

Le centre ARCHADE : programme scientifique pour la physique.

Préambule

Les thèmes présentés dans ce document ne concernent que les sujets de R&D utiles à l'hadronthérapie, qui relèvent des compétences de l'IN2P3 et qui peuvent être étudiés avec les faisceaux du centre ARCHADE. Il ne sera pas fait mention des programmes de recherches en médecine, en radio-biologie et en chimie bien que ces thèmes soient présents dans le programme scientifique d'ARCHADE. De même, les recherches et développements sur les accélérateurs et les lignes de conduite faisceau ne concerneront que les cyclotrons bien que d'autres types d'accélérateurs innovant et compacts (Dielectric Wall Accelerators, accélérateur laser-plasma, etc) soient potentiellement intéressants pour l'hadronthérapie.

I Contexte général de l'hadronthérapie

L'hadronthérapie qui consiste à irradier des tumeurs avec des protons ou des ions légers se développe partout dans le monde. La proton-thérapie est maintenant utilisée en routine clinique depuis les années 1990 et est très bien implantée aux USA. Il existe dans le monde environ 50 centres de traitement en proton-thérapie dont deux en France : le Centre de Protonthérapie d'Orsay (CPO) et le Centre Antoine Lacassagne à Nice (CAL Nice). Le développement de la carbone-thérapie est plus récent. Cette modalité de traitement a réellement pris son essor au début des années 2000. Il existe à l'heure actuelle 8 centres de traitement opérationnels dans le monde dont 4 au Japon, 2 en Chine, 1 en Allemagne et 1 en Italie. D'autres centres sont en construction et vont prochainement traiter leurs premiers patients, notamment en Autriche. A ce jour, environ 106 000 patients ont été traités par proton-thérapie et 13 000 par carbone-thérapie.

En France, il ne subsiste qu'un seul projet : le centre de recherches ARCHADE (Advanced Resources Centers for HADrontherapy in Europe). L'autre projet français ETOILE de centre de traitement a été gelé.

Bien que l'hadronthérapie soit une modalité de traitement maintenant assez répandue et utilisée en routine clinique, il subsiste de nombreux points à améliorer pour rendre ces traitements plus efficaces. Si la biologie associée aux rayons X est relativement bien connue, il n'en est pas de même pour les protons, pour lesquels l'efficacité biologique évolue en fonction du parcours, et encore moins pour les ions carbone, pour lesquels il faut de plus ajouter la contribution des fragments secondaires aux dégâts biologiques. Ces différents effets modifient fortement la relation entre la dose et les effets biologiques. Voici une liste des principales questions qui n'ont pas encore de réponses satisfaisantes :

- Quelle est l'efficacité biologique des ions légers sur les tissus tumoraux ?
- Quelle est la nocivité des ions primaires et des fragments secondaires sur les tissus sains ?
- Quel est l'impact du mode d'irradiation sur le traitement ?
- Quel est l'impact des incertitudes des modèles et des mesures sur le traitement et donc sur le devenir du patient ?

En résumé, ces questions peuvent être ramenées à la question suivante : pour une pathologie donnée, quel est le mode d'irradiation le plus approprié ?

Il est donc nécessaire pour améliorer les traitements de maîtriser les effets physiques intervenant dans un traitement par hadronthérapie afin que les effets biologiques et cliniques qui en découlent puissent être correctement évalués. De plus, l'exploitation de ces effets physiques peut conduire à l'élaboration d'instruments de contrôles innovants et d'imageries innovantes.

