



GDR 2917 MI2B

**« Outils et Méthodes nucléaires pour la lutte contre le
Cancer »**

Document préparatoire pour le
conseil scientifique des 25 & 26 juin 2015

1. Historique et Contexte

L'IN2P3 présente toutes les caractéristiques pour jouer un rôle important à l'interface entre la Physique, la Biologie et la Médecine. Ces atouts relèvent bien entendu des compétences des laboratoires en instrumentation, simulation et électronique, et de la force de leurs services techniques qui sont autant d'éléments favorables au développement d'outils originaux et innovants pour les Sciences de la Vie. C'est notamment le cas pour les systèmes d'imagerie médicale nucléaire actuels qui sont très souvent issus de développements provenant de la recherche fondamentale en Physique.

Dans la plupart des laboratoires de l'IN2P3, les équipes impliquées dans la thématique à l'interface entre la Physique, la Biologie et la Médecine ont atteint une taille suffisante pour leur permettre d'aborder dans de très bonnes conditions des collaborations avec des partenaires du domaine des Sciences de la Vie et de la Santé, que ce soit avec des équipes de CHU et des centres anticancéreux, ou avec des laboratoires de l'INSERM, du CEA, du CNRS et de l'IRSN.

A la demande de la direction de l'IN2P3, les équipes de recherche d'une dizaine de laboratoires de l'institut se sont associées pour demander fin 2004, la création d'un groupement de recherche dont le thème principal concernait le développement de nouvelles approches méthodologiques pour l'imagerie biomédicale que ce soit dans le domaine de l'instrumentation ou de la modélisation (GDR MI2B). Le but de ce groupement était de :

- faciliter les échanges entre les équipes de recherche de l'IN2P3 travaillant à l'interface entre la Physique et les Sciences de la Vie,
- faire émerger des projets de développement communs,
- favoriser l'ouverture vers des partenaires des Sciences du Vivant.

Ce groupement devait être une des solutions opérationnelles judicieuses pour structurer cette communauté qui se développait au sein de l'institut, mettre en place une réelle interdisciplinarité et valoriser les travaux engagés. À son premier renouvellement, en 2006, le GDR MI2B a été favorablement évalué par les départements MPPU et SDV du CNRS.

Au départ, le thème principal du GDR était le développement de nouvelles approches méthodologiques pour « l'Imagerie Biomédicale dans le domaine de l'Instrumentation ou de la Modélisation », d'où le sigle MI2B. Le programme de travail initial du GDR était articulé autour de trois thèmes principaux :

1. Imagerie en médecine (diagnostic et thérapie)
2. Imagerie en biologie (imagerie métabolique et morphologique)
3. Dosimétrie (instrumentation et modélisation de l'interaction rayonnement matière vivante)

L'animation scientifique comme la coordination de ces axes n'a pas donné tous les résultats escomptés et après quatre années de fonctionnement, il a décidé de le faire évoluer le GDR compte tenu du contexte au sein de l'institut ou au plan national. Le conseil de groupement du GDR a préconisé en juillet 2008, la constitution d'un projet IN2P3 fédérateur dont la thématique était « *Instruments et Méthodes Nucléaires pour la lutte contre le Cancer* ».

Bien qu'il soit évident que le champ d'action des groupes de l'institut à l'interface de la Physique et de la Biologie est ouvert à d'autres domaines des Sciences de la Vie et de la Santé, l'affichage principal en termes de positionnement stratégique relevait de la spécificité qu'est l'utilisation des techniques et méthodes nucléaires, notamment pour la lutte contre le Cancer.

La justification de cette réorientation reposait sur deux arguments :

- En Europe, le cancer sera le problème le plus important de santé publique et la principale cause de décès entre 45 et 65 ans au cours du 21^é siècle.
- la spécificité des travaux effectués au sein des équipes travaillant à l'interface de la Physique et des Sciences de la Vie et de la Santé.

Cette spécificité (utilisation de méthodes nucléaires) permettait en outre une identification claire du GDR par rapport à d'autres projets et notamment les autres GDR dans le domaine de la santé : GDR IMAGIV (GDR 3271), GDR STIC-Santé (GDR 2647), GDR Physique de la cellule au tissu (GDR 3070), GDR Microscopie Fonctionnelle du Vivant (GDR 2588), GDR ISIS (Information, Signal, Images et ViSion) (GDR 720) et GDR Bioinformatique Moléculaire CNRS (GDR 30002).

La lutte contre le cancer est devenue une priorité nationale depuis la mise en place du premier Plan Cancer, présenté en 2003. Les points saillants de ce premier plan, décliné sous forme de 70 propositions et six chapitres opérationnels, ont été la création de L'Institut National du Cancer, pour d'une part pérenniser une politique nationale coordonnée de lutte contre le cancer, et la création des sept cancéropôles d'autre part.

Le second Plan cancer 2009-2013 s'est inscrit dans la continuité du premier et reposait sur de nouvelles propositions (5 axes, 30 mesures et 118 actions) qui ont permis d'impulser un nouvel élan et de porter une nouvelle ambition, en mettant l'accent notamment sur le renforcement de la recherche translationnelle par des financements dédiés sur appels à projets et par une politique de sites de recherche pluridisciplinaires labellisés. L'accompagnement de cette politique volontariste s'est traduit notamment en avril 2009, par la création de l'AVIESAN qui rassemble les grands acteurs en sciences de la vie et de la santé en France : CEA, CNRS, INRA, Institut Pasteur, INRIA, CHRU, CPU, INSERM, IRD. Parmi ses objectifs, l'AVIESAN doit :

- coordonner l'analyse stratégique, la programmation scientifique et la mise en œuvre opérationnelle de la recherche en sciences de la vie et de la santé ;
- donner un nouvel essor à la recherche translationnelle en accélérant le transfert des connaissances fondamentales vers leurs applications cliniques ;
- favoriser la transdisciplinarité en ouvrant la biologie et la médecine aux apports des mathématiques, de la physique, de la chimie, de l'informatique, des sciences de l'ingénieur, des sciences humaines et sociales ;

La mise en œuvre de ces objectifs se fait au sein des 10 instituts multi-organismes, ITMO, au nombre desquels figure « l'Institut des Technologies pour la Santé » (ITS). Plus spécifiquement, l'ITS a en charge quatre domaines thématiques: l'imagerie, le développement des médicaments, la biotechnologie et la bio-ingénierie, la chirurgie et les dispositifs interventionnels dont la radiothérapie au sens général (c'est-à-dire incluant l'hadronthérapie). Il est incontestable que les activités du GDR MI2B se situent pleinement dans le domaine relevant de l'ITMO ITS et par conséquent, depuis 2009, le GDR MI2B coopère totalement avec le comité scientifique, pour renforcer la visibilité de ses activités et bénéficier du support de l'AVIESAN.

Le financement des projets relevant de l'activité du GDR MI2B ont reposé de plus en plus sur des appels à projets (AAP) émis tous les ans par l'ANR :

- dans le domaine des recherches partenariales en Technologies de la Santé et l'Autonomie (TecSan) pour les applications au domaine de la santé de technologies innovantes ;
- dans le domaine des recherches interdisciplinaires en physique et chimie du vivant (PCV), pour la production de connaissances principalement fondamentales dans des champs pluridisciplinaires de la santé;
- Le programme "blanc" de l'ANR pour des projets scientifiques ambitieux qui se positionnent

favorablement dans la compétition internationale avec des objectifs originaux, en rupture avec les itinéraires de recherche traditionnels.

