization of small rigid platforms with cyclic RGD peptides for targeting tumors overexpressing $\alpha\beta3$ -integrins. *Bioconjugate Chemistry*, 24 (9), pp.1584-1597
27. **Morlieras J et al.** (2013). In vivo evidence of the targeting of cartilaginous tissue by pyridinium functionalized nanoparticles. *Chemical Communications*, 49 (29), pp.3046-3048
28. **Motto-Ros V et al.** (2013). Mapping nanoparticles injected into a biological tissue using laser-induced breakdown spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 87, pp.168-174
29. **Pascolo L et al.** (2013). Potential advantages of using synchrotron X-ray based techniques in pediatric research. *Current Medicinal Chemistry*, 20 (17), pp.2157-2175
30. **Patin S et al.** (2013). Epidemiological Study of the Incidence of Cancers Eligible for Proton or Carbon Ions Therapy: Methodology and Results of Recruitment Estimation. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2013, pp.107646
31. **Pouyatos B et al.** (2013). Synchrotron X-ray interlaced microbeams suppress paroxysmal oscillations in neuronal networks initiating generalized epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 51 pp152-60
32. **Truillet C et al.** (2013). Bifunctional polypyridyl-Ru(II) complex grafted onto gadolinium-based nanoparticles for MR-Imaging and Photodynamic therapy. *Dalton Transactions*, 42 (34), pp.12410-12420
33. **Truillet C et al.** (2013). Coupling of HPLC with electrospray ionization mass spectrometry for studying the aging of ultrasmall multifunctional gadolinium-based silica nanoparticles. *Analytical Chemistry*, 85 (21), pp.10440-10447
34. **Bianchi A et al.** (2014). In vivo MRI for effective non-invasive detection and follow-up of an orthotopic mouse model of lung cancer. *NMR Biomed.*, 27 pp971-979
35. **Bianchi A et al.** (2014). Targeting and in vivo imaging of non-small-cell lung cancer using nebulized multimodal contrast agents. *PNAS*, 111 pp 9247-9252

36. **Falk A et al.** (2014). La radiothérapie induit-elle une agressivité accrue des cellules tumorales du glioblastome? *Bulletin du Cancer (revue)*, 101(9)pp876-80
37. **Fries P et al.** (2014). The issues and tentative solutions for contrast-enhanced magnetic resonance imaging at ultra-high field strength. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 6 pp559-573
38. **Luchette et al.** (2014). Radiation dose enhancement of gadolinium-based AGuIX nanoparticles on HeLa cells. *Nanomedicine*, 10(8)pp1751-1755
39. **Miladi I et al.** (2014). The in vivo radiosensitizing effect of gold nanoparticles based MRI contrast agents. *Small*, 10 (6), pp.1116-1124
40. **Miot-Noirault E et al.** (2014). Small rigid platforms functionalization with quaternary ammonium: Targeting extracellular matrix of chondrosarcoma. *Nanomedicine*, 10(8) pp1887-1895
41. **Moncharmont C et al.** (2014). Radiation-enhanced cell migration/invasion process: A review. *Critical reviews oncology hematology*, 92(2)pp133-142
42. **Porcel et al.** (2014). Gadolinium-based nanoparticles to improve the hadrontherapy performances. *nanomedicine*, 10(8)pp1601-1608
43. **Ricciardi L et al.** (2014). Multifunctional material based on ionic transition metal complexes and gold-silica nanoparticles: Synthesis and photophysical characterization for application in imaging and therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 140 pp396–404
44. **Sancey L et al.** (2014). Laser-induced Breakdown Spectroscopy: A New Approach for Nanoparticle's Mapping and Quantification in Organ Tissue. *Journal of visualized experiments*, 88, pp.e51353
45. **Silmerme S. et al.** (2014). DNA-polyamine crosslinks generated upon one electron oxidation of DNA. *Chem. Res. Toxicol.*, 27, pp 1011-1018
46. **Stefanicova L et al.** (2014). Cell localisation of gadolinium-based nanoparticles and related radiosensitizing efficacy in glioblastoma cells. *Cancer Nanotechnology*, 5 pp6
47. **Truillet C et al.** (2014). Ultrasmall particles for Gd-MRI and 68Ga-PET dual imaging. *Contrast Media and Molecular Imaging*, in press
48. **Bechet D et al.** (2015). Multifunctional ultrasmall nanoplatforms for vascular-targeted interstitial photodynamic therapy of brain tumors guided by real-time MRI. *Nanomedicine*, in press
49. **Dufort S et al.** (2015). Nebulized gadolinium-based nanoparticles : a theranostic approach for lung tumor imaging and radiosensitization. *Small*, 11, pp.214