Les réponses à ces questions nécessitent de disposer de temps de faisceau et de dispositifs expérimentaux adaptés. Les centres de traitement (CAL Nice, CPO, HIT en Allemagne, CNAO en Italie) ne permettent qu'un accès limité car l'utilisation clinique du faisceau est prioritaire. Les centres de recherche (GANIL, LNS Catane, GSI) permettent aussi un accès mais limité lui aussi car les expériences de physique fondamentale sont prioritaires. Ces accès aux différents centres ont été facilités par la structure France-Hadron qui regroupe les différentes équipes françaises en médecine, en biologie et en physique impliquées dans les thématiques de l'hadronthérapie. Il est cependant nécessaire de disposer d'un centre dédié à ces études, non seulement pour la physique mais aussi pour la biologie et la médecine. Il faut de plus que les caractéristiques des faisceaux soient les plus proches possible des caractéristiques des faisceaux cliniques. C'est la raison d'être du centre ARCADE.

Les différentes particules et les différents modes d'irradiation

- X : champs divers, IMRT, Tomothérapie, Cyberknife
- p : champ fixe + dégradeurs + collimateurs (passif),
faisceaux balayés + dégradeurs + spectromètre de masse (actif)
- C : champ fixe + dégradeurs + collimateurs (passif),
faisceaux balayés + dégradeurs + spectromètre de masse (actif)

Bilan avantages-inconvénients

- X : routine clinique, pas cher mais la balistique est pauvre pour la radiothérapie X conventionnelle, elle est bonne pour l'IMRT, la Tomothérapie et le Cyberknife, problème avec l'effet oxygène et les tumeurs radio-résistantes
- p : routine clinique (USA principalement, 17 centres), bonne balistique (pic de Bragg) intérêt des interactions nucléaires pour les contrôles en ligne mais plus cher et efficacité biologique équivalente aux X.
- C : bonne balistique (pic de Bragg), pas d'effet oxygène mais très cher, production de fragments secondaires qui sont un inconvénient pour la balistique mais un intérêt pour les contrôles en ligne.

II Le programme de recherche en hadronthérapie : la vision du physicien

La physique nucléaire peut contribuer à répondre aux questions ouvertes en hadronthérapie et donc à améliorer les traitements par rayonnement avec des ions légers. Cela passe par le développement de détecteurs performants, pour le contrôle du processus d'irradiation et pour l'imagerie, mais aussi par le développement de codes de calculs permettant de prédire une cartographie de dose physique précise, voire même une cartographie prévisionnelle d'effets biologiques. Les physiciens peuvent aussi contribuer au développement d'accélérateurs plus compacts et plus performants. Ils peuvent aussi étudier des modes de délivrance de faisceau innovants (raster scanning, spot scanning, etc.) permettant d'augmenter l'efficacité du traitement.

1. Détecteurs

Les laboratoires de l'IN2P3 ont un savoir-faire naturel dans la détection des rayonnements et des particules chargées. Ce savoir-faire peut être mis à profit pour développer des instruments de contrôle faisceau, des dispositifs d'imagerie innovants ou effectuer un contrôle qualité "en ligne" de l'irradiation. Voici la liste des systèmes de détection utiles pour l'hadronthérapie :

Moniteurs faisceaux :

- Moniteurs faisceaux pour la protonthérapie "hauts débits" (type S2C2) et les faisceaux d'ions carbone
- Moniteurs faisceaux pour la radiobiologie

Imagerie :

- Calorimètres et hodoscopes pour la proton CT et la carbone CT
- Imagerie de la composition chimique des tissus avec des ions légers

Contrôle balistique :

- Caméra collimatée et caméra Compton pour les γ prompts
- TEP "en ligne" pour la localisation des émetteurs β^+
- Imagerie des Vertex d'Interaction (protons secondaires)

Contrôle dosimétrique

- Dosimétrie "en ligne" à l'aide des γ prompts

Contrôle qualité du système d'irradiation

- Utilisation de scintillateurs pour le contrôle de plans de traitement avant irradiation.
- Chambres à ionisation pixellisées (2D) ou voxellisées (3D)

2. Dosimétrie prévisionnelle

La dosimétrie prévisionnelle consiste à calculer la dose qui sera déposée dans un patient lors de l'irradiation thérapeutique avec des rayons X, des protons ou des ions légers. La précision de cette dosimétrie passe par une connaissance approfondie des processus physiques et chimiques intervenant lors de l'interaction de ces rayonnements avec la matière. Pour les ions carbone, la production de fragments légers issus des collisions noyau-noyau doit être maîtrisée pour avoir une cartographie de dose physique précise et pour évaluer correctement les effets biologiques éventuellement nocifs induits par les fragments secondaires. Ces modèles pourront ensuite être intégrés dans des environnements de simulation tels que GEANT4, FLUKA, etc...