Maintenant ces thèmes sont portés essentiellement par le défi « Vie Santé et Bien être » et par le défi « de tous les savoirs » qui remplace le programme blanc. Malheureusement le nombre de programmes retenus ces dernières années est très limité.

Cependant par l'intermédiaire de l'ITMO ITS, des programmes plus spécifiques ont pu être mis en place. Ainsi en 2011, par l'intermédiaire de l'INSERM a été émis un appel à projets recherche dans le domaine de la physique, des mathématiques et des sciences de l'ingénieur appliqués au cancer pour, d'une part accroître l'intérêt des physiciens et des mathématiciens pour la recherche sur le cancer, et d'autre part soutenir les projets de recherche en physique s'inscrivant dans une perspective médicale de diagnostic et de traitement.

Le troisième plan Cancer a été initié le 4 février 2014, pour la période 2015-2019, selon les recommandations du rapport du professeur Jean-Paul Vernant. Il est indéniable que le GDR MI2B s'inscrit pleinement dans le cadre de cette démarche pour la durée de ce troisième plan; c'est-à-dire pour la période 2015-2019 pour lequel le renouvellement du GDR a été accepté récemment.

2. Evolution des thématiques du GDR depuis 2011

En 2011, les activités du GDR étaient décomposées en 14 sous-domaines (IMN). Cette répartition plus précise que lors de la première phase du GDR (2005-2010) avait pour but de couvrir des projets correspondant aux capacités des partenaires impliqués :

- IMN1 et IMN2 concernaient **les développements machines pour la radiothérapie et particulièrement l'hadronthérapie**. Etaient inclus non seulement les Recherches et Développements dans le domaine des accélérateurs, mais également les équipements associés comme les bras isocentriques. L'implantation du projet ARCHADE auprès du site du GANIL, la participation du LPSC dans la première phase du CNAO à Pavie et le projet ThomX de développement d'une source compacte de rayons X monochromatiques au LAL sont quelques exemples de projets dans ce domaine.
- Le **Contrôle Qualité faisceau pour l'Hadronthérapie et la radiothérapie (IMN3)** est un domaine où les équipes d'instrumentation apportent des solutions pour la qualification du faisceau en amont de la salle de traitement, carte de débit de fluence, informations spatio-temporelles.
- Le **dépôt de dose physique pour l'Hadronthérapie (IMN4)**. La prédiction du dépôt de dose physique des ions dans la matière biologique permet la mise en place des plans de traitement des patients, notamment par la mise au point de logiciels de calcul de cette dose. La fragmentation des ions légers est un processus relativement bien connu à haute énergie (supérieure à 100 MeV/u), au moins pour ce qui concerne les sections efficaces totales. Mais à plus basse énergie, les données expérimentales disponibles sont encore insuffisantes. Un programme regroupant le LPC Caen, l'IPHC Strasbourg et l'IPN Lyon a été lancé il y a quelques années pour des mesures de sections efficaces au GANIL, ainsi que dans le cadre de la collaboration Fragmentation of Ions Relevant for Space and Therapy (FIRST).
- **Développements spécifiques pour les expériences de radiobiologie (IMN5)**. Même si la maîtrise d'expériences d'irradiation en radiobiologie est hors de la compétence de la plupart des équipes de l'IN2P3, des développements d'instrumentation spécifique sont réalisés en association avec des biologistes pour assurer la dosimétrie, le contrôle des faisceaux ainsi que la mise au point de lignes d'irradiation. Citons par exemple la ligne d'irradiation microfaisceau sur la plate-forme

AIFIRA à Bordeaux (dont un clone est en cours de transfert sur la nouvelle plate-forme MIRCOM de l'IRSN à Cadarache) ou les développements sur Radiograph à Lyon. Le tout est complété par le développement de modèles plus proches de la physique comme la microdosimétrie pour l'interprétation des expériences, ainsi que des méthodes d'analyse des résultats d'expériences.

- **Développements et utilisation de Geant4 pour la modélisation et l'évaluation expérimentale des mécanismes physiques et chimiques lors des irradiations (IMN6).** Le package « low energy electromagnetic physics for medical applications » de la collaboration Geant4 a été réorganisé (GEANT4 DNA) avec un physicien du CENBG (Sébastien Incerti) comme coordinateur. Ces développements conduisent à mettre au point un outil capable de simuler le passage de trace dans de la matière biologique, non seulement en prenant en compte le dépôt physique initial mais également en incluant la phase chimique de diffusion et d'action des radicaux sur l'ADN.
- **Le développements et l'utilisation de la Plateforme de Modélisation GATE (IMN7)** concerne plusieurs groupes (IMNC, LPC Clermont, SUBATECH, IPHC, CPPM) de l'IN2P3 et a conduit à la production de l'outil de simulation GATE qui permet de modéliser aussi bien des expériences d'imagerie que de radiothérapie interne ou externe. Cette action permet à l'Institut d'être l'acteur majoritaire dans le développement de GATE, dont le rayonnement est international.
- **Utilisation des grilles de calcul pour le biomédical (IMN8).** L'Institut a été activement impliqué dans le développement du traitement des données sur grille informatique pour les Sciences de la Vie, via le LPC Clermont, à travers des projets européens DataGrid (FP5) et Egee (FP6) et le réseau d'excellence Embrace (FP6) conduit par l'Institut Bioinformatique Européen. La mise en place de l'Institut des Grilles, dont le centre de calcul de l'Institut est un des éléments majeurs est également un atout fondamental pour le déploiement des applications sur grille.
- **Le Contrôle de dose en ligne (IMN9)** concerne la mesure des observables pour la restitution en ligne de la dose physique délivrée lors de traitement en hadronthérapie. Cela inclut l'utilisation de la technique TOF pour la mesure du signal à deux photons de 511 keV en coïncidence issus de l'annihilation de positons avec notamment la mesure du temps de vol des deux photons avec une très bonne résolution (CPPM, IPHC, LPC Clermont, IPNL). Cela inclut également l'utilisation de signaux à une particule (gammas prompts ou particules chargées) pour le contrôle du parcours des ions incidents et du profil de dose déposée (IPN Lyon).
- **Imagerie moléculaire préclinique hybride (IMN10).** Dans le domaine de l'imagerie multimodale, la plateforme μ CT/ μ TEMP/ μ TEP AMISSA développée à l'IPHC de Strasbourg et la version multimodale (TEP/CT) du ClearPET au CPPM, incluant des modules XPAD de détection X à pixels hybrides, sont des outils performants pour des études de métabolisme ou de pharmacologie sur des modèles « petit animal ». Un programme de coopération s'est mis en place entre le CPPM, l'IPHC et l'IMNC pour la caractérisation de la tomographie hybride simultanée versus séquentielle, de la tomographie par comptage de photons versus par intégration de charges et de l'imagerie avec animal éveillé.
- **Systèmes innovants d'imagerie préclinique (IMN11).** Plusieurs programmes instrumentaux d'imagerie médicale fonctionnelle développés à SUBATECH reposent sur l'utilisation de technologies innovantes basées sur des détecteurs gazeux ou liquides, comme le télescope Compton au xénon liquide (XEMIS)
- **Système d'assistance clinique (IMN12).** Ce champ d'activité constitue un modèle unique de coopération entre médecins et physiciens pour le développement de systèmes de détection radioactifs et optiques per-opératoire dont le but est de guider le chirurgien au cours d'une intervention d'exérèse de tissus cancéreux ou d'une biopsie.