BOOKS CHAPTERS

50. **Alric C et al.** (2012). The Design of Hybrid Nanoparticles for Image-Guided Radiotherapy. Chapter 7. *Functional Nanoparticles for Bioanalysis, Nanomedicine, and Bioelectronic Devices*, pp.95-143
51. **Roux S et al.** (2012). Rare earth nanomaterials in magnetic resonance imaging. *Rare Earth Nanotechnology*, pp.107-160

CONGRESS COMMUNICATIONS

52. **Alphonse G et al.** (2012). Predictives markers of intrasic radiosensitivity in human glioma cells lines irradiated with photon or carbon ions. 7èmes Journées Scientifiques du Cancéropôle CLARA, Lyon, France
53. **Bertrand G et al.** (2012). Overcoming the resistance of head and neck squamous cell carcinoma to photon and carbon ion irradiation by targeting cancer stem cells. 39th European Radiation Research (ERR2012), Vietri sul Mare, Italy
54. **Bertrand G et al.** (2012). Molecular mechanism of tumor cell radioresistance in head and neck squamous cell carcinos. 7èmes Journées Scientifiques du Cancéropôle CLARA, Lyon, France
55. **Beuve M** (2012). Toward the Nanox model. MMND and IPCT Workshop, Wollongong, Australia
56. **Ferrandon S et al.** (2012). Telomere Profiling : Toward Glioblastoma Personalized Medicine. 39th European Radiation Research (ERR2012), Vietri sul Mare, Italy
57. **Ferrandon S et al.** (2012). Evaluation du statut télomérique comme biomarqueur prédictif de réponse à la radiothérapie de lignées de glioblastome : orientation vers l'Hadronthérapie. 7èmes Journées Scientifiques du Cancéropôle CLARA, Lyon, France
58. **Ferrandon S et al.** (2012). Telomere profiling : toward glioblastoma personalized medicine. 10th International Symposium on Chromosomal Aberrations (ISCA10), Amalfi, Italy
59. **Ferrandon S et al.** (2012). Telomere profiling : toward glioblastoma personalized medicine. The EMBO Telomeres and the DDR Meeting, Isles sur Sorgues, France
60. **Hanot-Roy M et al.** (2012). Transcient glutathione depletion sensitize HNSCC stem and non-stem cells to both photon and carbon irradiation and decreases carbon ion induced genomic instability. 7èmes Journées Scientifiques du Cancéropôle CLARA, Lyon, France
61. **Miladi I et al.** (2012). Gadolinium based nanoparticles as radiosensitizing agents for radioresistant head and neck tumours. 7èmes Journées Scientifiques du Cancéropôle CLARA, Lyon, France
62. **Miladi I et al.** (2012). Gadolinium based nanoparticles as radiosensitizing agents for radioresistant head and neck tumours. World Molecular Imaging Congress, Dublin, Ireland
63. **Poncet D et al.** (2012). Statut télomérique : vers un traitement personnalisé du glioblastome. Journées d'automne de l'ANPMCB, Lyon, France
64. **Tillement O** (2012). AGuIX: Development of a new class of theragnosticnanoprobe. Nouvelles méthodologies en imagerie du vivant, Lyon, France
65. **Beuve M** (2013). Biological systems: from water radiolysis to carbon ion radiotherapy. 30 years of interdisciplinary research at GANIL, Caen, France
66. **Bianchi A et al.** (2013). Theranostic multimodal nanoparticles and lung MRI: a winning combination for lung cancer diagnostic and therapy? CMR Pekin, Beijing, China
67. **Chanrion M-A et al.** (2013). Influence of the local effect model parameters on the tumor control probability for prostate cancer. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
68. **Constanzo J et al.** (2013). Radiobiological studies with the low energy protons of the Radiograaff platform. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
69. **Constanzo J et al.** (2013). Radiograaff, une plateforme pour l'étude des effets biologiques induits par des ions: développements, dosimétrie et premières études. 11ème Colloque International de Radiobiologie Fondamentale et Appliquée (CIRFA), La Grande Motte, France