La dosimétrie prévisionnelle repose également sur la capacité à modéliser rapidement et précisément ces processus dans des programmes informatiques. Les laboratoires de l'IN2P3 ont dans ce domaine des compétences pour effectuer les mesures expérimentales de base. La modélisation de ces phénomènes fait aussi partie des compétences de ces laboratoires. De plus, ces données et/ou ces modèles peuvent être utilisés pour avoir un réel contrôle dosimétrique en ligne de l'irradiation. Cette compétence en modélisation peut également être mise à profit auprès des équipes d'hadron-biologie afin de prédire les effets biologiques des irradiations et des éventuels fragments secondaires.

Voici la liste des expérimentations et des simulations numériques d'intérêt pour l'hadronthérapie :

a. La fragmentation et les particules secondaires

- Expériences de mesures de sections efficaces doublement différentielle de production de fragments légers par fragmentation du carbone sur des cibles élémentaires d'intérêt médical.
- Expériences de mesures de sections efficaces de production d'émetteurs β^+ par collision noyau-noyau pour la proton-thérapie et la carbone-thérapie sur des cibles élémentaires d'intérêt médical.
- Modèle de collision noyau-noyau pour les fragments secondaires chargés.
- Modèles de production de γ prompts par collision noyau-noyau

b. Aide aux expériences de radiobiologie et modélisation des effets biologiques

- Modélisation des effets biologiques induits par les ions carbone.
- Etablissement d'une base de donnée reliant des quantités physiques et des effets biologiques sur les tissus sains et tumoraux d'intérêt pour la thérapie.

3. Accélérateurs innovants/lignes faisceaux

Les laboratoires de l'IN2P3 ont des compétences dans le développement d'accélérateurs et de lignes de conduite de faisceaux. Ces compétences sont nécessaires pour contribuer au développement d'accélérateurs innovants et de têtes d'irradiation de pointe. Voici une liste des développements possibles dans ce domaine :

- Cyclotrons compacts pour la hadronthérapie (proton, carbone)
- Têtes isocentriques supraconductrices (Gantries) : de tels dispositifs existent déjà sur les centres de proton-thérapie et avec un aimant "standard" au HIT à Heidelberg. Ils permettent de délivrer le faisceau sous plusieurs angles dans un même plan. L'utilisation d'aimants supra-conducteurs permettrait de réduire la taille et la masse de ces dispositifs pour la carbone-thérapie (~ 600 T au HIT!).
- Systèmes de délivrance faisceau (pencil beam scanning, spot scanning, raster scanning) : il s'agit de délivrer la dose en "peignant" la tumeur avec des faisceaux élémentaires. L'enjeu consiste ici à effectuer ce balayage dans un temps de l'ordre de deux ou trois minutes pour une dose totale d'environ 2 Gy par séance ou plus en pilotant de façon concomitante la position et l'énergie du faisceau.

4. Apport de la physique à la biologie et à la clinique

Les méthodologies et les systèmes de détection mis en œuvre au sein de l'IN2P3 peuvent donc apporter de réelles améliorations aux traitements effectués par protons ou par ions carbone. Voici une liste des principaux axes d'amélioration possibles :

- Optimisation des protocoles de traitement
- Contrôles précis des irradiateurs et des irradiations
- Imageries nouvelles (pCT, carbone CT, composition chimique)
- Modélisation des effets physiques, biologiques et/ou cliniques sur la base des données expérimentales.
- Plateforme de modélisation permettant d'intégrer les processus élémentaires et les modèles des différents domaines pour étudier l'impact des incertitudes sur la chaîne globale du traitement.