- **Production de radioéléments à usage médical (IMN13).** Dans le domaine de la recherche en médecine nucléaire et notamment en chimie nucléaire, le projet ARRONAX dont le laboratoire SUBATECH de Nantes est un des acteurs principaux est devenu une plateforme importante pour la production et l'utilisation de radioisotopes innovants. Une activité équivalente se développe autour du cyclotron CYRCE mis en place à l'IPHC.
- **Evaluation clinique de méthodes de suivi thérapeutique en cancérologie (IMN14).** Cette thématique concerne le développement de méthodologies permettant d'évaluer la réponse thérapeutique à partir d'examens de tomographie par émission de positons réalisés au cours du traitement, soit par des méthodes de mesure globale de l'activité métabolique dans chaque tumeur, soit par des méthodes d'imagerie paramétrique.

Ce découpage trop prononcé avait été pointé et mis en cause lors de l'examen des activités du GDR par le conseil scientifique de l'IN2P3 lors de sa séance du 2 juillet 2010. A partir de 2011 une réflexion interne a été menée pour restructurer les champs d'action du GDR. Le périmètre des thématiques devait être déterminé de façon à conserver une cohérence scientifique pour mettre en place des conditions optimales permettant la maturation de projets coopératifs : dans un domaine trop « large » les participants ne se sentent pas suffisamment « concerné » comme l'avait prouvé la première phase du GDR. Par contre la thématique ne devait pas être trop restrictive pour intéresser des partenaires d'autres origines (médecins, biologistes).

En partant des activités présentes du GDR, nous avons redéfini 4 pôles principaux d'activités :

- Thérapies innovantes et imagerie associée,
- Méthodes et instruments en imagerie biomédicale,
- Outils et méthodes nucléaires pour la radiobiologie ;
- Radionucléides pour l'imagerie et la thérapie

3. Bilan Scientifique du GDR 2011-2015

3.1 Pôle «Outils et méthodes nucléaires en imagerie Biomédicale »

Les activités du pôle se déclinent sur les 7 thèmes suivants :

- P1-1 : R&D Imagerie Clinique
- P1-2 : Imagerie per-opératoire
- P1-3 : Imagerie Préclinique
- P1-4 : Modélisation et Calcul
- P1-5 : Quantification en Imagerie
- P1-6 : Imagerie Chimique
- P1-7 : Imagerie par proton

Ces activités de recherche sont concentrées essentiellement dans 6 laboratoires de l'Institut (CPPM, IMNC, IPHC, SUBATECH, LPC Clermont et CENBG) et s'appuient sur les compétences amont fortes de l'IN2P3 en instrumentation, électronique, modélisation et simulation.

Activité du pôle entre 2011 et 2015

L'imagerie occupe aujourd'hui un rôle de plus en plus important pour le développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques, que ce soit dans le domaine des neurosciences ou en Cancérologie. Pour répondre aux enjeux actuels, le pôle « imagerie » propose une approche intégrée, multimodale (radioisotopique, X, optique) et multi-échelle (de la cellule à l'organe) qui couvre un large spectre allant des études précliniques à la thérapie (chirurgie, hadronthérapie) en passant par

le diagnostic. Les activités de recherche s'appuient sur des outils de développement communs comme les plates-formes d'imagerie AMISSA, imXgam et AIFIRA, ou la plate-forme logicielle GATE. Ces travaux sont menés dans le cadre d'étroites collaborations avec des centres cliniques et biologiques.

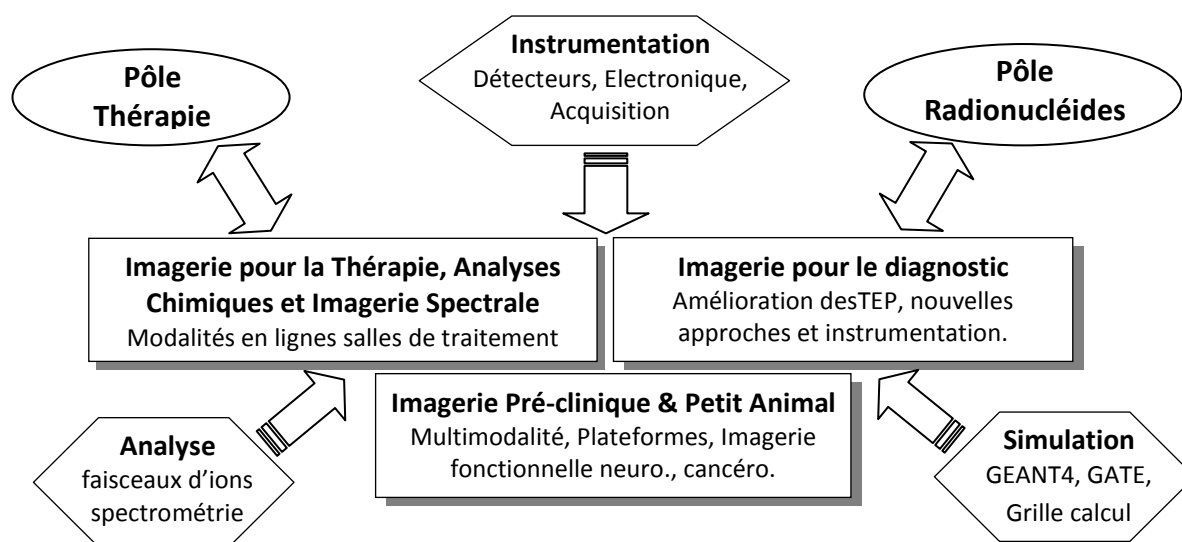


Figure 1 : Représentation schématique de l'activité au sein du pôle « Méthodes et instruments en imagerie biomédicale »

La structuration en pôles du domaine de l'imagerie au sein de l'IN2P3 s'est traduite ces dernières années par des synergies accrues entre les différents laboratoires à travers des collaborations, des demandes de subventions communes ou des valorisations industrielles comme le montre la liste des projets soutenus ci-dessous.