70. **Constanzo J et al.** (2013). RBE of two Human Head and Neck Squamous Carcinoma Cell lines irradiated by medium-energy protons of the Radiograaff platform. MICROS 2013, 16th International Symposium on Microdosimetry, Trévisé, Italy
71. **Ferrandon S et al.** (2013). Statut télomérique: vers une prise en charge personnalisée du glioblastome. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
72. **Gautier M et al.** (2013). Modélisation de l'irradiation du réseau mitochondriale de cellule. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
73. **Gilormini M et al.** (2013). Validation d'une stratégie chimio-radiothérapeutique ciblant la mitochondrie pour le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
74. **Gilormini M et al.** (2013). Un inhibiteur de Bcl-2, l'ABT-737, augmente la réponse à l'irradiation des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures en ciblant le glutathion intra-mitochondrial. 11ème Colloque International de Radiobiologie Fondamentale et Appliquée (CIRFA), La Grande Motte, France
75. **Montarou G et al.** (2013). La plateforme d'irradiation PAVIRMA en Auvergne. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
76. **Moreau J-M et al.** (2013). Regional hadrontherapy research program in Lyon: Present and perspectives. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
77. **Patin S et al.** (2013). Role of social and territorial inequalities in the management of patients with sarcoma and eligible for a hadrontherapy treatment in Rhône-Alpes. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
78. **Patin S et al.** (2013). EpiHadron: Epidemiological study of the incidence of cancers eligible for hadrontherapy. 8èmes journées scientifiques du CLARA, Lyon, France
79. **Balosso J et al.** (2014). Monoenergetic synchrotron beams: first human experience for therapeutic purpose. ESTRO 33, 111 (1), pp.SP-0205, Vienne, Austria
80. **Chaikh A et al.** (2014). A method for assessing the changes of dose calculation algorithms and irradiation techniques in radiation therapy. ESTRO 33, 111 (1), pp.EP-1543, Vienne, Austria
81. **Balosso J et al.** (2014). France HADRON: national infrastructure for hadrontherapy research including ETOILE, ARCHADE and protontherapy centers. ICTR-PHE 2014, Genève, Switzerland
82. **Beuve M et al.** (2014). Radiobiological studies with 3-Mev at the Radiograaff platform. 9ème journée scientifique du CLARA, Lyon, France
83. **Bianchi A et al.** (2014). Intratracheal administration of Gd-based nanoparticles : an effective approach for MRI detection and follow-up of lung tumor. ISMRM, Milan, Italy
84. **Lux F** (2014). Ultrasmall gadolinium based nanoparticles for radiotherapy guided by MRI imaging. Cancer Science, Chicago, United States
85. **Monchamont C et al.** (2014). Preventing metastatic potential of head and neck squamous cell carcinoma by combining carbon ion irradiation with Cetuximab. 9ème journée scientifique du CLARA, Lyon, France
86. **Perrot Y et al.** (2014). Dosimétrie chez le lapin d'[¹³¹I]ICF01012 en vue de son utilisation pour le traitement du mélanome métastatique par radiothérapie interne vectorisée. 9ème journée scientifique du CLARA, Lyon, France
87. **Plissonneau M et al.** (2014). Synthesis and characterization of multimodal Gd-Nanoparticles vectorized for Amyloidosis diagnosis, and their affinity evaluation using Biacore. COST TD 1004 Istanbul, Turkey

- 88. Sancey L et al.** (2014). A new method for multi-elemental imaging and quantifications of biological tissues: laser spectrometry. 9ème journée scientifique du CLARA, Lyon, France
- 89. Sancey L et al.** (2014). AGuIX® nanoparticles for enhanced radiation therapy: Safety evaluation and major issues. 1er Congrès annuel SFNano, Nancy, France
- 90. Truillet C et al.** (2014). Innovative multimodal DOTA/NODA nanoparticles for MRI and PET imaging for tumor detection. 3rd conference on PET/MR and SPECT/MR, EJNMMI Physics 1(Sup1) ppA80, Kos Island, Greece