III Etat des lieux du programme de recherche

Ce paragraphe dresse un rapide état d'avancement de différents programmes expérimentaux :

Sections efficaces doublement différentielles de production de fragments secondaires

- expériences sur cibles épaisses : expériences réalisées au Japon, en Allemagne, en Italie sur des cibles d'eau. Leur but était principalement opérationnel en permettant de calibrer les modèles de dépôt de dose utilisés dans les systèmes de planification de traitement. Des expériences ont été réalisées au GANIL sur des cibles de PMMA afin de vérifier la pertinence des modèles nucléaires implantés dans les environnements de simulation (GEANT4, FLUKA).
- cibles minces : Des expériences ont été réalisées au Japon, en Allemagne (collaboration FIRST) et en Italie (LNS Catane), principalement sur ces cibles de carbone. Au GANIL, ces expériences ont été réalisées sur des cibles minces d'intérêt médical (H,C,O,Ca ~95 % des noyaux présents dans les tissus humains) par une collaboration entre le LPC Caen et l'IPHC. Les résultats de ces expériences sont accessibles sur le site hadrontherapy-data.in2p3.fr hébergé au LPC Caen.

Le contrôle faisceau

- Un moniteur gazeux IC2/3 pour la protonthérapie a été développé au LPC Caen en collaboration avec la société Ion Beam Applications (IBA). Ce moniteur équipe les têtes d'irradiation des centres de protonthérapie IBA.
- Un moniteur faisceau gazeux DOSION III est développé au LPC Caen et utilisé par les expériences de radiobiologie réalisées au GANIL dans le cadre de France-Hadron. Ce moniteur faisceau fait partie intégrante du projet BIOGRAPHIC qui vise à constituer une base de donnée liant les grandeurs physiques mesurées (TEL, dose, débit de dose, etc) avec les effets biologiques mesurés sur ces cultures cellulaires.
- Des moniteurs faisceau diamants sont en cours d'étude au LPSC Grenoble.
- Des études de moniteurs faisceaux à l'aide de couches minces sont effectuées au LLR en collaboration avec IBA.

Le contrôle balistique et dosimétrique

- Emetteurs β^+ : des tests ont été effectués au GSI et un système de contrôle "hors ligne/en salle" est installé au HIT. Un prototype de TEP "en ligne/en salle" est développé au LPC Clermont et est testé au CPO, au CAL Nice, au GANIL et au HIT.
- γ prompts / GammaDosi : De la recherche et du développement sont effectués par l'IPNL et des prototypes ont été testés au CPO, au CAL Nice, au GANIL et au HIT. Un prototype clinique réalisé par IBA est en test sur des centres de protonthérapie.
- Imagerie des Vertex d'Interaction (IVI) : De la recherche et du développement ont été effectués par l'IPNL avec des expériences au GANIL et au HIT.

Imageries

- proton CT : cette technique d'imagerie permet d'obtenir une cartographie des densités électroniques plus précise qu'avec les rayons X et avec moins de dose

déposée dans les tissus. Ce thème est à l'étude aux USA depuis une dizaine d'année et en France à l'IPNL et l'IPHC.

- carbone CT : De même qu'avec les protons, cette technique permet d'obtenir une cartographie des densités électroniques précise avec peu de dose déposée. Des études ont été effectuées au HIT. En clinique, cette technique est difficile à mettre en œuvre car il faut disposer d'une tête isocentrique.
- composition chimique in vivo avec des protons : le but est d'obtenir une cartographie des compositions chimiques des tissus en utilisant les collisions noyau-noyau. Des études préliminaires ont été effectuées à l'IPHC en collaboration avec le LPC Caen. La précision semble trop faible avec les protons et ces études sont à poursuivre avec des faisceaux de carbone.

Accélération/Ligne faisceau

- A l'heure actuelle, il n'y a aucune implication des laboratoires de l'IN2P3.