Projets émergents soutenus par le GDR

- ENVISION (2010-2014, FP7-Health-2009 No. 241851) + ENTERVISION (2011-2015, FP7-PEOPLE-2010-ITN Marie-Curie Action No. 264552) Suivi de la délivrance de dose en hadronthérapie (IPNL, LPC Clermont, IPHC, CPPM, IMNC)
- hGATE (2010-2013, Programme ANR Conception et Simulation 2009 No. ANR-09-COSI-004-04) Simulations Monte Carlo sur des architectures hybrides CPU/GPU (Latim, Créatis, IMNC, IPHC, CPPM)
- PIXSIC (2010-2013, Programme ANR Blanc No. ANR-09-BLAN-0102-02) Développement d'une sonde beta téléométrique in vivo pour l'imagerie du rat vigile et libre de ses mouvements (IMNC, CERMEP, CPPM)
- XPIX (-2011) puis CHiPSpeCT (2012-2014, ITMO Cancer, Plan Cancer INSERM No. PC201235) Développement d'un détecteur à pixels hybrides de CdTe pour le CT spectral (SOLEIL, Grenoble (CNRS/D2AM), CPPM)
- XEMIS 2 (Equipex ARRONAXPLUS de la Région PDL, AAP Physique Cancer 2012) Imagerie 3 photons avec un télescope Compton au xénon liquide (Subatech, Inserm-CRCNA, CHU de Nantes, Air Liquide Advanced Technologies)
- Imagerie de fusion 3 gamma-CT à faible dose (2014, GDR, projet émergent Subatech-CPPM)
- IMAPEROP (2011-2013, AAP Physique Cancer 2011) Nouvelle génération d'imageur per-opérateur basée sur la technologie des SiPMs (IMNC, LAL, Hôpital Lariboisière)
- MEMBO (2012-2014, AAP Physique Cancer 2012), Micro-endoscope Multimodal pour la Biopsie Optique (IMNC, hôpital Sainte Anne)
- MONITEP (2012-, GDR) Etude de faisabilité d'un imageur TEP ambulatoire pour le suivi thérapeutique en cancérologie (IMNC, LAL, IPHC)
- STIPP (2012-2014, AAP Physique Cancer 2012) Suivi Thérapeutique en Imagerie par émission de Positons : caractérisation de la significativité de l'évolution du métabolisme tumoral par utilisation des théories des Probabilités Imprécises. (IMNC)
- NANOSHAP (2009-2013, Programme ANR Blanc) Biomatériaux (LPC Clermont, LCMCP, LPS Orsay)
- BIOVERRES (2012-2014, projets Jeunes Chercheurs de la région Auvergne) Biomatériaux (LPC Clermont)
- TITANIUMs (2011-2014, Programme ANR « Contaminants, Ecosystèmes, Santé 2010 ») Métrologie et toxicologie de nanoparticules d'oxydes métalliques (CENBG)

- TOXNANO (2010-2013, Contrat Recherche Région Aquitaine) Métrologie et toxicologie de nanoparticules d'oxydes métalliques (CENBG)

Les équipes du GDR participent également à la structure nationale « France Life Imaging » dans le cadre d'AVIESAN et dans les nœuds Paris-Sud, Marseille, Lyon ainsi que dans le WP « instrumentation et innovation technologique ».

3.2 Pôle «Outils et méthodes nucléaires pour la radiobiologie»

Les thèmes développés dans ce pôle sont les suivants :

- P2-1 : Mesures expérimentales des effets biologiques (RBE, ...)
- P2-2 : Optimisation de plateforme d'irradiation
- P2-3 : Optimisation de l'acquisition de données radiobiologiques
- P2-4 : Simulation et Modélisation

Dans ce pôle, les laboratoires de l'IN2P3, sauf exception lorsque des biologistes sont intégrés dans l'unité, apportent leur contribution technique à des projets qui relèvent de la biologie. Nous intervenons sur des outils et des méthodes dans le cadre de collaborations avec des équipes de biologistes, à savoir :

- Détecteurs pour la dosimétrie et le contrôle de l'irradiation de cellule ;
- Analyse et traitement statistiques des données, comme par exemple le traitement d'images de microscopie et immuno-histo-fluorescence ;
- Utilisation de moyens de simulation (Geant4, GATE) en relation avec des modèles biophysiques ;
- Détermination des doses au niveau microscopique et validation par mesures expérimentales (chambres d'ionisation, TEPC : Tissue Equivalent Proportional Counter, ...) ;
- Extraction des données pour l'évaluation et la paramétrisation des modèles biophysiques (modèles de micro et nanodosimétrie, ...).

Ces deux derniers thèmes peuvent être également traités à une échelle macroscopique dans une approche multi-échelle le cadre de la thérapie par rayonnement ionisant (mise au point de plan de traitement, TPS).

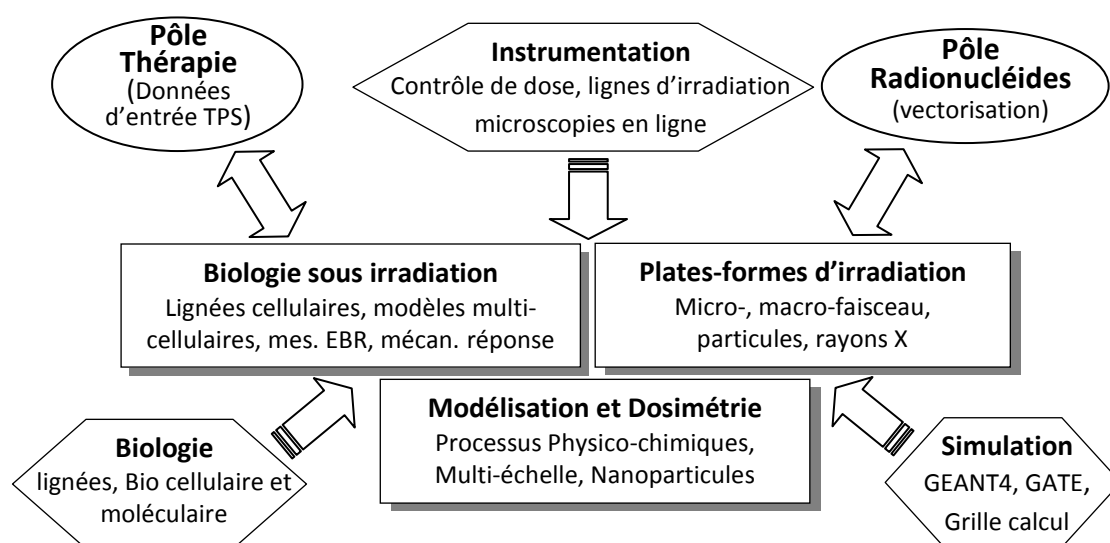


Figure 2 : Représentation schématique de l'activité au sein du pôle « Outils et méthodes nucléaires pour la radiobiologie »

Activité du pôle entre 2011 et 2015

Dans le cadre du GDR MI2B, le pôle « Radiobiologie » a pour mission d'animer et de contribuer à la structuration des activités de recherches concernant l'étude des effets biologiques radio-induits, de la cellule au patient. L'IN2P3 et ses partenaires académiques (université, INSERM, IRSN, CEA,...) offrent de multiples opportunités de recherches au travers notamment du développement et de la mise en œuvre de plateformes de modélisation et d'irradiation, d'instruments et de méthodes de mesure et d'analyse... La Radiobiologie est par essence une discipline interdisciplinaire qui nécessite des compétences multiples aussi bien dans les domaines de la simulation/modélisation des dépôts d'énergie et des radicaux produits, de l'imagerie *in vivo* et *in cellulo*, de l'analyse des données biologiques radio-induites, de l'utilisation, de la détection et du contrôle de la dose délivrée des rayonnements ionisants (dosimétrie, microdosimétrie)...

