

## Ecole Doctorale des Sciences Fondamentales

### SUJET DE THESE

**Titre de la thèse : Simulations Monte Carlo de la microdosimétrie et de la production d'espèces radiolytiques pour des faisceaux précliniques de protons et alpha à très haut débit de dose en utilisant GATE et Geant4-DNA.**

Directeur de thèse : Lydia Maigne

Unité de rattachement : Laboratoire de Physique de Clermont

Equipe : Santé

Etablissement de rattachement : Université Clermont Auvergne

Courriel et téléphone : [Lydia.Maigne@clermont.in2p3.fr](mailto:Lydia.Maigne@clermont.in2p3.fr); 0473405123

Co-encadrant éventuel : Johann Vandendorre

Unité de rattachement : SUBATECH

Etablissement de rattachement : Université de Nantes

#### Résumé :

Parmi les développements récents dans le domaine de la radiothérapie préclinique, la préservation remarquable des tissus normaux obtenue après irradiation à très haut débit de dose (VHDR), effet dit FLASH, est vraiment prometteuse. Le laboratoire de Physique de Clermont collabore avec ARRONAX, Subatech et l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) afin de mettre en place des simulations Monte Carlo d'expériences de microdosimétrie réalisées sous très haut débit de dose (VHDR) (jusqu'à 10 kGy/s) avec des protons (67 MeV) et plus tard avec des alphas pour des pics de Bragg étalés (SOBP).

Le rôle de l'oxygène dans l'irradiation FLASH est très préoccupant. Comme spécifié dans la revue théorique de la thérapie FLASH ; Spitz et al. (Spitz 2019) expliquent que les irradiations VHDR consomment tout l'oxygène disponible dans les tissus et libèrent beaucoup plus d'électrons pour ioniser le milieu et les hydroperoxydes organiques (ROOH) par rapport aux débits de dose conventionnels. Ceci impacte alors la chimie des radicaux libres lors de l'irradiation et au final, les dommages cellulaires. Le code Monte Carlo de structure de traces Geant4-DNA, première plateforme de simulation open source et open access dédiée à la nanodosimétrie et à la radiobiologie propose désormais la simulation des rendements chimiques issus de la radiolyse de l'eau ou de la dosimétrie Fricke avec d'éventuels piègeurs sous faisceaux à très hauts débits de dose.

La thèse de doctorat sera divisée en trois parties :

- Dans un premier temps, le candidat devra reproduire des lignes de faisceaux VHDR protons et alpha à l'aide de la plateforme Monte Carlo GATE afin de simuler la radiolyse de l'eau et la dosimétrie de Fricke à différentes profondeurs le long des SOBPs via Geant4-DNA. Les résultats seront validés par des mesures expérimentales d'espèces radiolytiques ( $H_2O_2$  et  $OH\cdot$ ) dans des conditions normoxiques ou hypoxiques réalisées par des collaborateurs de Subatech.
- Le candidat utilisera la quantification des produits chimiques responsables de dommages indirects aux tissus et aux cellules pour calculer la dose biologique délivrée aux cellules et tumeurs xénogreffées sur petits animaux. Pour cela, le doctorant adaptera un outil spécifique, le BioDoseActor, développé au sein de la plateforme open-source Monte Carlo GATE pour prédire les survies cellulaires sous faisceaux d'ions précliniques et cliniques à l'échelle du voxel. Cet outil doit être validé et adapté pour les faisceaux VHDR.
- Enfin, le candidat validera des fractions de survie cellulaire simulées avec des données expérimentales de collaborateurs de l'ICO et de Subatech pour différentes lignées cellulaires.

Le candidat intégrera un groupe dynamique dont la recherche est à l'interface entre la physique et les sciences du vivant, ce groupe comprend des physiciens, des ingénieurs informaticiens, des biologistes et des chimistes.

Cette thèse nécessite des compétences en physique médicale et en informatique. La connaissance de différents algorithmes et/ou logiciels Monte Carlo sera fortement appréciée, notamment la connaissance des langages de programmation C++ et Python.