Simulation d'un traitement

- Le projet Plateforme de Modélisation pour la Radio-Thérapie (PMRT) a été initié en janvier 2014 et est piloté par le LPC Caen. Il a pour objectif d'intégrer dans un cadre unique les processus élémentaires et les modèles des différents domaines pour simuler un traitement complet et ses conséquences cliniques. Il regroupe une dizaine de laboratoires caennais en mathématique, informatique, physique, chimie, biologie et les centres cliniques (Centre François Baclesse et CHU de Caen). Le LPC Clermont apporte son expérience sur l'accès et la gestion des bases de données cliniques.

IV ARCHADE

Le centre de ressources ARCHADE (Advanced Ressources Center for HADrontherapy in Europe) a démarré officiellement le 3 décembre 2014 par la signature des premiers contrats. Ce centre permettra d'effectuer des traitements en protons et de la recherche avec des protons et des ions légers (alphas jusqu'au néon). Il est composé de quatre entités:

- Association ARCHADE pour la Recherche (organisme public): cette association a en charge la gestion et l'animation scientifique du centre. Un Bureau Animation Scientifique a été mis en place et est constitué de trois personnes : J.L.Habrand (médecin, Directeur Scientifique), C.Laurent (radio-biologiste) et D.Cussol (physicien).
- SAPHYN (société privée) : cette société apporte les garanties financières à l'ensemble du projet.
- CYCLHAD (société privée) : cette société a en charge la maîtrise d'œuvre de la construction des bâtiments de la totalité du centre, la commande du centre de protonthérapie fourni par la société IBA (S2C2 et gantry), la commande de l'accélérateur de recherches C400, et l'exploitation du site.
(contact : Philippe Lagalle directeur général SAS CYCLAD)
- Normandy Hadronthérapie (société privée) : cette société effectuera les recherches et développement de l'accélérateur de recherche C400 et procédera à sa fabrication pour livraison à la société CYCLHAD.
(contact : Marc De Leenheer Executive Project Director IBA)

Le centre ARCHADE disposera donc des éléments suivants :

- Un centre de traitement proton avec un accélérateur ProteusONE (S2C2) et une tête isocentrique.
- Un centre de recherches : la machine C400 + 3 salles expérimentales (clinique, biologie, physique)

Les équipements (en cours et à venir)

- FRACAS:dispositif pour les mesures de sections efficaces (200 k€ FrHad), premiers éléments du Mur TdV (1/8), aimant (~1M€), trajectomètres (~100 k€) et complément Mur Temps de vol (~800 k€) à financer.
- Chambre à réaction FRACAS : REC-Hadron (350 k€), étude faite, procédure d'appel d'offre en cours
- Recensement des besoins d'équipements en cours (+chimie, biologie)

Les faisceaux

- S2C2 : protons à 250 MeV
- C400 : protons à 250 MeV, ^4He , ^6Li , ^{10}B , ^{12}C à 400 MeV/A, ^{14}N , ^{16}O , ^{20}Ne ($Z/A=1/2$), Intensités : au moins 8×10^9 pps ($3 \cdot 10^{11}$ pps espéré) pour le ^{12}C , 1.8×10^{12} pps (3×10^{12} pps espéré) en proton, Radio-Fréquence : 75 MHz
- Temps disponible pour la recherche : environ 1750 h/an pour la recherche en physique, biologie et clinique, dont 850 h/an pour la physique avec des faisceaux de p à 250MeV, ^4He , ^6Li , ^{10}B , ^{12}C à 400 MeV/A, ^{14}N , ^{16}O , ^{20}Ne

Le calendrier

- signature 3 décembre 2014: signature des contrats pour la construction des bâtiments, du centre de proton-thérapie (S2C2 ProteusONE+gantry), et la construction du C400.
- 2016-2017 : construction des bâtiments
- 2016-2017 : fabrication S2C2 et installation dans les bâtiments
- 2018: premiers traitements proton mi 2018
- 2016-2019 : Finalisation design, fabrication et installation du C400
- A partir de 2019-2020: faisceaux pour la recherche

Le programme de recherche ARCHADE

Les thématiques qui seront abordées dans le centre ARCHADE sont celles décrites plus haut. Les programmes entamés par les différentes équipes seront poursuivies sur ARCHADE. D'autres thématiques peu ou pas abordées à l'heure actuelle, comme par exemple les imageries portales pour le proton et le carbone ou l'imagerie des compositions chimiques in vivo avec le carbone pourront être étudiées.