Ce pôle « radiobiologie » offre également l'opportunité de développer des programmes de recherches dans le cadre de l'amélioration des traitements et la validation préclinique de nouvelles approches thérapeutiques : hadronthérapie, micro et mini-faisceaux, combinaison rayonnements ionisants et nanoparticules, radiothérapie vectorisée ou théranostique (thérapie et imagerie combinées).

Le point central de ce champ d'activité est la disponibilité de centres d'irradiation où les physiciens sont des acteurs indispensables aux côtés des biologistes pour mettre en œuvre les irradiations. Au sein des laboratoires de l'institut, actuellement AIFIRA est opérationnelle depuis plusieurs années et associe dans le même groupe IRI-Bio des chercheurs de diverses disciplines (physiciens, biologistes et chimistes). Cependant, cette installation est très spécifique d'un type d'irradiation (micro- et nano-faisceaux de particules légères p, d et particules alpha) et ne peut être utilisée que via des projets collaboratifs avec le groupe IRI-Bio du CENBG. Cet équipement va être doublé par l'installation d'une ligne équivalente transférée à Cadarache sur la nouvelle plate-forme MIRCOM de l'IRSN. D'autres plateformes sont devenues opérationnelles entre 2011 et 2015: « RADIOGRAAF » à l'IPNL, ainsi que le réseau de plateformes locales d'irradiation, utilisant des tubes X comme sources : Lyon-Sud, Clermont, Caen (REC HADRON). Voir sur le site : <http://www.mi2b.fr/spip.php?article30>.

Il existe par ailleurs des projets en cours d'étude ou de réalisation, salle dédiée à la radiobiologie à ARRONAX, ligne de faisceau PRECY sur le cyclotron CYRCE à l'IPHC, mise en place d'une plateforme d'irradiation pour la matière inerte et vivante dans le cadre de l'équipex ArronaxPlus.

Par ailleurs, les études se poursuivent sur la caractérisation des faisceaux et de la dose :

- Développement de système d'homogénéisation du faisceau,
- calibration des films EBT2 pour la mesure de dose un faisceau alpha à différentes énergies,
- développement de mesure in-situ basée sur la mesure du rayonnement de freinage émis par les électrons secondaires.

Projets émergents soutenus par le GDR

- FranceHadron Infrastructure d'Avenir BioSanté [2012-2019]
- LabEx PRIMES – Coordination WP Radiobiologie [2012-2019] (IPNL-CAS/PHABIO/ LPC Clermont)
- PhysCancer Nanobiodose [2012-2014] (IPNL-CAS/PHABIO)
- PhysCancer Biohydra[2013-2015] (IPNL-CAS/PHABIO)
- PhysCancer ModHadron [2014-2016] (IPNL-CAS/PHABIO)
- CPER Rhône-Alpes Hadron,thérapie [2007-2013] (IPNL-CAS/PHABIO)
- COP PAVIRMA [2010-2015] (LPC Clermont)
- Contrat European Space Agency: BioRad II 4000107387/12/NL/AK (2013-2016) (CENBG-IPCV)
- SPRITE – Programme européen Marie Curie Action (2013-2016) (CENBG-IPCV)
- Echanges France-Serbie (2013-2014) (CENBG-IPCV)
- AAP INSERM PCPHY MICRONAUTE (2013-2014) (CENBG-IPCV)
- CNRS PICS 5921 France-Argentina (2012-2014) (CENBG-IPCV)
- CampusFrance STAR France-Korea PROTEUS (2012-2013) (CENBG-IPCV)

- Echanges France- République Tchèque (2011-2012) (CENBG-IPCV)
- CNRS PICS 5873 France-Lebanon (2011-2013) (CENBG-IPCV)
- Contrat European Space Agency: BioRad 22712/09/NL/AT (2010-2013) (CENBG-IPCV)
- Agence Nationale de la Recherche: Geant4-DNA ANR-09-BLAN-0135-01 (2009-2012) (CENBG-IPCV)
- CNRS LIA FJPL France-Japan (depuis 2007) & FKPL France-Korea (depuis 2009) (CENBG-IPCV)
- Equipex ArronaxPlus (2013-2020) : Mise en place de plateforme pour la production de radiopharmaceutiques et l'irradiation de la matière inerte et vivante (ANR) (Subatech/ARRONAX)

3.3 Pôle « Thérapies innovantes et imagerie associée »

Les thèmes développés dans le pôle se résument en quatre axes:

- P3-1 : Contrôle Dose en Hadronthérapie
- P3-2 : Contrôle faisceau hadronthérapie et radiothérapie
- P3-3 : Données et modèles physique pour les TPS en hadronthérapie
- P3-4 : Optimisation de l'efficacité des traitements

Activité du pôle entre 2011 et 2015

Ce domaine est celui où ont émergé le plus de projets récemment. Le schéma fonctionnel présenté dans la figure ci-dessous est une bonne description de ce domaine.

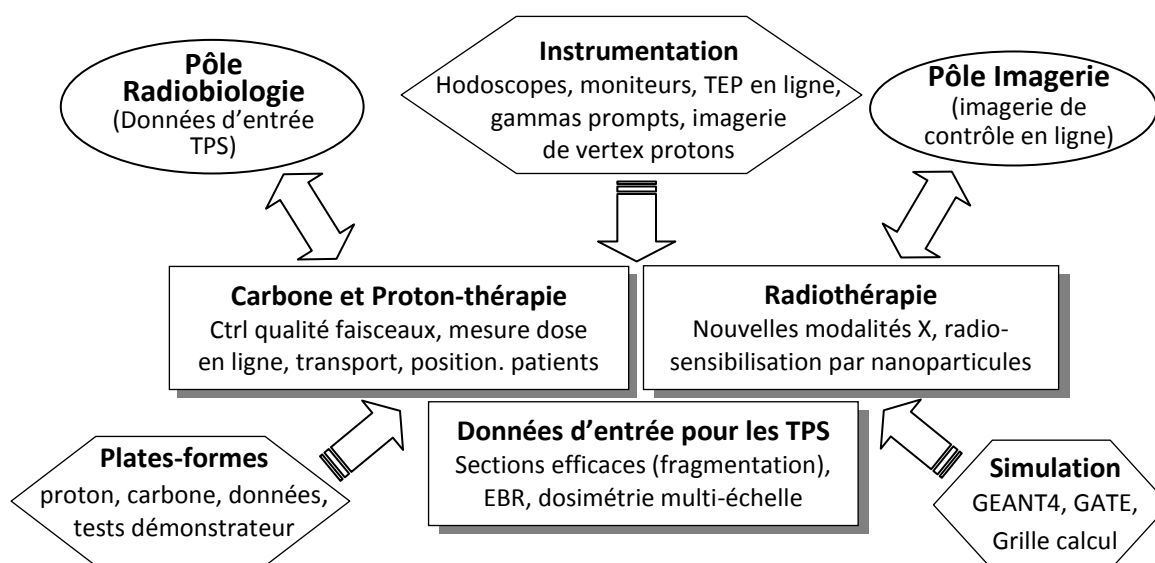


Figure 3 : Représentation schématique de l'activité au sein du pôle «Thérapies innovantes »

Contrôle faisceau en hadronthérapie et radiothérapie

De par leurs compétences en termes d'instrumentation, les équipes du GDR peuvent jouer un rôle important dans le domaine du contrôle faisceau pour la thérapie, que ce soit en faisceau de particules ou de rayons X. Ce champ inclue à la fois le contrôle qualité du faisceau dans la salle de traitement ainsi que le contrôle en ligne au niveau de l'accélérateur. L'amélioration constante de la précision de dépôt de dose par les nouvelles modalités de traitement impose des contraintes de plus en plus sévères sur cette instrumentation.

Les développements, basés sur des détecteurs gazeux, pour le contrôle faisceau en protonthérapie et pour le contrôle des faisceaux utilisés par les expériences de radiobiologie au GANIL s'inscrivent dans ce cadre (LPC Caen). Les détecteurs développés équipent les différents centres de traitement proton d'IBA utilisant la technique active de dépôt de dose et DOSION permet le contrôle du débit de fluence au GANIL. Un programme de R&D est également en cours pour la mise au point d'un détecteur gazeux 2D et temps réel, adapté au contrôle de l'irradiation en radiothérapie

conformationnelle (LPSC).

La mise au point d'hodosopes pour le contrôle du faisceau en hadronthérapie est un autre élément important de développement. Des hodosopes faisceau à fibres scintillantes pour le contrôle des faisceaux de hadronthérapie ont été développés (LLR). Ces hodosopes équipent les centres de traitement CNAO (Italie) et MedAustron (Autriche). Une étude pour équiper les accélérateurs de protonthérapie est en cours avec IBA.

Données et modèles physiques pour les TPS en hadronthérapie

La prédiction de plus en plus précise du dépôt de dose physique des ions dans la matière biologique permet d'améliorer les plans de traitement des patients.

La fragmentation des ions légers en particulier, qui a une influence sur le dépôt de dose, est un processus relativement mal connu aux énergies utilisées en hadronthérapie. Il existe peu de données expérimentales permettant de contraindre les modèles nucléaires. Un programme de mesures systématiques de sections efficaces pour la hadronthérapie est en cours (LPC Caen, IPHC, IPNL, CEA/IRFU/SPhN). Plusieurs expériences ont déjà été réalisées au GANIL et comparées aux modèles hadroniques de GEANT4. Les laboratoires Français, notamment l'IPHC Strasbourg ont également pris une part centrale dans l'analyse des données de l'expérience FIRST qui a été réalisée à GSI en 2011 (détecteur de vertex, reconstruction globale des événements). Des mesures de TEL à l'échelle microscopiques ont commencé en collaboration de façon à mieux comprendre les dépôts de dose à l'échelle de la cellule (LPC Clermont, IMNC, LPC Caen).

La simulation numérique du dépôt de dose sont également un élément essentiel pour le traitement. Le modèle de réactions nucléaires INCL++ dont le domaine d'utilisation a ainsi été étendu jusqu'à l'oxygène (CEA/IRFU/SPhN) et des méthodes de réduction de variance sont développées dans le cadre de Geant4 (LLR). Des développements d'algorithmes hybrides permettant d'améliorer les TPS sont en cours (CREATIS). Les laboratoires du GDR participent au développement et à l'optimisation des algorithmes de calcul de dose de la plate forme de simulation Monte Carlo GATE/GEANT4. Le développement d'un modèle biomécanique permettant de simuler le système de respiration humaine (cage thoracique, diaphragme) est également en cours (LIRIS, IPNL).

Contrôle de dose en hadronthérapie

Cette activité concerne les mesures des différentes observables physiques pour la restitution en ligne de la dose physique délivrée lors de traitements en hadronthérapie. En particulier, les produits secondaires issus de la fragmentation nucléaire (émetteurs β^+ , protons et gamma prompts) sont utilisés.

Le contrôle de dose par imagerie des émetteurs β^+ concerne :

- l'instrumentation de systèmes de contrôle en temps réel. Cela inclue le développement d'une électronique à échantillonnage rapide pour extraire les caractéristiques du signal et un système d'acquisition et de traitement en ligne à grande bande passante (LPC Clermont, IPHC et CPPM).
- l'évaluation des codes MC, avec la comparaison de codes comme GATE/Geant4 et FLUKA (IMNC, IPNL, LPC Clermont, IPHC) et l'acquisition de données expérimentales, à l'ICPO ou à HIT, sur des fantômes hétérogènes de matériaux équivalent tissus (IMNC, LPC Clermont).

Dans le domaine du contrôle de dose par imagerie par gamma prompt, plusieurs dispositifs de tests ont été réalisés: caméra collimatée à ToF (IPNL en collaboration avec CREATIS et IBA), caméra Compton à ToF (IPNL, CREATIS, LPC Clermont) ainsi qu'un hodoscope (IPNL), donnant une résolution spatiale compétitive et un contrôle à l'échelle d'un pencil beam en protonthérapie. De nouveaux prototypes améliorés sont en cours de réalisation et validation.

Enfin, le contrôle de dose par imagerie de vertex des protons secondaires inclue des travaux de validation par des simulations d'un dispositif de reconstruction de vertex basé sur des capteurs CMOS

et sa validation expérimental sur faisceau (IPNL, IPHC).

Optimisation des traitements

Ce champ inclue les développements de nouvelles approches en radiothérapie basés sur de nouveaux modes de dépôt de dose: minifaisceaux de rayonnements X avec un nouveau concept de thérapie par minifaisceaux de protons (IMNC). Un autre volet est en plein développement avec l'optimisation des traitements au moyen de nanoparticules radiosensibilisantes qui permettent une augmentation de dose locale (IMNC, LPC Clermont, CENBG), en coordination avec des études cliniques qui démarrent dans plusieurs centres anticancéreux en France.

Projets émergents soutenus par le GDR

- France HADRON (2012-2019)
- Labex PRIMES (2012-2019)
- R&D hodoscopes pour la société IBA (2013-2015) (LLR)
- Contrat de collaboration et de recherche avec IBA : « contrôle faisceau balayé en protonthérapie » (2008-2011) (LPC Caen)
- Contrat de collaboration et de recherche avec IBA « réponse de chambres d'ionisation sous faisceau de protons à haut débit » (2013) (LPC Caen)
- Improving the therapeutic index in protontherapy by means of nanoparticles (2012-2013). CNRS Innovations thérapeutiques et Attractivité Paris Sud 2013. (IMNC)
- Transferring minibeam radiation therapy by means of cost-effective equipments. (2013-2015). Physics for Cancer. Plan Cancer. (IMNC)
- Implementing proton minibeam radiation therapy. Projets émergents du GDR 2013. (IMNC)
- *IMADRON* : Simulations numériques pour le contrôle par imagerie des traitements par hadronthérapie et radioimmunothérapie (2011-2013). Physics for Cancer. Plan Cancer. (IMNC)
- Projet INSPIRA, projet ISI financé par OSEO (2010-2014) : développement d'un détecteur pour la mesure en ligne des faisceaux de radiothérapie photonique (LPSC)
- AAP cancer 2011 DorGiPro (LPSC)
- AAP cancer 2012 TraDeRa (LPSC)
- AAP cancer 2011 INBEAMTOF (LPC Clermont)
- PROTOM: Physicancer 2012 (CREATIS, IPNL, IPHC)
- QAPIVI: Physicancer 2012-2013 (CREATIS, IPNL, IPHC)
- Gammadosi: Physicancer 2013-2015 (IPNL, CREATIS, CAL-Nice)
- AAP cancer 2014 MICRODOS (LPC Clermont, IMNC, LPC Caen IC CPO, LNHB)