Un premier programme scientifique pour ARCHADE avait été écrit en 2008 (voir annexe jointe). La structuration actuelle du centre ARCHADE ayant changé et certains points du programme scientifique ayant déjà été accomplis, la mise à jour de ce programme est nécessaire. La structuration du programme scientifique ne comporte maintenant que les 4 groupes de travail (Working Packages ou WP) suivants :

- WP1: Médecine
- WP2: Données physico-chimiques de base
- WP2: Radio-biologie
- WP4: Développements pour l'amélioration du traitement

La mise à jour de ce programme scientifique est en cours et sera finalisé à la fin de l'année 2015. L'IN2P3 pourra bien évidemment contribuer aux WP2 et WP4 de ce programme.

V Articulation nationale

La stratégie consiste à mettre en place un maximum d'outils et avancer les programmes de recherche sur les machines et les centres existants. Ces programmes pourront ensuite être complétés et finalisés grâce aux différents faisceaux de qualité médicale proposés par ARCHADE (par exemple étude des effets physiques et biologiques des faisceaux de p à 250 MeV, ^4He , ^6Li , ^{10}B , ^{12}C à 400 MeV/A, ^{14}N , ^{16}O , ^{20}Ne). Cette articulation peut se faire naturellement de par la forte implication des équipes du GDRMI2B et plus généralement du rôle de l'IN2P3 dans les thématiques de l'hadronthérapie et de par la disponibilité suivante des centres :

- S2C2 CAL Nice : utilisation ponctuelle en recherche à partir de 2016, projet ProtoBeamLine (voir présentation G.Montarou).
- C400 centre de recherche en physique, biologie et en clinique (à partir de 2020)
- Transfert des technologies mises en place sur ProtoBeamLine vers le centre ARCHADE
- France-Hadron jusqu'en 2019 : CAL Nice & CPO pour les protons et GANIL pour les ions carbone.

Rôles possibles de l'IN2P3 dans ARCHADE

- Collaboration avec Normandy Hadronthérapie pour R&D et construction C400 ?
- Collaboration pour la construction d'une gantry carbone ?
- Sortie faisceau pour la salle physique (hachage, balayages, etc...)
- Sorties faisceau pour les autres salles, R&D modes d'irradiation ?
- Intégrer l'association ARCHADE pour la Recherche ou à défaut établir une collaboration avec CYCLHAD pour l'obtention et la gestion du temps de faisceau
- Gestion technique de la salle d'expérimentation physique ? Collaboration avec CYCLHAD ? Implication du GANIL ?
- Puissance de calcul accessible au CC IN2P3 pour la recherche en hadronthérapie ?

En résumé :

De nombreuses compétences techniques et scientifiques de l'IN2P3 sont fondamentales et indispensables pour l'hadronthérapie. Plusieurs équipes de recherche de l'IN2P3 ont une activité importante et reconnue et travaillent sur des programmes de recherche ou mettent en place des outils auprès des centres existants en particulier en France le CPO, le CAL et le GANIL. La disponibilité de ces centres pour ces programmes est évidemment limitée. Ces programmes pourront prendre leur pleine dimension et leur essor auprès de la plateforme dédiée ARCHADE qui délivrera tous les faisceaux p, ^4He , ^6Li , ^{10}B , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O , ^{20}Ne avec un temps faisceau réservé à la recherche en physique pour l'hadronthérapie.