Les équipes du GDR participent également à la structure nationale « France Hadron »

3.4 Pôle « Production de Radionucléides pour l'imagerie et la thérapie »

Les activités du pôle se développent sur deux axes :

P4-1 : Production d'isotopes pour la thérapie

P4-2 : Production d'isotopes pour l'imagerie

Activité du pôle entre 2011 et 2015

En complément des activités historiques du GDR, un pôle regroupant les laboratoires travaillant dans le domaine de la radiochimie, de la chimie nucléaire et de la physique nucléaire pour la production des radionucléides à visée diagnostique et/ou thérapeutique a été mis en place. Les activités du pôle portent à la fois sur de la recherche prospective allant de la production au radiomarquage (recherche fondamentale) et sur des développements associés à la production d'isotopes pour l'imagerie et la thérapie. Enfin des développements d'outils et méthodes tenant compte des spécificités de ces travaux sont aussi inclus dans les activités du pôle.

Les objectifs sont :

- Faciliter les échanges entre groupes et mettre en commun des moyens de recherche

- Coordonner les activités de production
- Développer en commun des projets de recherche
- Organiser la formation des chercheurs
- Diffuser une information de qualité auprès des milieux scientifiques et du public.

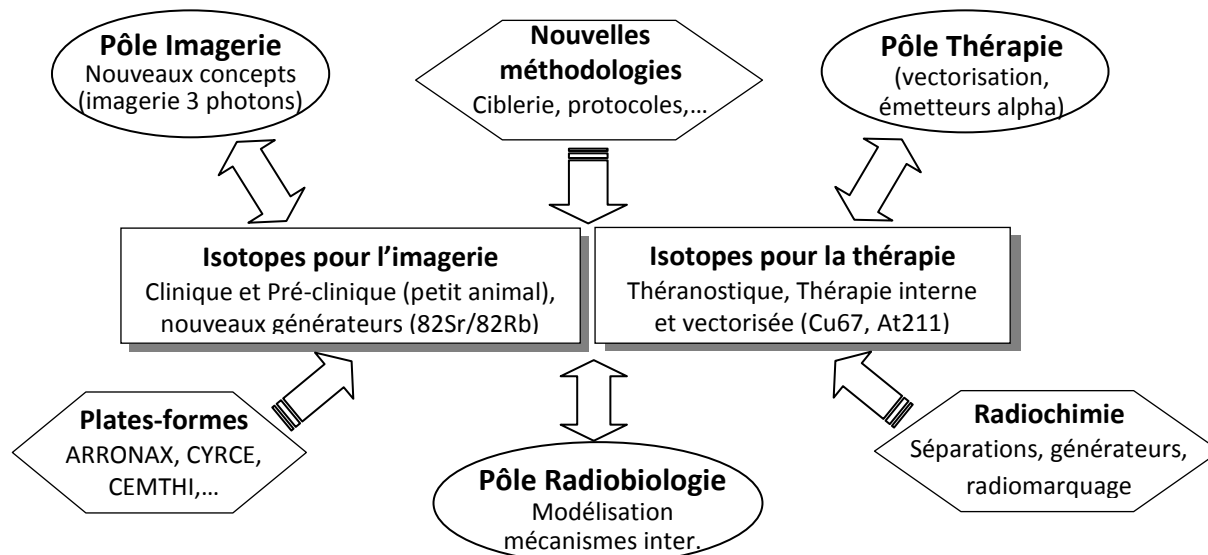


Figure 4 : Représentation schématique de l'activité au sein du pôle «Radionucléides »

Ce pôle est le dernier né des pôles du GDR MI2B. Il s'est structuré en 2013 autour des acteurs Subatech, IPHC, GIP ARRONAX et IPNO. En 2014, le pôle a commencé à s'ouvrir à d'autres acteurs de l'IN2P3 (GANIL) mais aussi à l'extérieur de l'institut (laboratoires CEMHTI (CNRS Orléans) et ILL (Grenoble)). Avec l'ensemble de ces acteurs, un ensemble cohérents de plateformes d'irradiation est maintenant réuni (neutrons produits en réacteur et en accélérateur, particules légères (p,d,alpha) et ions lourds). Les produits d'activation ont des qualités qui peuvent selon les cas être utilisés pour les études de radiochimie et de radiomarquage, pour le préclinique sur les petits animaux et les animaux moyens et pour le clinique (production GMP).

Ce pôle est en lien avec les autres pôles du GDR. Le développement de la radiothérapie interne vectorisée avec des particules alpha aborde des thématiques communes avec la hadronthérapie. Les effets de TEL et de radiolyse sont des problématiques communes avec le pôle radiobiologie enfin, le développement de nouveaux isotopes TEP est en lien avec le pôle imagerie comme par exemple le scandium-44 qui accompagne le développement de la caméra 3 photons.

Projets émergents soutenus par le GDR

- Projet NUCSAN (2010-juin 2014) : Réseau nucléaire pour la Santé (financement Région des Pays de Loire)
 - Projet TheraneaN (2010 – juin 2013) : Mise en place d'un activateur neutronique pour l'activation de microparticules d'holmium en collaboration avec la société AAA (financement OSeO)
 - Réseau COST Bm0607 (2013): Targeted Radionuclide Therapy (financement EU)
 - Projet «AMI » (2011 - 2013) : Atome Molécule Image «_Développement de nouvelles molécules à activité anti-tumorales par imagerie TEP au carbone 11 et leur évaluation *in vivo* » Collaboration ICOA, CIPA/TAAM, CBM (financement : région centre)
 - Collaboration avec INSERM UMR990 (Clermont-Ferrand) sur le thème « Utilisation du cuivre-64 pour le développement de nouveaux radiopharmaceutiques à visée diagnostique des pathologies du cartilage » avec la thèse de Claire Denis.(2011-2013).
 - Projet Zicores (2013-2016) accepté : « Développement de sondes IRM et TEP/TEMP pour la détection quantitative du Zn(II) et du Cu(II) » (financement ANR Jeunes chercheur)
- Dépôt projet générique ANR 2014 axe : Santé et Bien être « CoCo - Chelateurs de Cuivre et complexes de Gadolinium: Nouveaux outils theranostiques pour lutter contre la maladie d'Alzheimer ».
- ANR Excat3 (2011 - 2014): Etudes des propriétés de l'astate-211 (financement ANR)

- Projet TheraneaM (2014 – 2019) : Etudes cliniques associées à l'utilisation de microparticules d'holmium activées pour le traitement des cancers du foie et le glioblastome. (financement BPI)
- EquipexArronaxPlus (2013-2020) : Mise en place de plateforme pour la production de radiopharmaceutiques et l'irradiation de la matière inerte et vivante (ANR)
- Labex IRON (2013-2020):développements de radiopharmaceutiques innovants pour l'oncologie et la neurologie. (financement ANR)

4. Animation scientifique : réunions de travail et workshops (non exhaustif)

- User Meetings GATE organisés en 2011, 2012 et 2013 à la conférence IEEE MIC (Valence, Anaheim, Seoul)
- Meeting annuel de la collaboration Geant4-DNA, (CENBG-IPCV), CENBG, 31/1/2011
- Organisation de la conférence thématique du réseau MéLuSyn: « HADRONTHÉRAPIE Etat de l'art et futurs défis » 8 février 2011 (IPNL-CAS/PHABIO)
- Journée Thématique « Nanoparticules : Toxicologie, Médecine, Environnement » organisée dans le cadre des programmes C'NANO Grand Sud Ouest, TITANIUMS et TOXNANO, 19 Novembre 2012, CENBG.
- Meeting annuel de la collaboration Geant4-DNA, (CENBG-IPCV), CENBG, 6-7/3/2012
- Workshop protonCT organisé à Marseille le 14 novembre 2012
- Le 18/01/2013 : première réunion de structuration du pôle à IPNO
- Le 16/04/2013 : Assemblée générale du GDR MI2B avec présentation du pôle.
- Journée Réseau ResPlaNDIR : Réseau des Plateformes Nationales pour la Dosimétrie, l'Instrumentation et la Radiobiologie Orsay (juillet 2013)
- Conférence : Microbeam Probes of Cellular Radiation Response, (CENBG-IPCV), 3-4/10/2013
- Meeting annuel de la collaboration Geant4-DNA, (CENBG-IPCV), 14-15/10/2013
- Workshop protonCT organisé à Nice le 25 avril 2013
- Journées scientifiques du WP1 du labex primes organisées à Grenoble le 21 novembre 2013
- Le 18/12/2013 : réunion annuelle du pôle avec présentation des activités et projets des différents acteurs et établissement d'une feuille de route.
- Participations aux réunions du « club des radiopharmaceutiques ».
- Réunion « Développements instrumentaux et méthodologie pour la proton et hadronthérapie », 02 avril 2015, Paris
- Réunion « Plate-forme de simulation », 26 mai 2015, Paris
- Assemblée générale du GDR MI2B, 3&4 septembre 2015, CPPM, Marseille

5. Projet du GDR pour 2015-2019

L'évolution envisagée pour les années est déclinée ici selon trois axes : l'activité scientifique, le fonctionnement du GDR et les objectifs de celui-ci :

1°) L'activité scientifique

Les activités scientifiques à l'interface entre la physique et les sciences de la vie et de la santé sont en perpétuelle évolution. Les évolutions prévisibles en matière d'innovation technologiques dans les années à venir vont concerner :

- l'imagerie où la multimodalité est une fonction quasi obligatoire pour les imageurs modernes. Les groupes du GDR devraient jouer un rôle dans cette évolution, que ce soit au sein de projets en coopération avec les cliniciens mais également avec la communauté scientifique développant ces autres modalités. A court terme, les techniques émergentes concerneront la tomographie par comptage de photon et l'imagerie optique. Les groupes du GDR devront être capables de proposer en amont des ruptures technologiques pour préparer les futures générations d'imageurs, mais également de développer en aval des méthodes exploitant les signaux de manière optimale pour accéder à des informations physiologiques nouvelles ou de développer des systèmes d'imagerie dédiés fortement liés à la finalité clinique ou biologique.
- la radiobiologie. Il sera nécessaire de renforcer les liens avec la communauté des biologistes. Deux champs d'action sont à privilégier : la modélisation multi-échelle des phénomènes induits par

las rayonnements ionisants, et la quantification multi-échelle des doses physiques déposées lors des irradiations in vivo et in vitro. Le traitement et l'analyse des images cellulaires peuvent donner lieu à un apport de la part des physiciens, que ce soit pour la reconnaissance de forme ou l'analyse d'images de microscopie (confocale, feuillet d'images, hyperspectrale...).

Mais c'est sur la mise à disposition de dispositif d'irradiation par divers types de rayonnement, à diverses énergies que devront se concentrer les efforts de la communauté. En dehors d'un réseau de plateforme de petite taille (X, gamma), les faisceaux délivrés par accélérateurs sont un passage obligatoire pour approfondir la connaissance des mécanismes fondamentaux, l'utilisation de rayonnement pour la thérapie ou les conséquences de ces rayonnements sur les tissus sains.

- Les thérapies innovantes. Il s'agit d'un domaine où apparaissent de nombreux projets. Les indications de l'hadronthérapie que ce soit en proton ou en carbone devront être confirmées par des essais randomisés, tout en gardant à l'esprit que l'analyse de ces essais doit prendre en compte le développement technique et des verrous technologiques de chaque technique. Le GDR devra poursuivre son rôle fédérateur de projets autour de techniques émergentes comme la tomographie proton, l'utilisation de mini et micro faisceau, la compréhension des mécanismes radiosensibilisant des nanoparticules. Tous ces projets ne pourront être abordés que par des collaborations interdisciplinaires, avec des programmes pluriannuels.

- L'étude et la production de radionucléides pour l'imagerie et la thérapie est un secteur en pleine progression. Les installations ARRONAX (Nantes) et CYRCE (Strasbourg) devront être des pôles majeurs de cette thématique; tout en veillant à se positionner dans le réseau des laboratoires utilisant ces radionucléide que ce soit au niveau national mais également européen. Par ailleurs même si la thématique principale reste « les outils et méthodes nucléaires pour la lutte contre le cancer », la possibilité d'investir d'autres domaines doit être possible.

2°) Le fonctionnement du GDR

Jusqu'à présent le GDR MI2B n'avait impliqué que des équipes de l'IN2P3, même si des groupes dépendant d'autres tutelles sont des partenaires historiques du GDR depuis sa création. Le fonctionnement du GDR et notamment ses modalités de fonctionnement permettent maintenant d'envisager l'ouverture vers ces autres partenaires de manière officielle. Cela permettra de renforcer non seulement les collaborations scientifiques interdisciplinaires mais également de favoriser l'animation scientifique.

Des contacts devront être initiés également avec d'autres établissements, que ce soit d'autres instituts du CNRS mais également d'autres EPST ou des universités. La visibilité de notre discipline n'en sera que renforcée. En 2013, le GDR MI2B a participé à une action commune avec les trois autres GDR majeurs dans le domaine de la santé (STIC-Santé, MIFOBIO et IMAGIV). Cette première expérience sera à poursuivre avec notamment de la part du GDR MI2B une implication plus importante que pour cette première participation.

En dehors de l'ouverture vers d'autres partenaires, les deux chantiers majeurs ou le GDR MI2B doit s'investir concernent l'animation scientifique d'une part et les relations vers des partenaires étrangers d'autre part.

3°) Les objectifs du GDR

Le GDR doit conserver son rôle de fédérateur de projet comme de facilitateur de l'émergence de nouveau projet. Concernant les financements des projets scientifiques, le GDR MI2B ne se substituera pas aux autorités de tutelle des équipes participant à ces projets, mais il facilitera la mise en place de projets impliquant des groupes d'origines diverses, notamment en réponse à des appels d'offres d'agence de moyen comme l'ANR, l'INSERM, l'INCA ou le CNRS au niveau national, voire de la communauté européenne.